

und deren tautomere Formen, Isomere und Salze.

Tautomerie der erfindungsgemäßen Verbindungen bezieht sich in Abhängigkeit der oben aufgeführten Substituentendefinitionen von E, T, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> auf die Möglichkeit der Verlagerung der exocyclischen Doppelbindungen in den 5-gliedrigen Heterocyclus.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze der heteroatomhaltigen Benzocyclopentanoxazolidinone können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

10 Als Salze können Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

15 Als Salze können außerdem Reaktionsprodukte mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhalogenide, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyljodide fungieren.

Heterocyclus steht im allgemeinen für einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Ring, der als Heteroatome bis zu 3 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann. Bevorzugt werden genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl.

20 Dazu gehören auch über N-gebundene, 5- bis 6-gliedrige gesättigte Heterocyclen, die außerdem als Heteroatome bis zu 2 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten können, wie beispielsweise Piperidyl, Morpholinyl oder Piperazin oder Pyrrolidinyl. Besonders bevorzugt sind Piperidyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert. Butyl-dimethylsilyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, tert. Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Tetrahydropyran-2-yl, Formyl, Acetyl, Trichloroacetyl, 2,2,2-Trichloroethoxycarbonyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, Benzoyl, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt sind Acetyl, tert. Butyldimethylsilyl oder Tetrahydropyran-2-yl.

30 Aminoschutzgruppe im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichloroethoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, 2-Chloroacetyl, 2,2,2-Trifluoroacetyl, 2,2,2-Trichloroacetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methoxyphenyl oder Triphenylmethyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen

40 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

45	R <sup>1</sup>	für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR <sup>2</sup> , O-SO <sub>2</sub> R <sup>3</sup> oder -NR <sup>4</sup> R <sup>5</sup> steht, worin
	R <sup>2</sup>	geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
50	R <sup>3</sup>	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Toluolyl bedeutet
55	R <sup>4</sup> und R <sup>5</sup>	gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, tert.Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl bedeuten, oder

EP 0 738 726 A1

R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> eine Gruppe der Formel -CO-R<sup>6</sup>, P(O)(OR<sup>7</sup>)(OR<sup>8</sup>) oder -SO<sub>2</sub>-R<sup>9</sup> bedeutet, worin

R<sup>6</sup> Cyclopropyl, Fluor-substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzoyloxy oder Wasserstoff bedeutet, oder

R<sup>6</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert sind, oder geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> bedeutet, worin

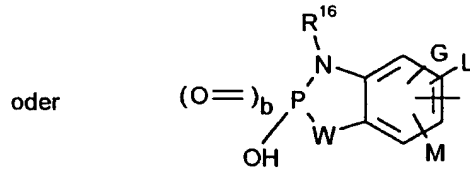
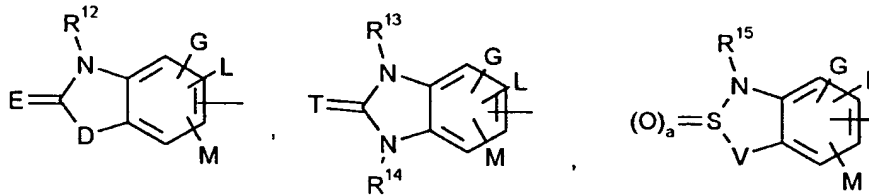
R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R<sup>6</sup> Isoxazolyl, Furyl, Thienyl, Pyrrol, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert sind

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R<sup>9</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

A für einen Rest der Formel



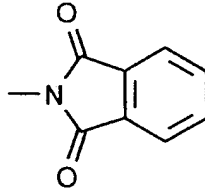
steht, worin

G, L und M gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Trifluormethyl, Formyl, Nitro, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel -CO-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> stehen, worin

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

R<sup>12</sup>

Wasserstoff, Cyclopropylcarbonyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 9 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Azido, Trifluormethyl, Pyridyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Phenyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy-carbonyl, Naphthyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_c-NR^{19}R^{20}$ ,  $R^{21}-N-SO_2-R^{22}$ ,  $R^{23}R^{24}-N-SO_2-$ ,  $R^{25}-S(O)_d-$  oder



substituiert ist, worin

c

eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup>

die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Piperidylring bilden, die gegebenenfalls, auch über die freie N-Funktion, durch Methyl, Ethyl oder Acetyl substituiert sind,

R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup>

die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

d

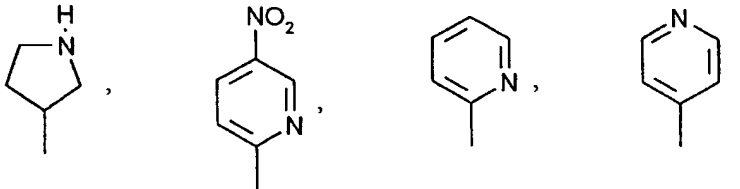
eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

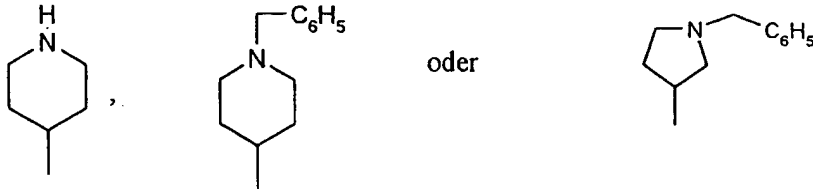
R<sup>22</sup> und R<sup>25</sup>

gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder TolyI bedeuten, oder

R<sup>12</sup>

einen Rest der Formeln





5

10

bedeutet oder  
eine Gruppe der Formel  $-\text{COCCL}_3$  oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Trifluormethyl, Trichlormethyl oder eine Gruppe der Formel  $-\text{OR}^{26}$  substituiert ist,  
worin

15

$\text{R}^{26}$

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist,  
oder

20

$\text{R}^{12}$

eine Gruppe der Formel  $-(\text{CO})_6-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ ,  $-\text{NR}^{29}-\text{SO}_2\text{R}^{30}$ ,  $\text{R}^{31}\text{R}^{32}-\text{N}-\text{SO}_2-$  oder  $\text{R}^{33}-\text{S}(\text{O})_f$  bedeutet,  
worin

25

e

die oben angegebene Bedeutung von c hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

$\text{R}^{27}$ ,  $\text{R}^{28}$  und  $\text{R}^{29}$

die jeweils oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$  und  $\text{R}^{21}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

30

$\text{R}^{31}$  und  $\text{R}^{32}$

die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^{17}$  und  $\text{R}^{18}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

f

die oben angegebene Bedeutung von d hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

35

$\text{R}^{30}$  und  $\text{R}^{33}$

die jeweils oben angegebene Bedeutungen von  $\text{R}^{22}$  und  $\text{R}^{25}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

D

ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,

40

E

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel NH bedeutet,

T

ein Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet,

$\text{R}^{13}$  und  $\text{R}^{14}$

die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^{12}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,  
oder

45

T

ein Schwefelatom bedeutet,  
mit der Maßgabe, daß  $\text{R}^{13}$  und  $\text{R}^{14}$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^{12}$  haben, aber nicht für Wasserstoff stehen,  
oder im Fall, daß  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  und  $\text{R}^{14}$  nicht für Wasserstoff stehen, E und/oder T eine Gruppe der Formel  $\text{NR}^{34}$  bedeuten, worin  $\text{R}^{34}$  mit Ausnahme von Wasserstoff die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^{12}$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,  
oder

50

55

$\text{R}^{34}$

Cyano oder eine Gruppe der Formel  $-\text{CO}_2\text{R}^{35}$  bedeutet,  
worin

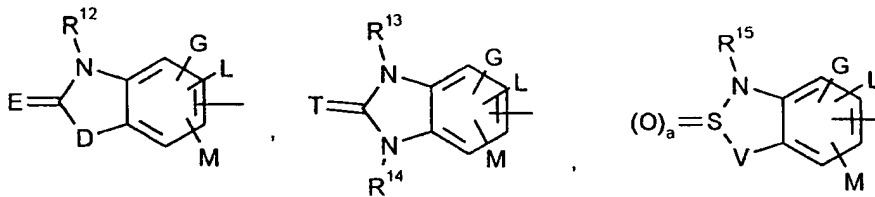


EP 0 738 726 A1

	R <sup>35</sup>	Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,
5	V und W	die oben angegebene Bedeutung von D haben oder die oben aufgeführte Gruppe N-R <sup>14</sup> bedeuten und mit dieser gleich oder verschieden sind,
	a	eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
	b	eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
10	R <sup>15</sup> und R <sup>16</sup>	die oben angegebene Bedeutung von R <sup>12</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
	und deren tautomeren Formen und Salze.	
15	Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher	
	R <sup>1</sup>	für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR <sup>2</sup> , O-SO <sub>2</sub> R <sup>3</sup> oder -NR <sup>4</sup> R <sup>5</sup> steht,
20		worin
	R <sup>2</sup>	geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
25	R <sup>3</sup>	Methyl, Ethyl, Phenyl oder Toluolyl bedeutet,
	R <sup>4</sup> und R <sup>5</sup>	gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, tert.Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl bedeuten,
30		oder
	R <sup>4</sup> oder R <sup>5</sup>	eine Gruppe der Formel -CO-R <sup>6</sup> , P(O)(OR <sup>7</sup> )(OR <sup>8</sup> ) oder -SO <sub>2</sub> R <sup>9</sup> bedeutet,
35		worin
	R <sup>6</sup>	Cyclopropyl, Fluor-substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyloxy oder Wasserstoff bedeutet,
40	R <sup>6</sup>	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert sind, oder
		geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl- oder Acyl ist jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder
45		eine Gruppe der Formel -NR <sup>10</sup> R <sup>11</sup> bedeutet, worin
	R <sup>10</sup> und R <sup>11</sup>	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
50	R <sup>6</sup>	Isoxazolyl, Furyl, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert sind
	R <sup>7</sup> und R <sup>8</sup>	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,
55	R <sup>9</sup>	Methyl oder Phenyl bedeutet,

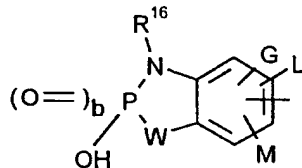
A

für einen Rest der Formel



10

oder



20

steht,  
worin

G, L und M

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Formyl, Nitro, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe -CO-NH<sub>2</sub> stehen,

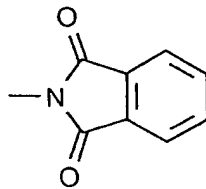
25

R<sup>12</sup>

Wasserstoff, Cyclopropylcarbonyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Azido, Trifluormethyl, Pyridyl, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzoyloxy carbonyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und/oder durch eine Gruppe der Formel - (CO)<sub>c</sub>-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>-N-SO<sub>2</sub>-R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-N-SO<sub>2</sub>-, R<sup>25</sup>-S(O)<sub>d</sub>- oder

30

35



45

substituiert sind,  
worin

c

eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

50

R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup>

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

d

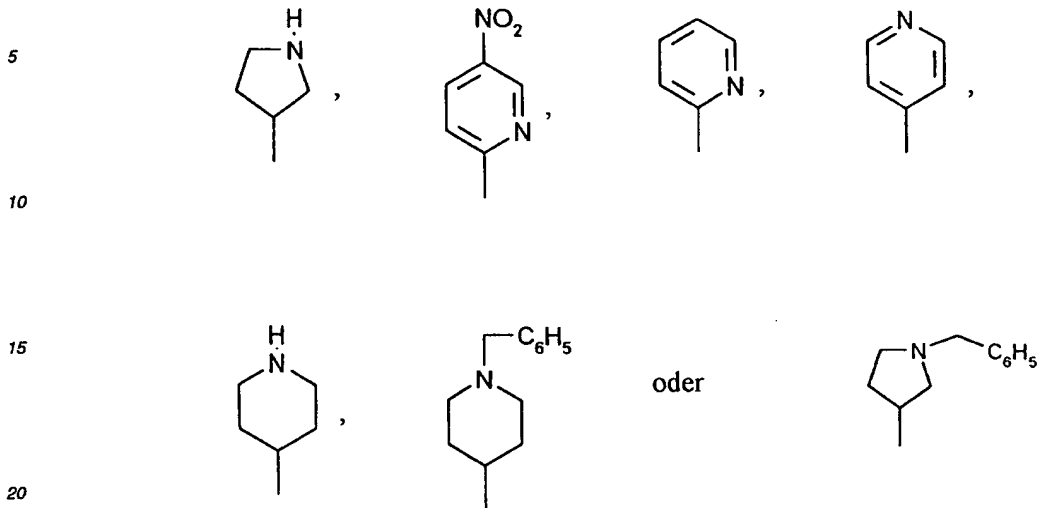
eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

55 R<sup>22</sup> und R<sup>25</sup>

gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder Tolyll bedeuten, oder

R<sup>12</sup>

einen Rest der Formeln



oder

25

bedeutet oder  
eine Gruppe der Formel  $-\text{COCCl}_3$  oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Trifluormethyl, Trichlormethyl, eine Gruppe der Formel  $-\text{OR}^{26}$  substituiert ist, worin

30

R<sup>26</sup>

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, oder

35 R<sup>12</sup>

eine Gruppe der Formel  $-(\text{CO})_e-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$  oder  $\text{R}^{33}-\text{S}(\text{O})_f$  bedeutet, worin

e

die Zahl 1 bedeutet,

40 R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup>

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

f

die oben angegebene Bedeutung von d hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

45 R<sup>33</sup>

Methyl, Phenyl, Toly oder Benzyl bedeutet,

D

ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,

E

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel NH bedeutet,

50

T

ein Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet,

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup>

die oben angegebene Bedeutung von R<sup>12</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder

55

T

ein Schwefelatom bedeutet, mit der Maßgabe, daß R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>12</sup> haben, aber nicht für Wasserstoff stehen, oder im Fall, daß R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> nicht für Wasserstoff stehen, E und/oder T

EP 0 738 726 A1

eine Gruppe der Formel  $NR^{34}$  bedeuten, worin  $R^{34}$  mit Ausnahme von Wasserstoff die oben angegebene Bedeutung von  $R^{12}$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder

- 5  $R^{34}$  Cyano oder eine Gruppe der Formel  $-CO_2R^{35}$  bedeutet, worin
- $R^{35}$  Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Nitro substituiert sind,
- 10 V und W die oben angegebene Bedeutung von D haben oder die oben aufgeführte Gruppe  $N-R^{14}$  bedeuten und mit dieser gleich oder verschieden sind,
- a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
- 15 b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- $R^{15}$  und  $R^{16}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{12}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

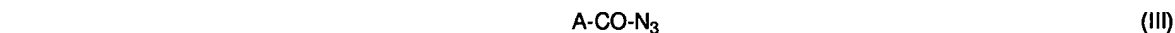
20 und deren tautomeren Formen und Salze.  
 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher G, L und M für Wasserstoff stehen und der Oxazolidinonrest in den Positionen 5 oder 6 an den Phenylring angebunden ist.

25 Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) oder (III)



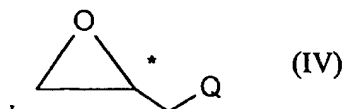
oder



in welchen

A die oben angegebene Bedeutungen hat, mit Lithiumbromid/ $(C_4H_9)_3 P(O)$  und Epoxiden der allgemeinen Formel (IV)

40



in welcher

Q für  $C_1-C_6$ -Acyloxy steht,

50

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umsetzt, und im Fall  $R^1 = OH$  durch eine typische Esterverseifung oder durch eine typische Umesterung die Hydroxyfunktion freisetzt,

55

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat  
und

5

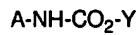
X für eine typische Schutzgruppe, vorzugsweise Benzyl steht,

in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base, beispielsweise Lithiumalkylen oder Lithium-N-alkyl- oder Lithium-N-silylalkylamiden, vorzugsweise N-Butyllithium, mit Epoxiden der allgemeinen Formel (IV) umgesetzt,  
oder

10

[C] im Fall  $R^1 = OH$ , zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (III) durch Abspaltung von Stickstoff in Alkoholen in die Verbindungen der allgemeinen Formel (Va)

15



(Va)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat  
und

20

Y für geradkettiges oder verzweigtes  $C_2-C_6$ -Alkyl, vorzugsweise n-Butyl steht,

überführt,

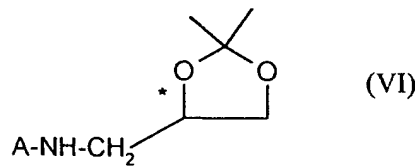
25

und in einem zweiten Schritt wie unter [A] beschrieben in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Lithium-N-alkyl- oder N-Silylalkylamiden oder n-Butyllithium und Epoxiden der allgemeinen Formel (IV) umgesetzt,  
oder

30

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

35



40

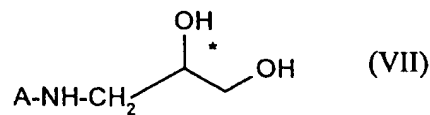
in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,  
entweder direkt mit Säuren und Kohlensäurediethylester  
umsetzt,

45

oder zunächst durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) mit Säuren die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

50



55

in welcher

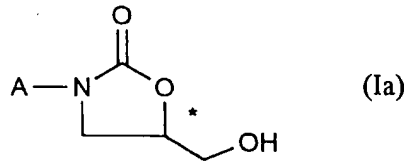
A die oben angegebene Bedeutung hat,

herstellt,

und anschließend in Anwesenheit eines Hilfsmittels in inerten Lösemitteln cyclisiert,  
oder

[E] zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

5



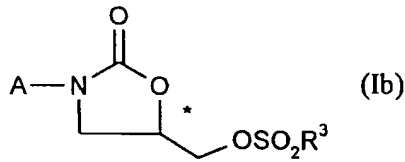
10

in welcher

15

A die oben angegebene Bedeutung hat, durch Umsetzung mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

20



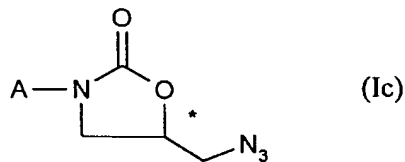
25

in welcher

30

A und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, überführt, anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)

35



40

in welcher

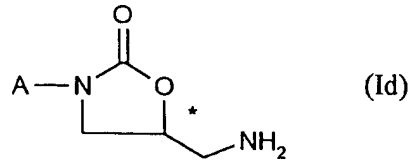
45

A die oben angegebene Bedeutung hat, herstellt, in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O)<sub>3</sub>-P oder PPh<sub>3</sub>, vorzugsweise (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>P in inerten Lösemitteln und mit Säuren in die Amine der allgemeinen Formel (Id)

50

55

5



10

in welcher

A

die oben angegebene Bedeutung hat, überführt, und durch Umsetzung mit Acetanhydrid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (VIII)

15



in welcher

20

R<sup>6</sup>

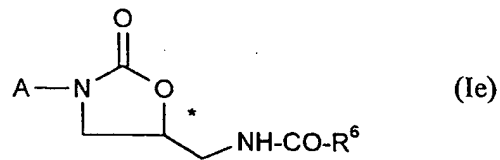
die oben angegebene Bedeutung hat und

R<sup>36</sup>

für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest -OCOR<sup>6</sup> steht, in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

25

30



35

in welcher

A und R<sup>6</sup>

die oben angegebene Bedeutung haben,

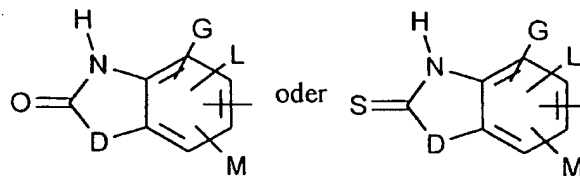
40

herstellt, oder

[F] im Fall A =

45

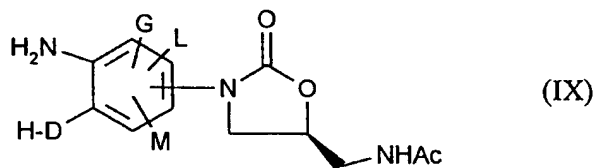
50



55

Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

5



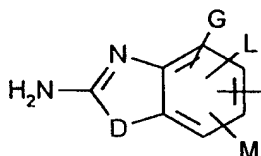
10

in welcher

G, L, M und D die oben angegebene Bedeutung haben,

15 entweder mit Carbonyldiimidazol bzw. Thiocarbonyldiimidazol in Dimethylformamid oder durch Umsetzung mit  $\text{KS-CO}_2\text{-C}_2\text{H}_5 / \text{CH}_3\text{OH}$  und anschließender Zugabe von Wasser cyclisiert, im Fall A =

20



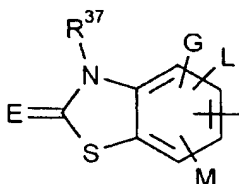
25

die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) mit  $\text{BrCN} / \text{H}_2\text{O} / \text{CH}_3\text{OH}$  umsetzt, oder

30 [G] im Fall  $\text{R}^{12} \neq \text{H}$ , ausgehend von den Verbindungen mit  $\text{R}^1 = \text{NH-COCH}_3$  eine Acylierung oder eine Alkylierung unter Doppelbindungsverschiebung durchführt, oder

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit dem Rest

35



45

worin

40  $\text{R}^{37}$   $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, vorzugsweise  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl bedeutet und  $\text{E} = \text{O}$ ,

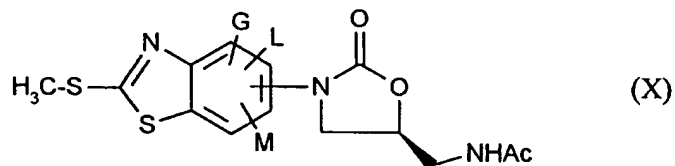
50

55



Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

5



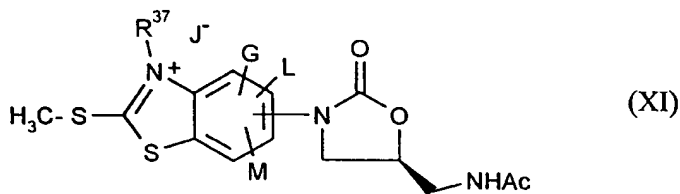
10

in welcher

15 G, L und M die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst durch Umsetzung mit C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylhalogeniden, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyljodiden, in inerten Lösemitteln in die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

20



25

in welcher

30

R<sup>37</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, vorzugsweise für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl steht,

und

G, L und M die oben angegebene Bedeutung haben,

35

überführt,

und in einem letzten Schritt mit Methanol zur Reaktion bringt,

und im Fall E = S Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) einer Thermolyse unterzieht,

und im Fall der S-Oxide eine Oxidation nach üblicher Methode durchführt,

und gegebenenfalls weitere Substituenten oder bereits vorhandene funktionelle Gruppen nach üblichen Methoden, wie

40

beispielsweise Alkylierung, Redoxreaktionen, Substitutionsreaktionen und/oder Verseifungen oder Ein- und Abbau von Schutzgruppen, einführt bzw. derivatisiert.

45

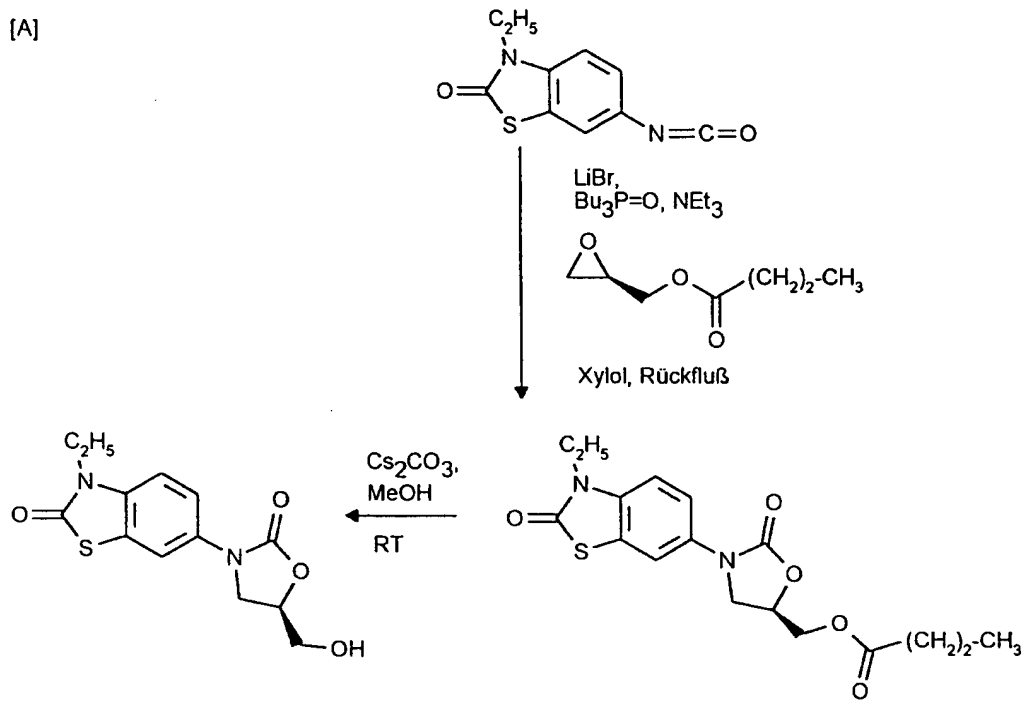
50

55

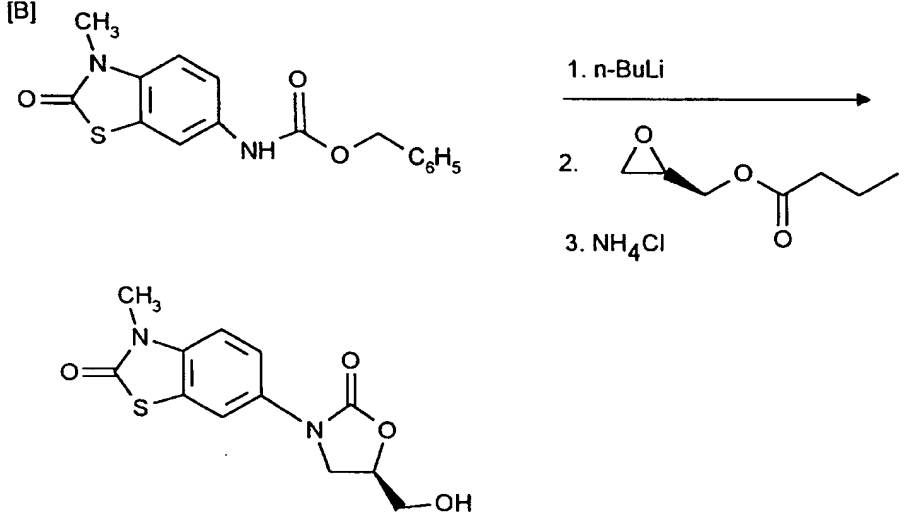
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55



[B]



[C]

5

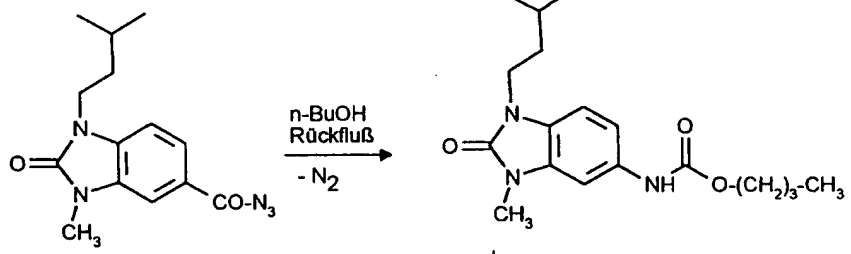
10

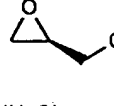
15

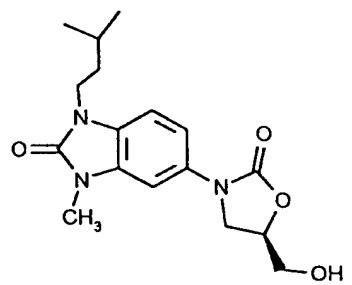
20

25

30



1. n-BuLi
2.  CCOC1CO1
3. NH<sub>4</sub>Cl



[D]

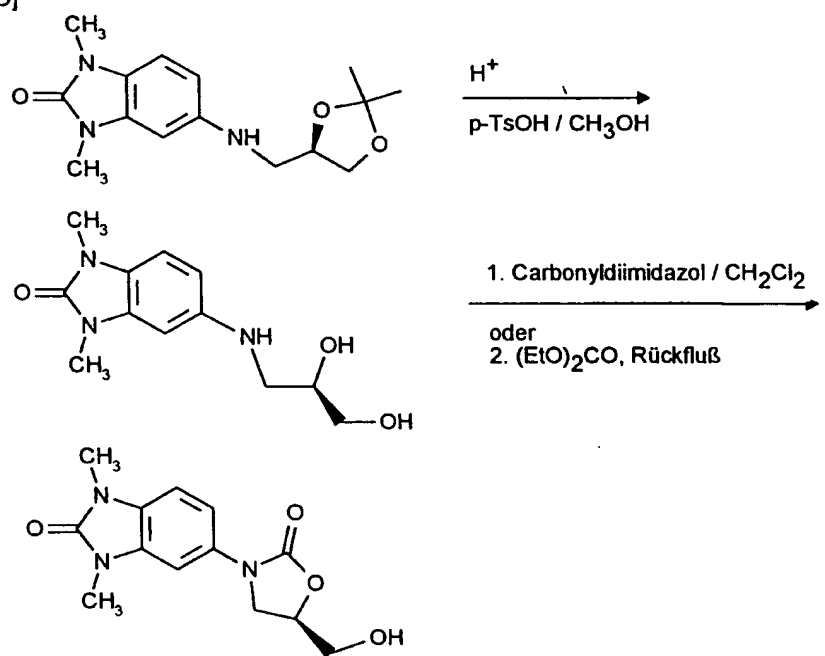
35

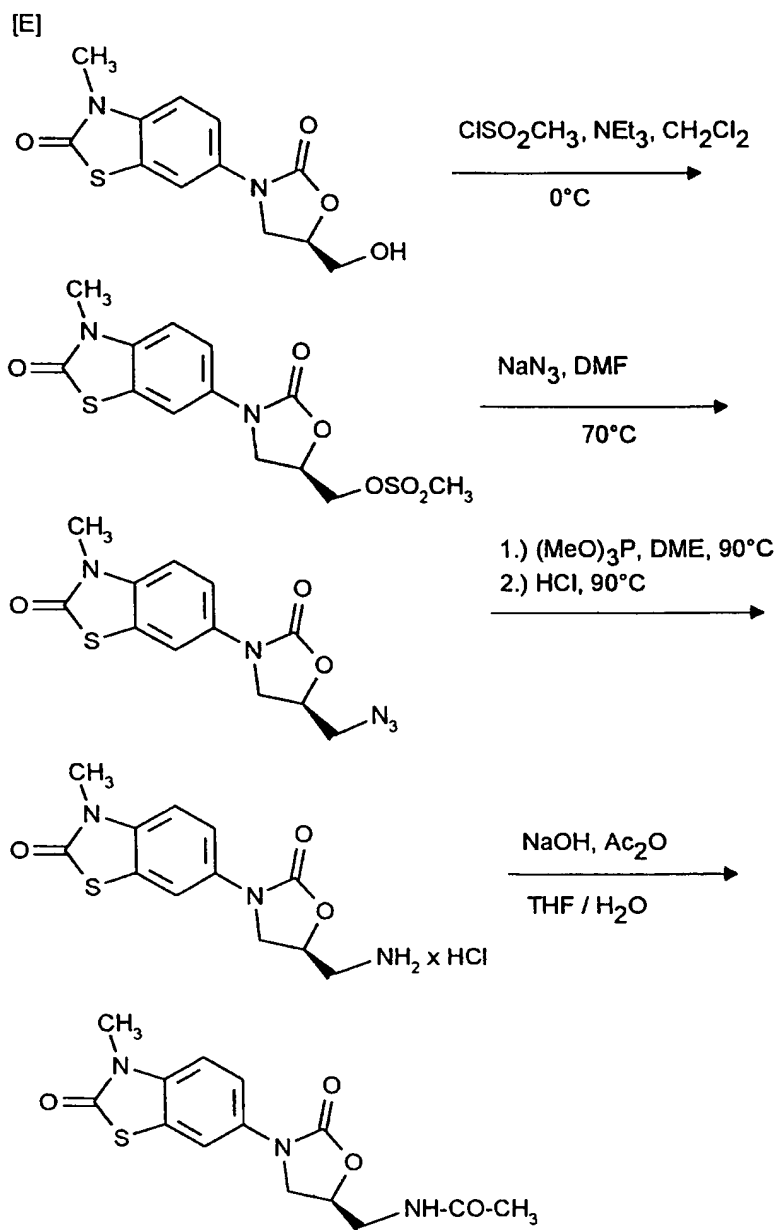
40

45

50

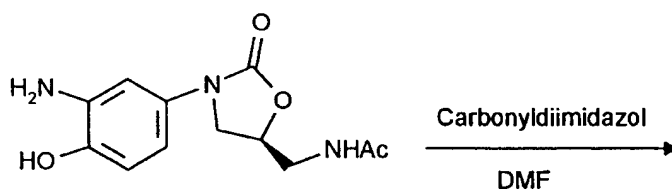
55



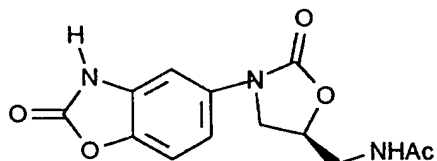


[F]

5

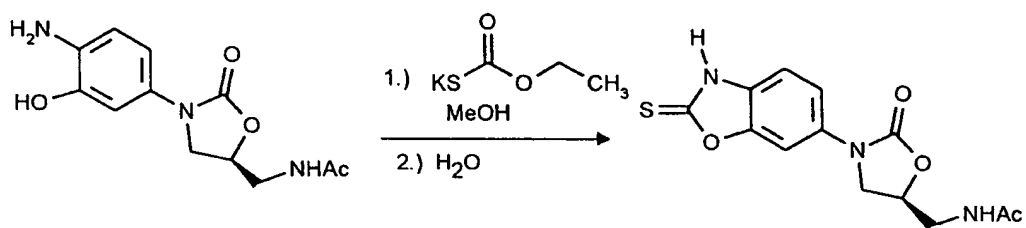


10



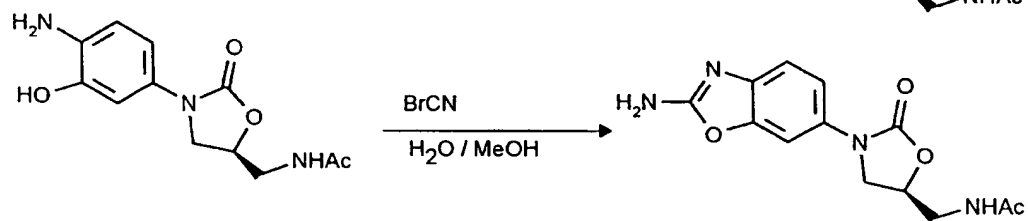
15

20



25

30



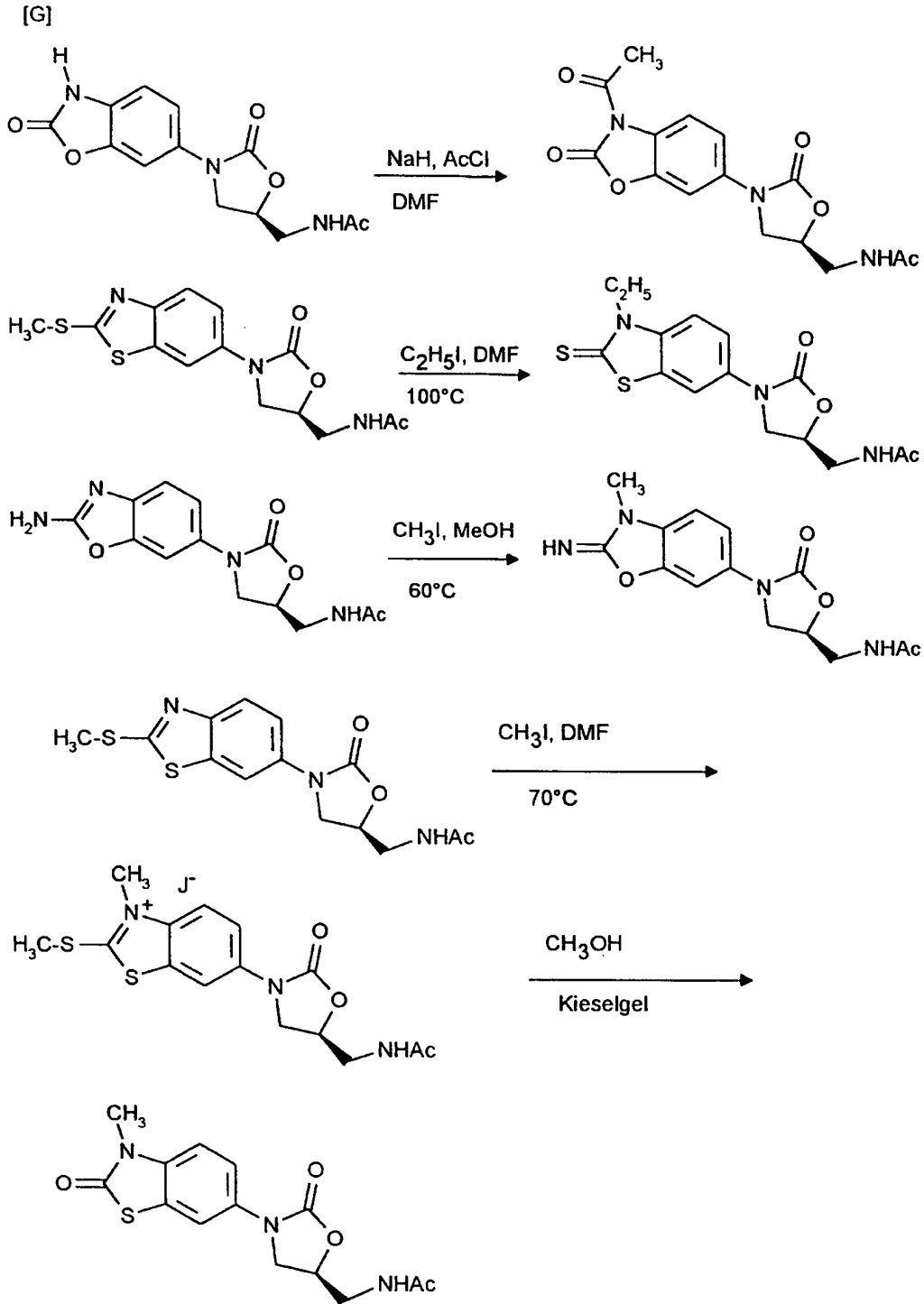
35

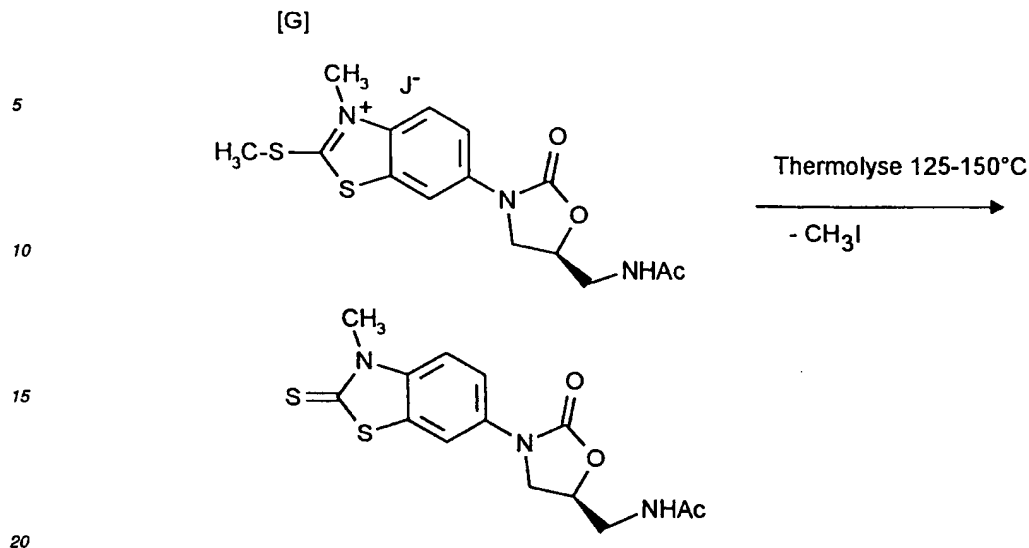
40

45

50

55





Als Lösemittel eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder tert. Butylmethylether, oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethyl-phosphorsäuretriamid, oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Benzol, Dichlorbenzol, Xylol oder Toluol, oder Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Essigester, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Pyridin, Picolin oder N-Methylpiperidin. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden.

Als Basen eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliumethanolat, oder organische Amine wie Ethyldiisopropylamin, Triethylamin, Picolin, Pyridine oder N-Methylpiperidin, oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder Lithium-N-silylalkylamide, wie beispielsweise Lithium-N-(bis)triphenylsilylamid oder Lithiumalkyle wie n-Butyllithium.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV) und (Va) eingesetzt.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Das Verfahren [A] erfolgt bevorzugt in Xylol oder Dichlorbenzol, gegebenenfalls in Gegenwart von Triethylamin, unter Rückfluß.

Die basenkatalysierte Umesterung wird mit einem der oben aufgeführten Alkohole, vorzugsweise Methanol, in einem Temperaturbereich von -10°C bis +40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt.

Als Basen eignen sich im allgemeinen Natriumhydrogencarbonat, Natriummethanolat, Hydrazinhydrat, Kaliumcarbonat oder Caesiumcarbonat. Bevorzugt ist Caesiumcarbonat.

Das Verfahren [B] erfolgt in einem der oben aufgeführten Ether mit Lithiumalkylverbindungen oder Lithium-N-silylamiden, wie beispielsweise n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Lithium-bis(trimethylsilylamid), vorzugsweise in Tetrahydrofuran und Lithium-bis(trimethylsilylamid) oder n-Butyllithium, in einem Temperaturbereich von -100°C bis +20°C, vorzugsweise von -75°C bis -40°C.

Für das Verfahren [C] eignen sich für den 1. Schritt vorzugsweise die oben aufgeführten Alkohole, im Falle der anschließenden Cyclisierung Tetrahydrofuran.

Als Basen für die Cyclisierung eignen sich vorzugsweise die oben aufgeführten Lithium-N-silylalkylverbindungen oder n-Butyllithium. Besonders bevorzugt ist n-Butyllithium.

Der erste Reaktionsschritt wird bei der Siedetemperatur des entsprechenden Alkohols, die Cyclisierung in einem Temperaturbereich von -70°C bis Raumtemperatur durchgeführt.

Die Cyclisierung [D] wird in Anwesenheit eines Hilfsmittels und/oder Anwesenheit einer Säure durchgeführt.

Als Säuren eignen sich im allgemeinen anorganische Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Carbonsäuren mit 1-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor und/oder Brom, wie

beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure oder Propionsäure, oder Sulfonsäuren mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylresten oder Arylresten wie beispielsweise Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure. Besonders bevorzugt ist Salzsäure.

Die Säure wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 2 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) eingesetzt.

Als Hilfsmittel eignen sich die üblichen Reagenzien wie Phosgen, Carbonyldiimidazol oder Kohlensäurediethylester oder Chlorameisensäuretrichlormethylester. Bevorzugt sind Carbonyldiimidazol, Kohlensäurediethylester oder Chlorameisensäuretrichlormethylester.

Als Lösemittel eignen sich die oben aufgeführten Halogenkohlenwasserstoffe. Bevorzugt ist Methylenchlorid.

Die Cyclisierungen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis 100°C, vorzugsweise bei -20°C bis Raumtemperatur.

Die Acylierung [E] erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether oder Halogenkohlenwasserstoffen, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, in einem Temperaturbereich von -30°C bis 50°C, bevorzugt von -10°C bis Raumtemperatur.

Die Reduktionen erfolgen im allgemeinen mit Hydriden in inerten Lösemitteln oder mit Boranen, Diboranen oder ihren Komplexverbindungen.

Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden.

Bevorzugt werden die Reduktionen mit Hydriden, wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden sowie Boranen durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid oder Boran-Tetrahydrofuran eingesetzt.

Die Reduktion der Azide [E] erfolgt mit (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>P und Salzsäure.

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von -20°C bis +90°C.

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Diethylenglykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid, oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Die Abspaltung der Hydroxyschutzgruppen erfolgt im allgemeinen nach üblicher Methode, beispielsweise durch hydrogenolytische Spaltung der Benzylether in den oben aufgeführten inerten Lösemitteln in Anwesenheit eines Katalysators mit Wasserstoff-Gas.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe erfolgt im allgemeinen, ebenfalls nach üblichen Methoden, abspaltet und zwar vorzugsweise Boc mit Salzsäure in Dioxan, Fmoc mit Piperidin und Z mit HBr/HOAc oder durch Hydrogenolyse.

Die oben aufgeführten anderen Derivatisierungsreaktionen erfolgen im allgemeinen nach denen in Compendium of Organic Synthetic Methods, T.T Harrison und S. Harrison, Wiley Interscience, publizierten Methoden.

Bevorzugt werden Redoxreaktionen, reduktive Aminierung, Umesterung und die Halogenisierung von Methylgruppen mit N-Bromsuccinimid (NBS) oder N-Chlorsuccinimid (NCS) aufgeführt, die im folgenden beispielhaft erläutert werden.

Als Lösemittel für die Alkylierung eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid.

Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis +150°C, vorzugsweise bei Raumtemperaturen bis +100°C, bei Normaldruck durchgeführt.

Die Amidierung und die Sulfoamidierung erfolgen im allgemeinen in inerten Lösemitteln in Anwesenheit einer Base und eines Dehydratisierungsmittels.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfractionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Acetonitril oder Tetrahydrofuran. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan und Tetrahydrofuran.



Als Basen für die Amidierung und die Sulfoamidierung eignen sich die üblichen basischen Verbindungen. Hierzu gehören vorzugsweise Alkali- und Erdalkalihydroxide wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natriummethanolat oder -ethanolat, Kaliummethanolat oder -ethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder organische Amine wie Benzyltrimethylammoniumhydroxid, Tetrabutylammoniumhydroxid, Pyridin, Triethylamin oder N-Methylpiperidin.

Die Amidierung und die Sulfoamidierung werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt bei 25°C bis 40°C, durchgeführt.

Die Amidierung und die Sulfoamidierung werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Amidierung und der Sulfoamidierung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 Mol, bezogen auf 1 Mol der jeweiligen Carbonsäure, eingesetzt.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich Carbodiimide wie beispielsweise Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanphosphorsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Benzotriazolyl-oxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexyfluorophosphat oder Phosphonsäurediphenylesteramid oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder 4-Dimethylaminopyridin.

Als Basen eignen sich für die Verseifung die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich für die Verseifung Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Die Verseifung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von +20°C bis +80°C durchgeführt.

Im allgemeinen wird die Verseifung bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Verseifung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 Mol bezogen auf 1 Mol des Esters eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendet man molare Mengen der Reaktanden.

Die Veresterung erfolgt im allgemeinen mit den entsprechenden Alkoholen in Anwesenheit von Säuren, vorzugsweise Schwefelsäure, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, vorzugsweise von 50°C bis 100°C und Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV) und (VIII) sind bekannt oder können nach üblichen Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind größtenteils neu und können beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannt oder neu und können dann beispielsweise hergestellt werden, indem man die entsprechenden Amine mit Chlorameisensäuretrichlorethylester in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Xylol bei Rückflusstemperatur umsetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind teilweise bekannt oder neu und können dann beispielsweise hergestellt werden, indem man ausgehend von den entsprechenden Carbonsäuren entweder mit Chlorameisensäureisobutylester / Aceton, Natriumazid/Wasser oder mit Diphenylphosphorylazid / Tetrahydrofuran oder mit Xylol oder Methylenechlorid in Gegenwart einer der oben angegebenen Basen, vorzugsweise Triethylamin, bei -10°C bis Raumtemperatur umsetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V) und (Va) sind teilweise bekannt oder neu und können entweder durch Abspaltung von Stickstoff aus den entsprechenden Carbonsäureaziden und Umsetzung mit den entsprechenden Alkoholen oder durch Umsetzung der entsprechenden Amine mit Chlorameisensäureestern, vorzugsweise Chlorameisensäurebenzylester in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Dioxan, in einem Temperaturbereich von -10°C bis 200°C, vorzugsweise von 0°C bis 150°C, hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) sind neu und können beispielsweise wie unter [A], [B], [D] oder [E] beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib), (Ic), (Id) und (Ie) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind größtenteils bekannt oder neu und können beispielsweise hergestellt werden, indem man ausgehend von den freien Aminen (Ia) entweder mit dem Acetonid von Glycerinaldehyd in Methanol und in Anwesenheit von Natriumacetat / Natriumcyanborhydrid oder von Natriumborant und Methanol in einem Temperaturbereich von -20°C bis +40°C, bevorzugt von -10°C bis 20°C und Normaldruck umsetzt.

5 Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) [F] erfolgt in einem Temperaturbereich von -10°C bis 150°C, vorzugsweise von 10°C bis 60°C und Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) sind vom Bedeutungsumfang der EP 609 905 umfaßt, als konkrete Verbindungen aber neu und können in Analogie zu dem oben aufgeführten Verfahren [E] durch Einsatz von Acetylchlorid hergestellt werden.

10 Die Acylierungen [G] erfolgen im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemitteln, vorzugsweise Dimethylformamid, in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Natriumhydrid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, vorzugsweise von 20°C bis 80°C und Normaldruck.

Die Alkylierungen unter Doppelbindungsverlagerung erfolgen in Abhängigkeit des Restes A in einem der oben aufgeführten Lösemitteln vorzugsweise Dimethylformamid oder Methanol, in einem Temperaturbereich von 30°C bis

15 150°C, vorzugsweise von 50°C bis 110°C und Normaldruck.

Die Umsetzung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) [G] erfolgt in einem der oben aufgeführten Lösemitteln, vorzugsweise Dimethylformamid in einem Temperaturbereich von -10°C bis 150°C, vorzugsweise von 20°C bis 70°C und Normaldruck.

Die Thermolyse [G] erfolgt in einem Temperaturbereich von 80°C bis 200°C, bevorzugt von 125°C bis 150°C.

20 Die Oxidation zum S-oxid erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Methylchlorid mit Oxidationsmitteln wie beispielsweise Metachlorperbenzoesäure, Wasserstoffperoxid, Peressigsäure oder Oxon, vorzugsweise mit Metachlorperbenzoesäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 80°C, bevorzugt von 20°C bis 60°C.

25 Die Verbindungen der Formel (X) sind als konkrete Verbindungen neu und können in Analogie zu dem oben aufgeführten Verfahren [E] hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die MHK-Werte wurden mit Hilfe der Mikrodilutionsmethode in BH-Medium bestimmt. Jede Prüfsubstanz wurde im Nährmedium gelöst. In der Mikrotiterplatte wurde durch serielle Verdünnung eine Konzentrationsreihe der Prüfsubstanzen angelegt. Zur Inokulation wurden Übernachtskulturen der Erreger verwandt, die zuvor im Nährmedium 1:250 verdünnt wurden. Zu 100 µl der verdünnten, wirkstoffhaltigen Nährlösungen wurden je 100 µl Inokulationslösung gegeben.

30 Die Mikrotiterplatten wurden bei 37°C bebrütet und nach ca. 20 Stunden (stapho) oder nach 3 bis 5 Tagen (Mycobacterium) abgelesen. Der MHK-Wert (µg/ml) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der kein Wachstum zu erkennen war.

35

40

45

50

55

MHK-Werte (µg/ml):

Bsp.-Nr.	Staph. 133	Staph. 48N	Staph. 25701	Staph. 9TV	E. coli Neumann	Klebs. 57 USA	Psdm. Bonn
17	8	8	8	8	>64	>64	>64
18	0,25	0,25	0,25	0,06	>64	>64	>64
22	1	1	1	0,5	>64	>64	>64
24	8	16	16	16	>64	>64	>64
37	1	1	1	0,5	16	64	64
38	4	4	4	1	>64	>64	>64
39	4	4	4	4	>64	>64	>64
43	0,25	0,125	0,25	0,125	>32	>64	>64
44	0,5	0,5	0,5	0,5	>64	>64	>64
38	4	4	4	1	>64	>64	>64
47	0,5	0,5	0,5	0,25	32	64	>64
56	0,5	0,5	0,5	0,25	64	>64	>64
70	0,5	0,5	0,5	0,5	>64	>64	>64

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55

Bsp.-Nr.	Staph. 133	Staph. 48N	Staph 25701	Staph. 9TV	E. coli Neumann	Klebs. 57 USA	Psdm. Bonn
62	1	1	1	0,5	>64	>64	>64
84	1	1	1	0,5	64	>64	>64
94	0,5	0,5	0,5	0,25	64	>64	>64

MBK-Werte ( $\mu\text{g/ml}$ )  
Keim: *Mycobacterium smegmatis*

Bsp.-Nr.	DSM 43061	DSM 43078	DSM 43277	DSM 43299	DSM 43464	DSM 43465
18	0,25	0,25	0,25	1	1	0,5
56	1	1	0,25	1	4	0,5
54	4	1	2	4	16	4
70	0,25	0,125	0,5	2	8	1

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id) und (Ie) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum, speziell gegen gram-positive Bakterien sowie Mycobacterien, Corynebacterien, Haemophilus Influenzae und Anaerobae Keime auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gram-positive Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen, wie Mycoplasmen, bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

5 Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

10 Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

15 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30mg/kg Körpergewicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen auch mit anderen Antibiotika kombiniert werden.

25 Anhang zum experimentellen Teil

Liste der verwendeten Laufmittelgemische zur Chromatographie:

- |        |                                 |
|--------|---------------------------------|
| I      | Dichlormethan : Methanol        |
| 30 II  | Toluol : Ethylacetat            |
| III    | Acetonitril : Wasser            |
| IV     | Ethylacetat                     |
| V      | Petrolether : Ethylacetat       |
| VI     | Dichlormethan : Ethanol         |
| 35 VII | Toluol : Ethanol                |
| VIII   | Toluol : Ethanol : Triethylamin |

Abkürzungen:

- |        |                     |
|--------|---------------------|
| 40 Z   | Benzyloxycarbonyl   |
| Boc    | tert.Butoxycarbonyl |
| DMF    | Dimethylformamid    |
| Ph     | Phenyl              |
| Me     | Methyl              |
| 45 THF | Tetrahydrofuran     |
| CDI    | Carbonyldiimidazol  |
| DCE    | Dichlorethan        |

50

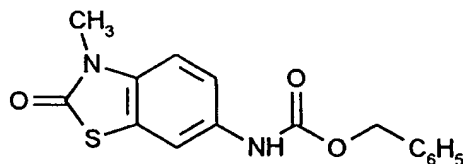
55

Ausgangsverbindungen

## Beispiel I

5 6-(Benzyloxycarbonylamino)-3-methyl-2-benzothiazolinon

10



15

1,76 g (8,12 mmol) 6-Amino-3-methyl-2(3H)-benzothiazolinon-hydrochlorid (J. Heterocyclic Chem. 1992, 29, 1069) in 17 ml Wasser, 14 ml THF und 17 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung werden bei 0°C tropfenweise mit 1,3 ml (9,10 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Nach 1 h werden 120 ml Wasser hinzugegeben, das THF im Vakuum abgezogen, der Niederschlag abgesaugt, dreimal mit Wasser, zweimal mit Petrolether gewaschen und bei 60°C getrocknet.

20

Ausbeute: 2,44 g (96%)

Smp.: 183°C

R<sub>f</sub> (II, 7:3) = 0,39

25

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,77 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 7-H); 7,23 - 7,45 (m, 6H, Ph), 7,22 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzothiazolinon 4-H); 5,15 (s, 2H); 3,38 (s, 3H-CH<sub>3</sub>).

Wie für Beispiel I beschrieben erhält man aus den entsprechenden Aminen mit Chlorameisensäurebenzylester die in Tabelle I aufgeführten Verbindungen:

30

35

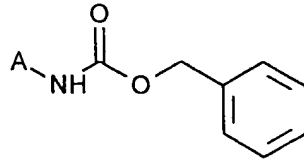
40

45

50

55

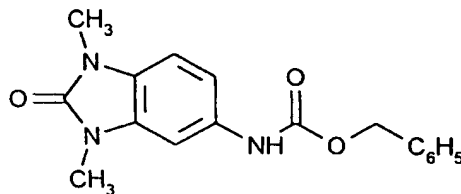
Tabelle I:



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS (DCI, NH <sub>3</sub> ) m/z (M+H) <sup>+</sup>
II		96	241	0,24 (I, 95:5)	298
III		99	211	0,43 (I, 9:1)	312
IV		96	111	0,71 (II, 1:4)	331

## Beispiel V

5-(Benzyloxycarbonylamino)-1,3-dimethyl-2-benzoimidazolinon



Eine gerührte Suspension von 2,49 g (8,37 mmol) der Verbindung aus Beispiel II, 3,47 g (25,11 mmol) Kaliumcarbonat und 1,90 ml (30,97 mmol) Iodmethan in 50 ml Ethanol wird 1,5 h zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch darf abkühlen, die Feststoffe werden bei einer Temperatur von 30°C durch Filtration abgetrennt und das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Dichlormethan gelöst, mit MgSO<sub>4</sub> gut durchgerührt und nach Abdampfen des Lösemittels im Hochvakuum über Sicapent getrocknet. Man erhält 2,28 g (87%) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 176°C

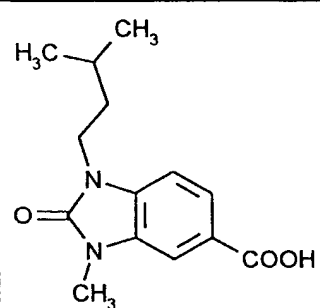
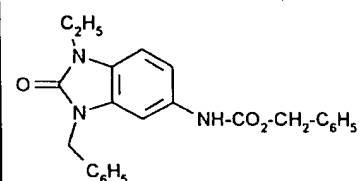
R<sub>f</sub> = 0,48 (Dichlormethan : Methanol 95:5)

MS (EI, 70 eV)  $m/z = 311 (M)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 9,70$  (bs, 1H, NHCO); 7,40 (m, 6H, H arom.); 7,01 (s, 2H, H arom.); 5,12 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,30, 3,31 (2s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ).

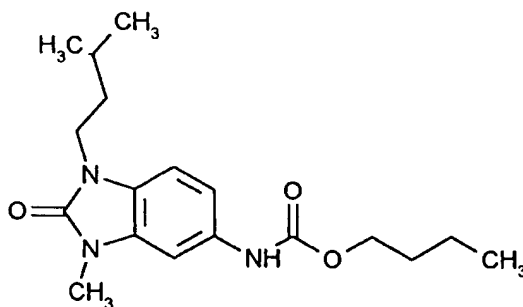
Wie für Beispiel V beschrieben erhält man durch Alkylierung der Verbindungen aus Tabelle I die in Tabelle II aufgeführten Verbindungen:

Tabelle II:

Bsp.-Nr.	Verbindung	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. ( $^{\circ}\text{C}$ )	$R_f$ (Laufmittel, Verhältnis)	MS (CI) $m/z$ ( $M+H$ ) $^+$
VI		77	/	0,31 (1, 9:1)	265
VII		75	147	0,44 (1, 97:3)	402

Beispiel VIII

5-Butyloxycarbonylamino-1-(3'-methylbutyl)-2-benzimidazolion



Zu einer auf  $0^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von 1,58 g (6,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI und 1,0 ml (7,21 mmol) Triethylamin in 12 ml Aceton tropft man langsam 1,1 ml (7,8 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 5 ml Aceton. Man rührt 45 min bei  $0^{\circ}\text{C}$  und tropft dann langsam 586 mg (9,02 mmol) Natriumazid in 3 ml Wasser zu. Man rührt 1 Stunde bei  $0^{\circ}\text{C}$  und gibt den Ansatz auf 50 ml Eiswasser. Es wird mit Xylol (3 x 2 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Diese Lösung wird dann zu 20 ml siedendem n-Butanol langsam zutropft



(heftige Gasentwicklung). Nach beendeter Zugabe wird noch 10 min. unter Rückfluß gekocht, dann auf RT abgekühlt, und das n-Butanol am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird an 85 g Kieselgel chromatographiert. Man erhält 448 mg (22%) eines farblosen Öls.

$R_f$  (II, 7:3) = 0,25

5 MS (CI):  $m/z$  = 334 ( $M^+ + H$ )

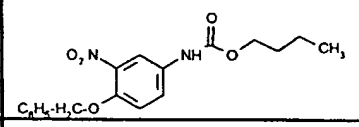
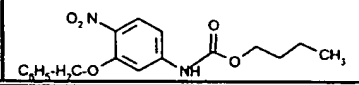
$^1H$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 9,50 (bs, 1H, NH); 7,32 (bs, 1H, Ph); 7,00 (bs, 2H, Ph); 4,10 (t, J = 7 Hz, 2H,  $CH_2$ ); 3,80 (t, J = 6 Hz, 2H,  $CH_2$ ); 3,32 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 1,30 - 1,72 (m, 8H); 0,80 - 1,10 (m, 11H).

Wie für Beispiel VIII beschrieben erhält man durch Umsetzung der entsprechenden Säuren die in der Tabelle III aufgeführten Verbindungen:

10

Tabelle III:

15

Bsp.-Nr.	Verbindung	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	$R_f$ (Laufmittel Verhältnis)	MS (DCI, $NH_3$ ) $m/z$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
IX	 $C_{14}H_{17}NO_3$	78	121-122	0,67 (VII, 95:5)	345
X	 $C_{14}H_{17}NO_3$	63	133	0,51 (VII, 95:5)	345

25

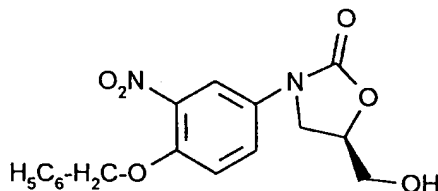
### Beispiel XI

30

(5R)-3-(4-Benzyloxy-3-nitrophenyl)-5-(hydroxymethyl)-oxazolidin-2-on

35

40



45

23,0 g (66,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX werden in 200 ml THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Nun werden langsam ca. 68 ml 1,0 M LiHMDS-Lösung in THF zugetropft. Anschließend werden 9,5 ml (68 mmol) (R)-Glycidylbutyrat zugetropft. Man läßt auf RT kommen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und zieht im Vakuum das THF ab. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 20,85 g (91%)

Smp.: 128-130°C

50

$R_f$  (II, 1:1) = 0,21

MS (FAB):  $m/z$  = 345 ( $M^+$ )

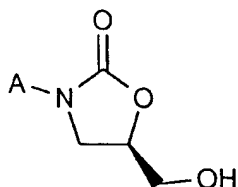
$^1H$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 8,0 (d, 1H, Ph), 7,62 (d, 1H, Ph), 7,30 - 7,50 (m, 6H, Ph), 5,30 (s, 2H,  $CH_2$ ); 5,25 (t, 1H, OH); 4,68 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, 1H, 4-H); 3,90 (dd, 1H, 4-H); 3,55 - 3,75 (m, 2H,  $CH_2O$ ).

55

EP 0 738 726 A1

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XI werden die in der Tabelle IV aufgeführten Verbindungen hergestellt:

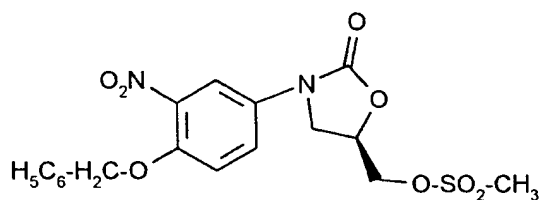
Tabelle IV



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	Rf (Laufmittel, Verhältnis)	[α] <sub>20D</sub> (DMSO)	MS (FAB) m/z (M <sup>+</sup> + H)
XII		73	137-139	0,28 (II, 1:1)	-38,1 (c=0,985)	345
XIII		67	156	0,24 (II, 1:4)		297

Beispiel XIV

(5R)-3-(4-Benzyloxy-3-nitrophenyl)-5-(methylsulfonyloxymethyl)oxazolidin-2-on



Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 71,5 g (208 mmol) der Verbindung aus Beispiel XI und 35 ml (250 mmol) Triethylamin in 650 ml wasserfreiem THF wird langsam mit 23,6 ml (230 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Man rührt 3 h bei 0°C und gibt auf Eiswasser. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Toluol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 65,8 g (75%)

Smp.: 149-150°C

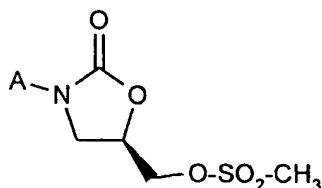
R<sub>f</sub> (VII, 5:1) = 0,36

MS (FAB): m/z = 423 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,12 (d, J = 1 Hz, 1H, Ph); 7,75 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, Ph); 7,35 - 7,55 (m, 6H, Ph); 5,30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,40 - 4,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O); 4,22 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 3,85 (dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 1H, 4-H); 3,25 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XIV werden die in der Tabelle V aufgeführten Verbindungen hergestellt:

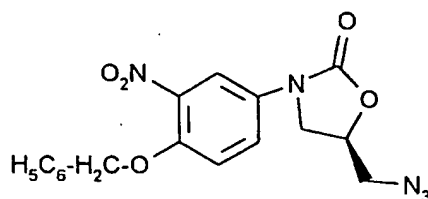
Tabelle V:



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	[α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> (DMSO)	MS (FAB) m/z (M <sup>+</sup> +H)
XV		92	140-142	0,34 (VII, 5:1)	-48,8 (c=1,01)	423
XVI		82	106	0,41 (I, 95.5)	/	375

## Beispiel XVII

(5R)-3-(4-Benzyloxy-3-nitrophenyl)-5-(azidomethyl)oxazolidin-2-on



Eine Lösung von 25,7 g (60,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel XI in 200 ml wasserfreiem DMF wird mit 4,4 g (66,9 mmol) Natriumazid versetzt und 12 h bei 70°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und rührt 200 ml Eiswasser ein. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser und Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 21,4 g (95%)

Smp.: 158-160°C

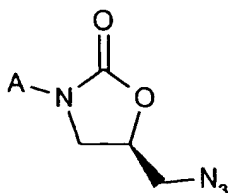
R<sub>f</sub> (VII, 5:1) = 0,48

MS (EI) : m/z = 370 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR -([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,05 (d, 1H, J = 8 Hz, Ph); 7,25 - 7,50 (m, 7H, Ph); 5,30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,85 - 5,05 (m, 1H, 5-H); 4,23 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 3,55 - 3,90 (m, 3H, 4-H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XVII werden die in Tabelle VII aufgeführten Verbindungen hergestellt:

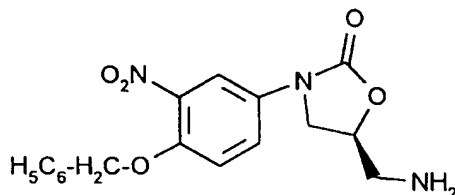
Tabelle VII:



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (DMSO)	MS (FAB) m/z (M <sup>+</sup> + H)
XVIII		92	138-140	0,26 (VII, 5:1)	-119,4° (c=1,1)	370
XIX		95	136	0,59 (I, 95:5)	/	322

## Beispiel XX

(5S)-3-(4-Benzoyloxy-3-nitrophenyl)-5-(aminomethyl)oxazolidin-2-on



Eine Lösung von 53,1 g (144 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVII in 160 ml 1,2-Dimethoxyethan wird auf 50°C erwärmt. Man tropft langsam 20,4 ml (173 mmol) Trimethylphosphit zu (Gasentwicklung) und rührt nach beendeter Zugabe 2 h bei 90°C. Nun tropft man 36 ml 6 N HCl zu und rührt nochmals 22 h bei 90°C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, gibt 810 ml 0,1 N HCl hinzu, wäscht die wäßrige Phase mit Ether (3x 320 ml) und stellt anschließend auf pH = 9. Die wäßrige Phase wird mit Essigester (3 x 650 ml) extrahiert (2 x 300 ml), die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (1 x 100 ml) und getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Die Lösemittel werden im Vakuum abgezogen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 47,2 g (96%)

Smp.: 135-136°C

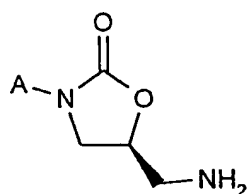
R<sub>f</sub> (VIII, 85:10:5) = 0,05

MS (EI): m/z = 344 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,3 - 9,1 (bs, 3H, NH<sub>3</sub>); 8,15 (d, 1H, Ph); 7,3 - 7,8 (m, 7H, Ph); 5,30 (v, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,9 - 5,1 (m, 1H, 4-H); 4,20 (m, 1H, 5-H); 4,00 (m, 1H, 5-H); 3,10 - 3,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XX werden die in der Tabelle VIII aufgeführten Verbindungen hergestellt:

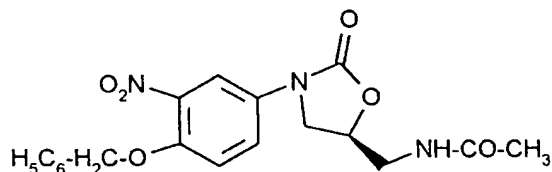
Tabelle VIII:



Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M <sup>+</sup> )
XXI		83	110	0,09 (III, 9:1)	
XXII		89	132-134	0,08 (VIII, 85:10:5)	344

## Beispiel XXIII

(5S)-3-(4-Benzyloxy-3-nitrophenyl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 47,2 g (137 mmol) der Verbindung aus Beispiel XX und 29,04 ml (212 mmol) Triethylamin in 500 ml wasserfreiem THF tropft man langsam 14,6 ml (205 mmol) Acetylchlorid. Man rührt 2 h bei 0°C nach und gibt auf Eiswasser. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Ether gewaschen, und im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

Ausbeute: 48,9 g (93%)

Smp.: 177-178°C

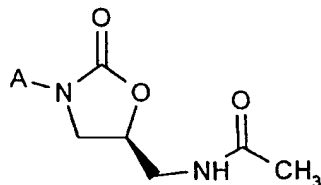
R<sub>f</sub> (VII, 1:1) = 0,51

MS (FAB) m/z = 386 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,24 (t, J = 4 Hz, 1H, NH); 8,10 (d, J = 1 Hz, 1H, Ph); 7,75 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, Ph); 7,20 - 7,50 (m, 6H, Ph); 5,30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,70 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 3,70 (dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 1H, H-4); 3,35 - 3,50 (m, 5H, CH<sub>2</sub>N, NCH<sub>3</sub>); 1,83 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXIII werden die in Tabelle IX aufgeführten Verbindungen hergestellt:

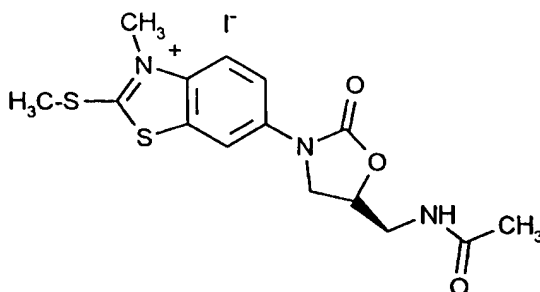
Tabelle IX:



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (DMSO)	MS (FAB) m/z (M+H)
XXIV		86	155-156	0,62 (VII, 1:1)	-23,6° (c=1,05)	386
XXV		83	136	0,15 (I, 95:5)		338

## Beispiel XXVI

(5S)-3-(2-Methylthio-3-methyl-benzothiazol-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on Iodid



Eine gerührte Lösung von 1,35 g (4,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXV in 6 ml wasserfreiem DMF wird mit 2,6 ml (40,00 mmol) Iodmethan versetzt und 23 h auf 70°C erhitzt. Danach darf die Reaktionsmischung abkühlen, man gibt 80 ml Ether zu und trennt den entstandenen Niederschlag durch Filtration ab. Nach Verrühren in 50 ml Ethanol, erneuter Filtration und Trocknen des Produkts im Hochvakuum über Sicapent erhält man 1,17 g (61%) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 149°C (Z)

MS (FAB) m/z = 352 (Kation M<sup>+</sup>)

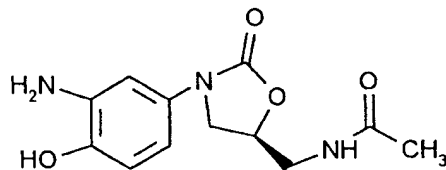
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,60 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazol H-7); 8,28 (m, 1H, NHCO); 8,20 (d, J = 10 Hz, 1H, Benzothiazol H-4); 8,02 (dd, J = 1 Hz, J = 10 Hz, 1H, Benzothiazol H-5); 4,82 (m, 1H, H-5); 4,20 (t, J = 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,10 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,85 (dd, J = 7 Hz, J = 10 Hz, 1H, H-4 trans); 3,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3,12 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 1,85 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

## Beispiel XXVII

(5S)-3-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)-5-(acetylaminoethyl)-oxazolidin-2-on

5

10



15 3,58 g (9,28 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIII und 350 mg Pd-C (10%) werden in 100 ml Methanol und 100 ml THF 3 h unter Wasserstoff (1 atm) gerührt. Es wird vom Katalysator abfiltriert, das Lösemittel abgezogen und getrocknet.

Ausbeute: 2,5 g (quant.)

$R_f$  (VII, 1:1) = 0,42

20 MS (CI):  $m/z$  = 265 ( $M^+$ )

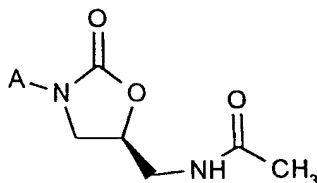
$[\alpha]_D^{20}$  = -110,45 ( $c=1,0$ , DMSO)

$^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  = 9,0 - 9,5 (bs, 1H, OH); 8,20 (t,  $J$  = 4 Hz, 1H, NHCO); 7,05 (bs, 1H, Ph); 6,55 (bs, 2H, Ph); 4,55 - 4,70 (m, 1H, 5-H); 4,30 - 4,52 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 3,95 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H, 4-H); 3,60 (dd,  $J$  = 7 Hz,  $J$  = 4 Hz, 1H, 4-H); 3,40 (t,  $J$  = 4 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 1,73 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ).

25 Wie für Beispiel XXVII beschrieben erhält man aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen die in Tabelle X aufgeführten Verbindungen:

Tabelle X:

30



35

40

Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	$R_f$ (Laufmittel, Verhältnis)	$[\alpha]_D^{20}$ (DMSO)	MS (CDI, $\text{NH}_3$ ) $m/z$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
XXVIII		quant.	221-222	0,31 (VII, 1:1)	-19,89 ( $c=1,0$ )	265

45

50

55

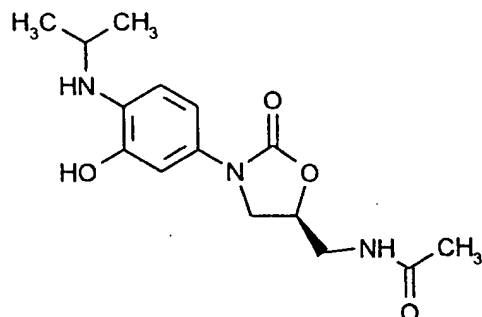
**Beispiel XXIX**

(5S)-3-(3-Hydroxy-4-(N-iso-propylamino)phenyl)-5-(acetylaminoethyl)oxazolidin-2-on

5

10

15



20

Zu einer Mischung aus 1,06 g (4,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVIII, 600  $\mu$ l (8,0 mmol) Aceton und 50 ml THF werden bei 0°C 4,4 ml (4,4 mmol) einer 1 M Boran-Tetrahydrofuran-Komplex-Lösung in THF gegeben und weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene Lösung wird mit 4 ml 1 M Natriumhydroxidlösung versetzt, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und das Lösemittel abgezogen.

25 Ausbeute: 1,23 g (quant.)

 $R_f$  (I, 10:1) = 0,29MS (EI):  $m/z$  = 307 ( $\text{M}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta$  = 9,50 (bs, 1H, OH), 8,25 (t, 1H, NHCO), 7,10 (d, 1H, Ar-2-H), 6,62 (dd, 1H, Ar-6-H), 6,45 (d, 1H, Ar-5-H), 4,65 (m, 1H, 5-H), 3,90-4,10 (m, 2H, ArNH, 4-H), 3,50-3,70 (m, 2H, CHN, 4-H), 3,40 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1,70 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1,10 (d, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

35

40

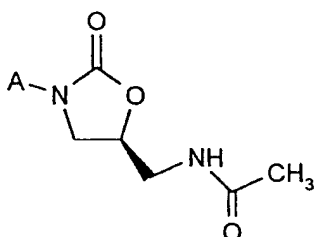
45

50

55



Tabelle XI:



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute	R <sub>f</sub> (Laufmittel Verhältnis)	MS (DCI, NH <sub>3</sub> ) m/z (M <sup>+</sup> +H)
XXX		quant.	0,69 (I, 5:1)	322
XXXI		quant.	0,33 (I, 10:1)	336
XXXII		quant.	0,23 (I, 10:1)	334
XXXIII		quant.	0,28 (I, 10:1)	320
XXXIV		8	0,25 (I, 10:1)	305

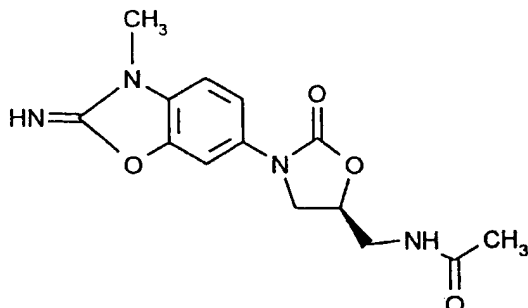
**Beispiel XXXV**

(5S)-3-(2-Imino-3-methyl-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on

5

10

15



20 Eine Lösung aus 2 g (6,89 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVII in 30 ml Dimethylformamid wird mit 4,3 ml (69 mmol) Iodmethan versetzt und die Mischung 2 h bei 100°C gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Dichlormethan verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2,32 g (78 %)

$R_f$  (VII, 1:1) = 0,10

25 MS (DCI):  $m/z = 305$  ( $M^+ + H$ )

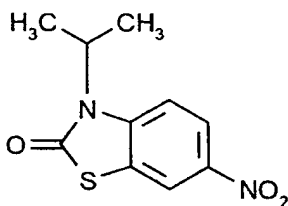
$^1H$ -NMR ( $[D_6]DMSO$ ):  $\delta = 10,0-10,5$  (bs, 1H, HN=C), 8,25 (bt, 1H, NHCO), 7,95 (d, 1H, Ar-7-H), 7,62 (d, 1H, Ar-4-H), 7,55 (dd, 1H, Ar-5-H), 4,75 (m, 1H, 5-H), 4,18 (t, 1H, 4-H), 3,78 (dd, 1H, 4-H), 3,61 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,30-3,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1,82 (s, 3H, NCOCH<sub>3</sub>).

**Beispiel XXXVI**

3-Isopropyl-6-nitrobenzothiazol-2-on

35

40



45 6-Nitrobenzothiazol-2-on (35,1 ml, 0,18 mol), Kaliumcarbonat (24,3 g, 0,18 mol) und 2-Iodopropan (153 g, 0,9 mol) in 2-Propanol (1 l) werden 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und das Dichlormethan im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Petrolether 2:1) gereinigt.

50 Ausbeute: 8,7 g (20 %)

Schmp.: 138 bis 142°C

$R_f$  (Dichlormethan) = 0,47

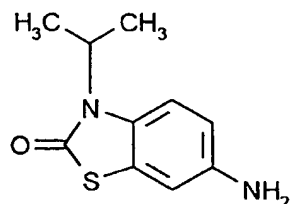
MS (CI):  $m/z = 256$  ( $M + NH_4^+$ )

55

**Beispiel XXXVII****6-Amino-3-isopropylbenzothiazol-2-on**

5

10



15

Die Verbindung aus Beispiel XXXVI (3,2 g, 138 mmol) wird in einer Mischung aus Ethanol (90 ml), Wasser (24 ml) und  $\text{CaCl}_2$  (0,96 g, 8,65 mmol) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluß erhitzt, Zink-Staub (28,8 g 0,42 mol) werden zugegeben und weitere 30 Minuten unter Rückfluß gerührt. Die Mischung wird heiß filtriert, der Rückstand gut mit Wasser gewaschen, das Filtrat eingengt und der Rückstand in Ether kristallisiert.

20

Ausbeute: 2,8 g (97 %)

Schmp.: 138 bis 140°C

 $R_f$  (Dichlormethan) = 0,19

25

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXXVII werden die in Tabelle XII aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle XII:

30

A-NH<sub>2</sub>

35

40

45

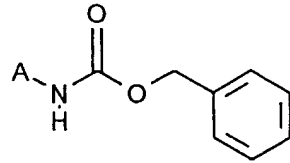
50

55

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	$R_f$ (Laufmittel, Verhältnis)
XXXVIII		quant.	0,90 (VI, 10:1)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels I werden die in der Tabelle XIII aufgeführten Verbindungen dargestellt:

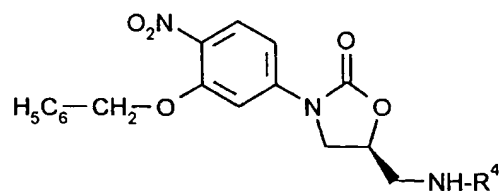
Tabelle XIII:



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)
XXXIX		87	163	0,15 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
XL		quant.	160	0,70 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
XLI		85	-	0,70 (VII, 95:5)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXIII werden die in Tabelle XIV aufgeführten Verbindungen dargestellt:

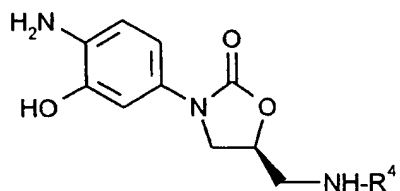
Tabelle XIV:



Bsp.-Nr.	R <sup>4</sup>	Alkylierungs- mittel	Ausbeute (% d. Th.)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS (CI) m/z (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
XLII			99	0,36 (I, 10:1)	417
XLIII			46	0,63 (I, 10:1)	419
XLIV		BOC <sub>2</sub> O	95	0,80 (I, 10:1)	461

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXVII werden die in der Tabelle XV aufgeführten Verbindungen dargestellt

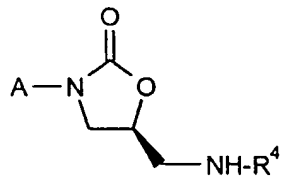
Tabelle XV:



Bsp.-Nr.	R <sup>4</sup>	Ausbeute (% d. Th.)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
XLV		quant.	0,26 (I, 10:1)	297 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
XLVI		97	0,40 (I, 10:1)	299 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
XLVII		quant.	0,28 (I, 10:1)	323 (M <sup>+</sup> )

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXIX werden die in der Tabelle XVI aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle XVI:



15

20

25

30

35

40

45

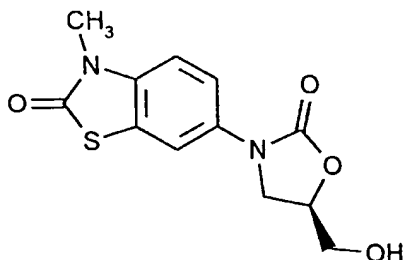
50

Bsp.-Nr.	A	R <sup>4</sup>	Ausbeute (% d. Th.)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
XLVIII			31	-	-
XLIX			58	0,07 (I, 10:1)	439 (M+H <sup>+</sup> )
L			63	0,35 (I, 10:1)	322 (M+H <sup>+</sup> )
LI			97	0,57 (I, 10:1)	-
LII			94	0,22 (I, 10:1)	342 (M+H <sup>+</sup> )

55

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1**

5 (5R)-3-[3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl]-5-(hydroxymethyl)-oxazolidin-2-on

Methode A

26,76 g (85,12 mmol) der Verbindung aus Beispiel I werden in 400 ml THF gelöst, mit 10 mg 1,10-Phenanthrolin-Hydrat versetzt und auf -70°C gekühlt. Nun werden langsam ca. 34 ml 2,5 N n-Butyllithium-Lösung in Hexan bis zum Farbumschlag nach rot zugetropft. Anschließend werden 12 ml (85,12 mmol) (R)-Glycidylbutyrat zugetropft. Man läßt

25 auf RT kommen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und zieht im Vakuum das THF ab. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 17,93 g (75%)

Smp.: 166°C

R<sub>f</sub> (II, 1:1) = 0,09

30 MS (EI): m/z = 280 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,80 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 7-H); 7,60 (dd, J = 6, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 5-H); 7,32 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzthiazolinon 4-H); 5,23 (t, J = 6 Hz, 1H, OH); 4,62 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,10 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 3,85 (dd, J = 9, J = 5 Hz, 1H, 4-H); 3,48 - 3,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O); 3,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Methode B

9,3 g (0,03 mol) der Verbindung aus Beispiel I werden in 150 ml THF gelöst und auf -70°C gekühlt. Anschließend werden 4 ml (0,01 mol) 2,5 M n-Butyllithiumlösung in Hexan zugetropft. Danach werden gleichzeitig langsam nochmals 8 ml (0,02 mol) n-Butyllithium und 4,23 ml (0,03 mol) (R)-Glycidylbutyrat zugetropft.

40 Man läßt auf Raumtemperatur kommen und rührt drei Stunden nach. Die Aufarbeitung erfolgt wie für Methode A beschrieben. Ausbeute: 6 g (72 %).

Wie für Beispiel 1, Methode A, beschrieben erhält man aus den entsprechenden Carbamaten die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen:

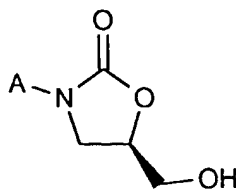
45

50

55



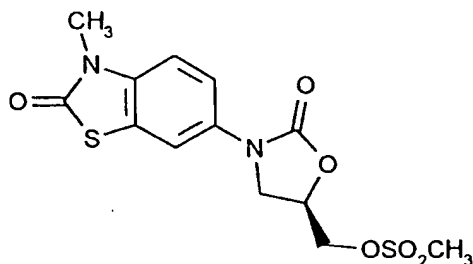
Tabelle 1:



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	Rf (Laufmittel, Verhältnis)	MS (CI) m/z (M <sup>+</sup> +H)
2		55	197	0,15 (1, 95:5)	277
3		43	122	0,19 (1, 95:5)	333
4		72	149	0,15 (1, 95:5)	368

## Beispiel 5

(5R)-3-(3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5-(methansulfonyloxymethyl)-oxazolidin-2-on



Eine auf 0°C gekühlte, gerührte Lösung von 18,72 g (66,78 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 und 13 ml (93,5 mmol) Triethylamin in 180 ml wasserfreiem Dichlormethan wird langsam mit 6,7 ml (86,82 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Man rührt 20 min bei 0°C, weitere 5 h bei Raumtemperatur, saugt den entstandenen Niederschlag ab, wäscht

mit Wasser und Ether und trocknet im Hochvakuum.

Ausbeute: 21,45 g (89%)

Smp: 172°C

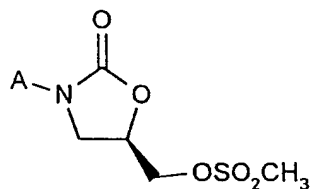
$R_f$  (I, 95:5) = 0,27

5 MS (FAB):  $m/z = 359$  ( $M^+$ )

$^1H$ -NMR ( $[D_6]DMSO$ ):  $\delta = 7,78$  (d,  $J = 1$  Hz, 1H, Benzothiazolinon 7-H); 7,68 (dd,  $J = 6$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1H, Benzothiazolinon 5-H); 7,35 (d,  $J = 6$  Hz, 1H, Benzothiazolinon 4-H); 4,90 - 5,10 (m, 1H, 5-H); 4,40 - 4,60 (m, 2H,  $CH_2O$ ); 4,20 (t,  $J = 9$  Hz, 1H, 4-H); 3,85 (dd,  $J = 9$  Hz,  $J = 5$  Hz, 1H, 4-H); 3,40 (s, 3H, 4-N $CH_3$ ); 3,20 (s, 3H,  $SO_2CH_3$ ).

10 Wie für Beispiel 5 beschrieben, erhält man aus den entsprechenden Alkoholen die in der Tabelle 2 aufgeführten Methansulfonate.

Tabelle 2:



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	$R_f$ (Laufmittel, Verhältnis)	MS (FAB) $m/z$ ( $M^+ + H$ )
6		78	188	0,25 (I, 95:5)	355 a)
7		76		0,32 (I, 95:5)	411 a)
8		67	187	0,16 (II, 1:1)	446

a) MS (EI),  $m/z$  (M)

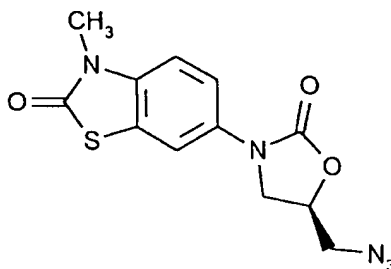
## Beispiel 9

(5R)-3-(3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5-(azidomethyl)-oxazolidin-2-on

5

10

15



20

Eine Lösung von 17,03 g (47,51 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5 in 58 ml wasserfreiem DMF wird mit 4,02 g (61,77 mmol) Natriumazid versetzt und 5 h bei 70°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und rührt 100 ml Eiswasser ein. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser und Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 12,8 g (88%)

Smp.: 129°C

R<sub>f</sub> (l, 95:5) = 0,40

25 MS (EI) : m/z = 305 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,85 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 7-H); 7,57 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, Benzothiazolinon 5-H); 7,34 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzothiazolinon 4-H); 4,82 - 5,00 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 3,65 - 3,77 (m, 3H, 4-H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 3,41 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

30

Wie für Beispiel 9 beschrieben erhält man aus den entsprechenden Methansulfonaten die in der Tabelle 3 aufgeführten Azide:

35

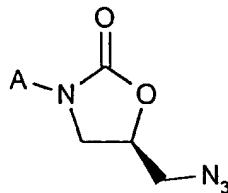
40

45

50

55

Tabelle 3:

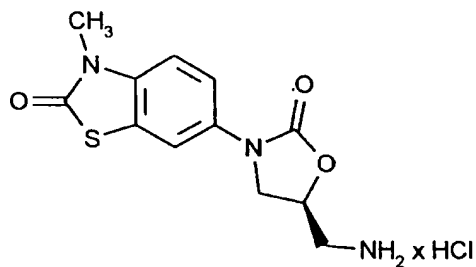


Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M <sup>+</sup> + H)
10		87	179	0,33 (I, 95:5)	302 <sup>a)</sup>
11		78		0,36 (I, 97:3)	358 <sup>a)</sup>
12		90	120	0,51 (IV)	393

a) MS (EI), m/z (M<sup>+</sup>)

## Beispiel 13

(5S)-3-(3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5(aminomethyl)-oxazolidin-2-on Hydrochlorid



Eine gerührte Lösung von 12,75 g (41,76 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9 in 30 ml 1,2-Dimethoxyethan wird auf 50°C erwärmt. Man tropft langsam 5,7 ml (50,11 mmol) Trimethylphosphit zu (Gasentwicklung) und rührt nach beende-

ter Zugabe 2 h bei 90°C nach. Nun tropft man 8,4 ml 6 N HCl zu und rührt nochmals 3 h bei 90°C nach. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, trennt den Niederschlag durch Filtration ab, wäscht mit 1,2-Dimethoxyethan und trocknet im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Ausbeute: 8,86 g (75%)

5 Smp.: 259°C (Zers.)

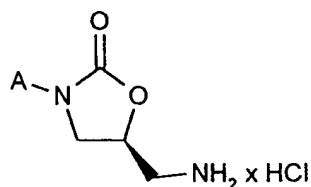
R<sub>f</sub> (III, 95:5) = 0,09

MS (EI): m/z = 279 (M<sup>+</sup>)

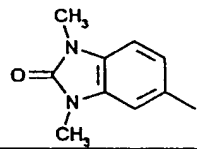
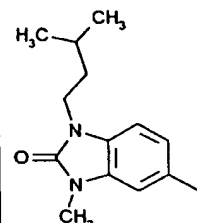
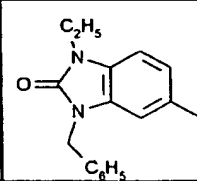
10 <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,5 (bs, 3H, NH); 7,85 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 7H); 7,65 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 5-H); 7,34 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzothiazolinon 4-H); 4,90 - 5,10 (m, 1H, 5-H); 4,23 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 4,42 (dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 1H, 4-H); 3,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,15 - 3,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N).

Wie für Beispiel 13 beschrieben erhält man aus den entsprechenden Aziden die in der Tabelle 4 aufgeführten Aminhydrochloride:

15 **Tabelle 4:**



25

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M <sup>+</sup> + H)
14		92	272 (Z)	0,33 (III, 8:2)	276 <sup>a)</sup>
15		83	(öl)	0,12 (III, 9:1)	333
16		95	(öl)	0,5 (III, 8:2)	-

30

35

40

45

a) MS (EI), m/z (M<sup>+</sup>)

50

55

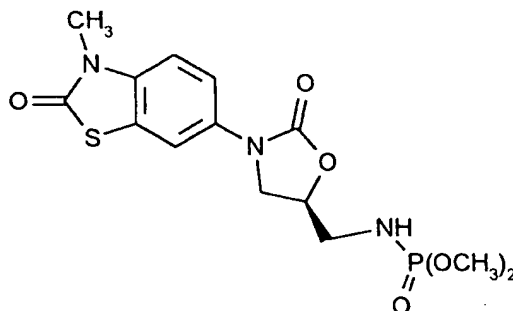
## Beispiel 17

(5R)-3-[3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl]-5-(dimethoxyphosphonaminomethyl)oxazolidin-2-on

5

10

15



20 Eine Lösung aus 164 mg (0,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9 in 3 ml 1,2-Dimethoxyethan wird auf 50°C erwärmt und langsam 0,7 ml (0,55 mmol) Trimethylphosphit zugetropft. Nach beendeter Zugabe rührt man weitere 2 h bei 90°C, zieht anschließend die Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand zweimal aus Ethanol.

Ausbeute: 32 mg (20%)

Smp.: 169°C

25  $R_f$  (l, 95:5) = 0,15MS (FAB):  $m/z$  = 388 ( $M^+ + H$ )

$^1H$ -NMR ( $[d_6]$ DMSO):  $\delta$  = 7,82 (d,  $J$  = 1 Hz, 1H, Benzthiazolinon 7-H); 7,57 (dd,  $J$  = 6 Hz,  $J$  = 1 Hz, 1H, Benzthiazolinon 5-H); 7,35 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H, Benzthiazolinon 4-H); 5,30 - 5,50 (m, 1H, PNH); 4,60 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,10 (t,  $J$  = 7 Hz, 1H, 4-H); 3,90 (dd,  $J$  = 7 Hz,  $J$  = 4 Hz, 1H, 4-H); 3,60 (d,  $J$  = 11 Hz, 3H, POCH<sub>3</sub>); 3,55 (d,  $J$  = 11 Hz, 3H, POCH<sub>3</sub>); 3,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

30

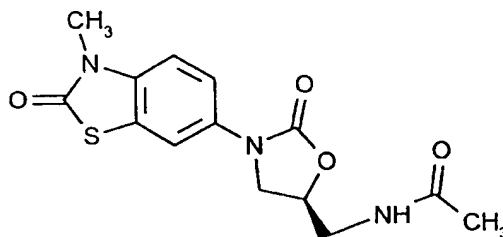
## Beispiel 18

(5S)-3-(3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5-(acetylaminoethyl)oxazolidin-2-on

35

40

45



## Methode A:

50

Eine gerührte Lösung von 8,55 g (27,07 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13 in 80 ml THF wird in einer Lösung von 1,09 g (27,34 mmol) Natriumhydroxid in 8 ml Wasser versetzt. Dazu tropft man bei 0-5°C langsam 2,81 ml (29,78 mmol) Acetanhydrid in 6 ml THF und hält pH = 9 durch gleichzeitige Zugabe einer 5 N wäßrigen NaOH-Lösung. Man rührt 1 h bei 0°C nach und dampft das THF im Vakuum ab. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Ether

55

Ausbeute: 8,39 g (96%)

Smp.: 208°C

 $R_f$  (l, 95:5) = 0,21MS (DCI, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  = 322 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,24 (t, J = 4 Hz, 1H, NH); 7,85 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzthiazolinon 7-H); 7,55 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H); Benzthiazolinon 5-H); 7,32 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzthiazolinon 4-H); 4,55 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 3,67 (dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 1H, H-4); 3,35 - 3,50 (m, 5H, CH<sub>2</sub>N, NCH<sub>3</sub>); 1,83 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

5 Methode B:

1,10 g (2,30 mmol) (5S)-3-(2-Methylthio-3-methyl-benzo[4,5-d]-thiazol-6-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on Iodid (Beispiel XXVI) werden in 24 ml eines Gemisches aus Dichlormethan : Methanol 4:1 gelöst. Man gibt 1,5 g Kieselgel zu und rührt 1 h bei Raumtemperatur nach. Dann gibt man 6 ml Methanol zu und dampft das Lösemittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird auf eine Säule mit 100 g Kieselgel gegeben und mit Dichlormethan : Methanol 95:5 eluiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden gesammelt, das Lösemittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 343 mg (46%) der Titelverbindung. Die physikalischen Daten sind identisch mit der nach Methode A erhaltenen Verbindung.

15

20

25

30

35

40

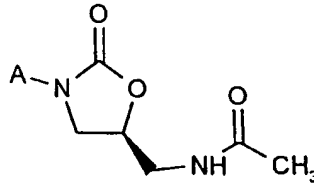
45

50

55

In Analogie zum Beispiel 18 erhält man die in der Tabelle 5 aufgeführten Acetamide.

Tabelle 5:



Bsp.-Nr.	A	Methode	Ausbente (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M <sup>+</sup> + H)
19		A	49	224 (Z)	0,36 (I, 95:5)	318 <sup>a)</sup>
20		A	37	142	0,41 (I, 9:1)	374 <sup>a)</sup>
21		A	57	129-132	0,69 (III, 8:2)	409
22		B	5	/	0,12 (I, 95:5)	335 <sup>a)</sup>

a) MS (EI), m/z (M<sup>+</sup>)



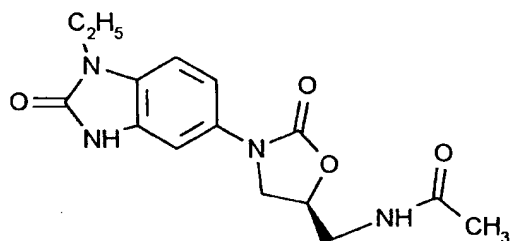
## Beispiel 23

(5S)-3-(1-Ethyl-2-benzimidazol-6-yl)-5-(acetylaminoethyl)-2-oxazolidinon

5

10

15



3 g (7,35 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21 werden in 60 ml  $\text{NH}_3$  bei  $-40^\circ\text{C}$  vorgelegt. Man gibt unter DC-Kontrolle ca. 360 mg (15 mmol) Natrium zu. Bei vollständigem Umsatz wird gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und der Ammoniak über Nacht abgedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.

20

Ausbeute: 1,5 g (64 % der Theorie)  
 Fp: 80 bis  $85^\circ\text{C}$   
 FAB: 319  
 25  $R_F$ : 0,35 (I, 9:1)

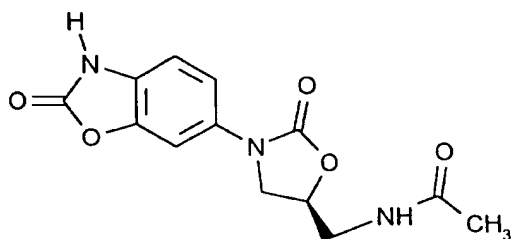
## Beispiel 24

(5S)-3-(2-Benzoxazolinon-6-yl)-5-(acetylaminoethyl)-oxazolidin-2-on

30

35

40



1 g (3,76 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVII und 0,67 g (4,14 mmol) Carbonyldiimidazol in 10 ml wasserfreiem DMF werden 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Dichlormethan verrührt, abgesaugt und getrocknet.

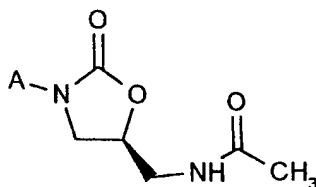
45

Ausbeute: 0,86 g (78%)  
 Smp.:  $219-220^\circ\text{C}$  (Z)  
 $R_f$  (VII; 1:1) = 0,53  
 $[\alpha]_D^{20} = -23,213$  (c = 1,0, DMSO)  
 50 MS (FAB):  $m/z = 292$  ( $M^+ + H$ )  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta = 11,4 - 11,8$  (bs, 1H, NH); 8,23 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO); 7,55 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzoxazolinon 7-H); 7,20 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, Benzoxazolinon); 7,10 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzoxazolinon 4-H); 4,60 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,10 (t, J = 6 Hz, 1H, 4-H); 3,72 (dd, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, 4-H); 3,40 (t, J = 3 Hz, 2H,  $\text{H}_2\text{CN}$ ); 1,82 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ).

55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 24 werden die in der Tabelle 6 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

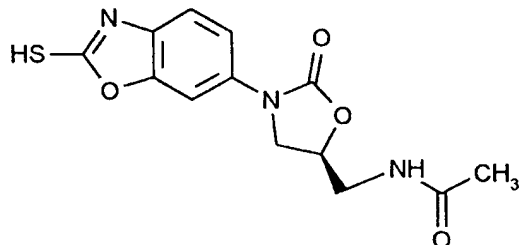
Tabelle 6:



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (DMSO)	MS (FAB) m/z (M <sup>+</sup> + H)
25		22	169 (Z)	0,33 (VII, 2:1)	-16,4 (c=1)	292

## 25 Beispiel 26

(5S)-3-(2-Mercaptobenzoxazol-6-yl)-5-(acetylaminoethyl)oxazolidin-2-on



276 mg (1,04 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVIII und 184 mg (1,14 mmol) Kalium-O-ethylthiocarbonat in 6 ml Ethanol werden 8 h bei 70°C gerührt. Anschließend werden 30 ml Wasser und 30 ml Essigester hinzugegeben, die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und die Lösemittel abgezogen. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 102 mg (31%)

Smp.: 239°C (Z)

R<sub>f</sub> (VIII, 1:1) = 0,41

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -25,15 (c=1,0, DMSO)

MS (CI): m/z = 307 (M<sup>+</sup>)

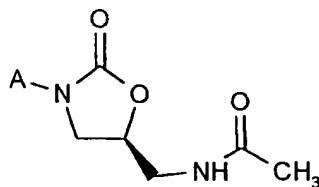
<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,25 (t, 1H, J = 4 Hz, NHCO); 7,75 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzoxazol 7-H); 7,45 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, Benzoxazol 5-H); 7,25 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzoxazol 4-H); 4,65 - 4,82 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, J = 6 Hz, 1H, 4-H); 3,75 (dd, J = 7 Hz, 4 Hz, 1H, 4-H); 3,45 (t, J = 4 Hz, 2H, H<sub>2</sub>CN); 3,10 - 3,40 (bs, 1H); 1,85 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 26 werden die in der Tabelle 7 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 7:

5

10



15

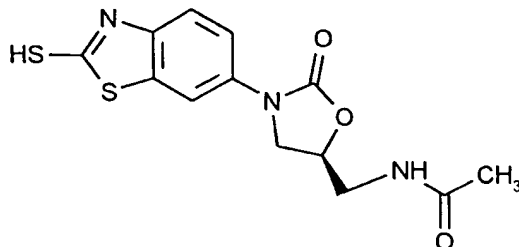
Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS (CI) m/z (M <sup>+</sup> + H)
27		33	>250	0,55 (VII, 1:1)	307

20

## 25 Beispiel 28

(5S)-3-(2-Mercapto-benzothiazol-6-yl)5-(acetylaminoethyl)oxazolidin-2-on

30



35

40

Eine Lösung von 500 mg (1,21 mmol) (5S)-3-(2-Benzylthio-benzo[4,5-d]thiazol-6-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on in 2,5 ml Trifluoressigsäure und 0,56 ml Thioanisol wird 42 h auf 60°C erwärmt. Das Gemisch darf abkühlen, man versetzt mit 25 ml Ether, trennt den Niederschlag durch Filtration ab, wäscht mit 5 ml Ether und trocknet im Hochvakuum. Man erhält 59 mg (15%) der Titelverbindung als Feststoff.

45

Schmp.: 161°C

R<sub>f</sub> = 0,24 (Dichlormethan : Methanol 92:8)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 324 (M+H)<sup>+</sup>

50

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 13,73 (bs, 1H, 5H); 8,24 (m, 1H, NH); 7,86 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazol H-7); 7,63 (dd, J = 1, 10 Hz, 1H, Benzothiazol H-5); 7,30 (d, J = 10 Hz, 1H, Benzothiazol H-4); 4,74 (m, 1H, H-5); 4,11 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H, H-4 cis); 3,76 (dd, J = 7, 9 Hz, 1H, H-4 trans); 3,42 (t, J = 6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 1,84 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

55

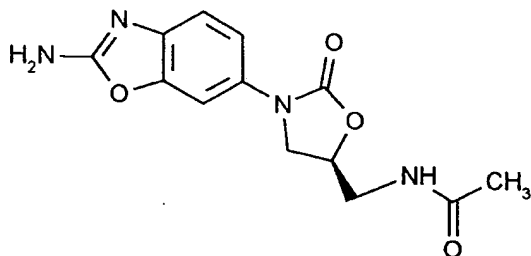
## Beispiel 29

(5S)-3-(2-Aminobenzoxazol-6-yl)-5-(acetylaminoethyl)oxazolidin-2-on

5

10

15



Zu einer Lösung aus 253 mg (2,41 mmol) Bromcyan in 2,5 ml Methanol und 2,5 ml Wasser werden 553 mg (2,19 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVIII in 10 ml Methanol gegeben und das Reaktionsgemisch 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wird im Vakuum abgezogen, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 393 mg (62%)

Smp.: 237°C

R<sub>f</sub> (VII, 1:1) = 0,4MS (EI): m/z = 290 (M<sup>+</sup>)

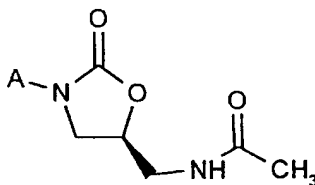
<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,25 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO); 7,62 (bs, 1H, Ph); 7,50 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,30 (bs, 1H, Ph); 7,15 (bs, 1H, 7H); 4,60 - 4,78 (m, 1H, 5-H); 4,12 (Z, J = 7 Hz, 1H, 4-H); 3,70 (dd, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, 4-H); 3,35 - 3,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 1,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO).

Analog Beispiel 29 werden die in Tabelle 8 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 8:

35

40



45

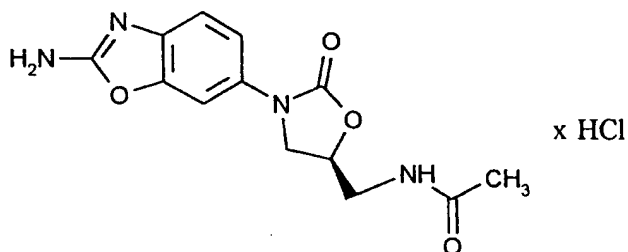
Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS (EI) m/z (M <sup>+</sup> -Cl)
30		56	219-220	0,42 (II, 1:1)	290

50

55

## Beispiel 31

(5S)-3-(2-Aminobenzoxazol-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on Hydrochlorid



Zu einer Lösung aus 150 mg (0,52 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29 in 35 ml Methanol werden 2,58 ml (2,58 mmol) 1 H HCl in Ether und anschließend 130 ml Ether gegeben. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

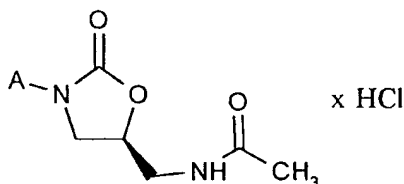
Ausbeute: 170 mg (89%)

Schmp.: 226-227°C

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]-DMSO): δ = 8,8 - 9,2 (bs, 1H, NH); 8,28 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO); 7,80 (s, 1H, Ph); 7,20 - 7,35 (m, 2H, Ph); 4,5 - 5,0 (m, 3H, 5-H, NH<sub>2</sub>); 4,15 (t, J = 7 Hz, 1H, 4-H); 3,73 (dd, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, 4-H); 3,40 (t, J = 4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 1,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO).

Analog Beispiel 31 werden die in Tabelle 9 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 9:



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)
32		47	220

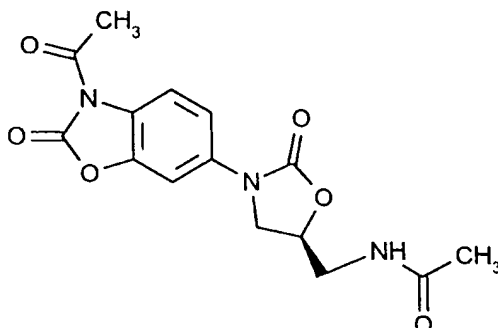
## Beispiel 33

(5S)-3-(3-Acetyl-2-benzoxazolinon-6-yl)-5-(acetylaminoethyl)-oxazolidin-2-on

5

10

15



20

Zu einer Lösung aus 200 mg (0,68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23 in 10 ml DMF werden 16,5 ml (0,68 mmol) Natriumhydrid (80% in Paraffin) gegeben und das Reaktionsgemisch 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Bei 0°C werden anschließend 50 µl (54 mg, 0,68 mmol) Acetylchlorid zugetropft und weitere 15 h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösemittel im Vakuum abgezogen, das Rohprodukt in Essigester und Wasser aufgenommen, die wäßrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), eingeengt und aus Methanol umkristallisiert.

25

Ausbeute: 54 mg (23%)

R<sub>f</sub> (VII, 1:1 = 0,62MS (EI): m/z = 333 (M<sup>+</sup>)

30

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,25 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO); 7,90 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzoxazolin 4-H); 7,72 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzoxazolin 7-H); 7,33 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, Benzoxazolin 5-H); 4,60 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, J = 6 Hz, 1H, 4-H); 3,73 (dd, J = 7 Hz, 4 Hz, 1H, 4-H); 3,55 (t, J = 4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N)); 2,60 (s, 3-H, CH<sub>3</sub>CO); 1,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CON).

35

40

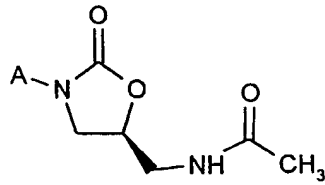
45

50

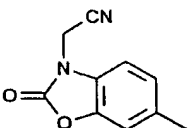
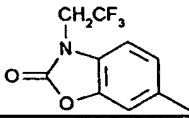
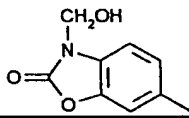
55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 33 werden die in Tabelle 10 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 10:



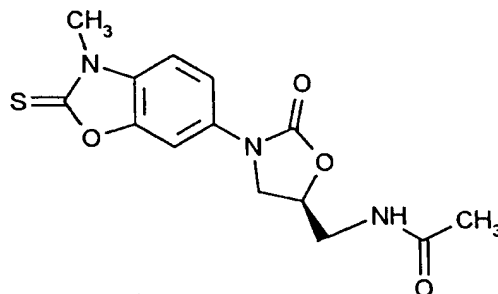
Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (DMSO)	MS (FAB) m/z (M <sup>+</sup> + H)
34		49	224-225	0,25 (VII, 5:1)	-17,7° (c=0,5)	370
35		54	220-222	0,26 (VII, 5:1)	-23,2° (c=0,5)	440
36		82	223-224	0,36 (VII, 5:1)	-22,6° (c=0,5)	359 <sup>a)</sup>
37		53	243-244	0,20 (VII, 5:1)	-30,6° (c=0,5)	306
38		77	247-248	0,29 (VII, 1:1)	-19,9° (c=0,5)	381 <sup>a)</sup>
39		57	197-198	0,22 (VII, 5:1)	-23,0° (c=0,5)	378

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (DMSO)	MS (FAB) m/z (M <sup>+</sup> + H)
40		29	210-212	0,25 (VII, 5:1)	-19,2° (c=1,0)	331
41		82	-	0,60 (VII, 1:1)	-	374
42		85	230-231 (Z)	0,53 (VII, 1:1)	-20,7° (c=1,0)	322

a) MS (EI), m/z (M<sup>+</sup>)

### Beispiel 43

(5S)-3-(3-Methyl-2-benzoxazolinthion-6-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



767,9 mg (2,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVIII und 511 mg (3,2 mmol) Kalium-O-ethylthiocarbonat in 15 ml Ethanol werden 8 h bei 70°C gerührt. Anschließend wird das Lösemittel abgezogen, der Rückstand mit 20 ml DMF und 410 mg (28,9 mmol) Methyljodid versetzt und 20 h bei 150°C gerührt. Nach dem Abkühlen gibt man 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hinzu, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und verkocht anschließend mit Methanol. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 602 mg (65%)

R<sub>f</sub> (VII, 1:1) = 0,44

MS (CI): m/z = 322 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,25 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO); 7,82 (s, 1H, Ph); 7,50 (s, 2H, Ph); 4,65 - 4,85 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, J = 7 Hz, 1H, 4-H); 3,25 (dd, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, 4-H); 3,14 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,40 - 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 1,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO).



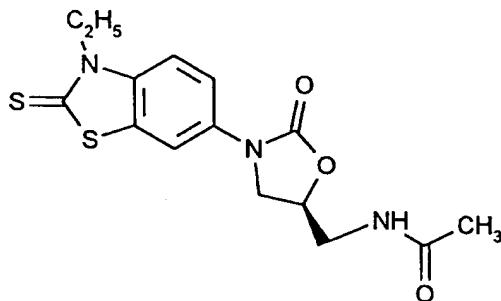
## Beispiel 44

(5S)-3-(3-Ethyl-benzothiazolinthion-6-yl)-5-(acetylaminoethyl)oxazolidin-2-on

5

10

15



20 Eine gerührte Lösung von 303 mg (0,90 mmol) (5S)-3-(2-Methylthio-benzo[4,5-d]thiazol-6-yl)-5-(acetylaminoethyl)-oxazolidin-2-on (Beispiel XXVI) in 3 ml wasserfreiem DMF wird mit 0,72 ml (9,00 mmol) Iodethan versetzt und 23 h auf 100°C (Badtemperatur) erhitzt. Das Reaktionsgemisch darf abkühlen, man gibt 30 ml Ether zu und trennt den entstandenen honigartigen Niederschlag durch Dekandieren ab. Nach chromatographischer Reinigung an 58 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol 95:5) erhält man 74 mg (25%) der Titelverbindung als Kristalle.

25 Schmp.: 224°C

$R_f = 0,15$  (Dichlormethan : Methanol 95:5)

MS (EI):  $m/z = 351(M)^+$

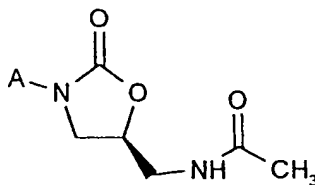
30  $^1H$ -NMR ( $[D_6]DMSO$ ):  $\delta = 8,23$  (m, 1H, NHCO); 7,96 (d,  $J = 1$  Hz, 1H, Benzothiazolon H-7); 7,73 (dd,  $J = 1, 9$  Hz, 1H, Benzothiazolon H-5); 7,63 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, Benzothiazolon H-4); 4,76 (m, 1H, H-5); 4,46 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $CH_2CH_3$ ); 4,17 (dd,  $J = 10, 10$  Hz, 1H, H-4 cis); 3,80 (m, 1H, H-4 cis); 3,46 (m, 2H,  $CH_2N$ ); 1,83 (s, 3H,  $COCH_3$ ); 1,28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ).

Wie für Beispiel 44 beschrieben erhält man analog die in Tabelle 11 aufgeführten Verbindungen:

35

Tabelle 11:

40



45

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	$R_f$ (Laufmittel, Verhältnis)	MS (EI) $m/z$ ( $M + H$ ) <sup>+</sup>
45		16	197	0,14 (1, 95:5)	366

50

55

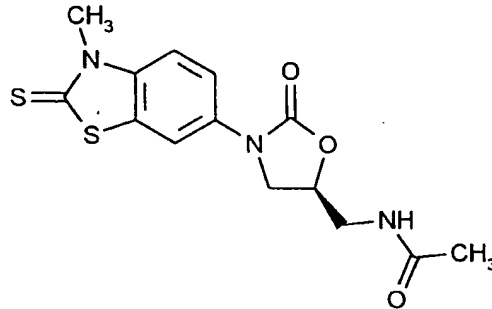
## Beispiel 46

(5S)-3-(3-Methyl-benzothiazolinthion-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on

5

10

15



20 83 mg (0,17 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVI werden unter Rühren im Vakuum (1 mm) in Substanz innerhalb von 1,5 h von 125°C auf 150°C erhitzt. Der Rückstand darf abkühlen und wird gut mit 250 ml Wasser gewaschen, mit 15 ml Ethylacetat und 5 ml Ethanol gut gerührt und über Sicapert im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 48 mg (83%) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 253°C (Z)

25  $R_f = 0,10$  (Dichlormethan : Methanol 95:5)MS (FAB):  $m/z = 338$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 8,28$  (m, 1H, NHCO); 7,91 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinthion H-7); 7,72 (dd, J = 1, 9 Hz, 1H, Benzothiazolinthion H-5); 7,56 (d, J = 9 Hz, 1H, Benzothiazolinthion H-4); 4,78 (m, 1H, H-5); 4,15 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 3,75 (m, 4H, CH<sub>3</sub>, H-4 trans); 3,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 1,85 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

30

35

40

45

50

55

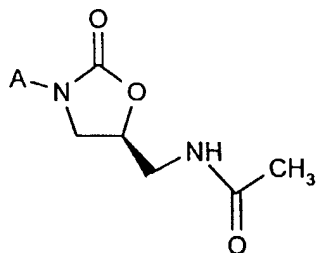
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 24 werden die in der Tabelle aufgeführten Verbindungen dargestellt.

Tabelle 12

5

10

15



20

25

30

35

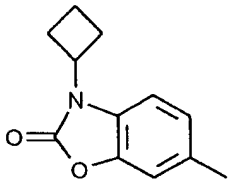
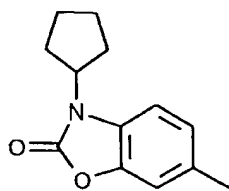
40

45

50

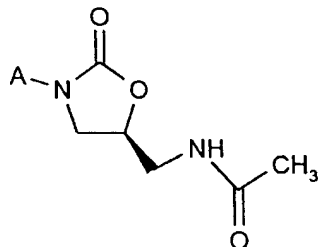
55

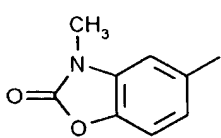
Bsp.-Nr.	A	Ausbeute	R <sub>f</sub> Laufmittel, Verhältnis	MS (DCI) m/z (M <sup>+</sup> +H)
47		quant.	0,44 (I, 10:1)	324
48		78	0,71 (I, 5:1)	348
49		73	0,16 (I, 10:1)	362
50		62	0,38 (I-10:1)	322

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute	R <sub>f</sub> Laufmittel, Verhältnis	MS (DCI) m/z (M <sup>+</sup> +H)
51		77	0,23 (I, 10:1)	346
52		86	0,22 (I, 10:1)	360

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 33 werden die in der Tabelle aufgeführten Verbindungen dargestellt.

Tabelle 13



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th)	R <sub>f</sub> Laufmittel, Verhältnis	MS (DCI) m/z (M <sup>+</sup> +H)
53		50	0,14 (VII, 5:1)	306

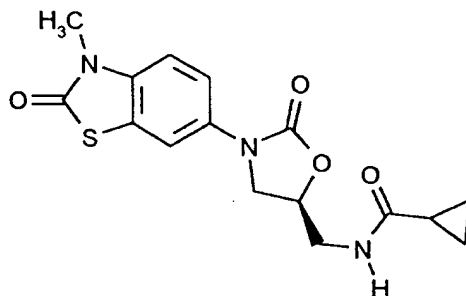
## Beispiel 54

(5S)-3-(3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5-(cyclopropylcarbonylamino-methyl)-oxazolidin-2-on

5

10

15



20 4,74 g (0,015 mol) (5S)-3-(3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5-(aminomethyl)-oxazolidin-2-on Hydrochlorid (Beispiel 13) werden in 150 ml Dichlormethan bei ca. 5°C unter Argon vorgelegt. Nacheinander werden 4,5 ml (0,033 mol) Triethylamin und 1,35 ml (0,015 mol) Cyclopropan-carbonsäurechlorid zugetropft. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur, versetzt mit Wasser, trennt die organische Phase ab und zieht das Lösemittel ab. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:2) gereinigt und anschließend mit Dichlormethan/Petrolether verrieben.

25

Ausbeute: 5,1 g (98 %)

Schmelzpunkt: 190-192°C

R<sub>f</sub> (l, 100:2) = 0,15

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 348 (M+H)<sup>+</sup>

30

35

40

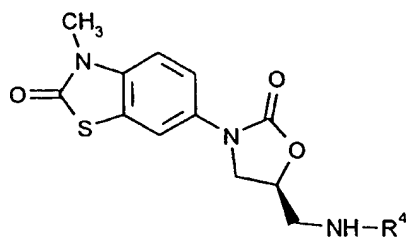
45

50

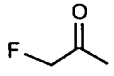
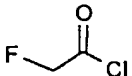
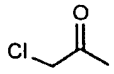
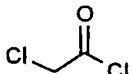
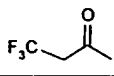
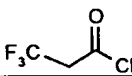
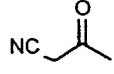
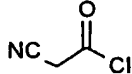
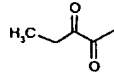
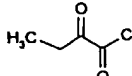
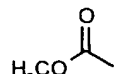
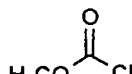
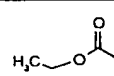
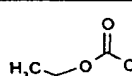
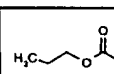
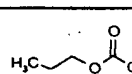
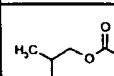
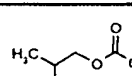
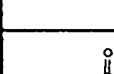
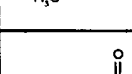
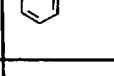

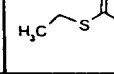
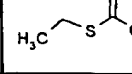
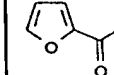
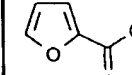
55

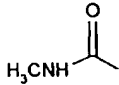
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 54 werden die in der Tabelle 14 aufgeführten Verbindungen dargestellt.

Tabelle 14



Bsp.-Nr.	R <sup>4</sup>	Acylierungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS(Cl) m/z (M <sup>+</sup> +H)
55			26	182-184	0,13 (I, 100:5)	325 <sup>a</sup>
56			58	186-188	0,12 (I,100:2)	336
57			76	185-188	0,25 (I, 100:5)	350
58			79	218-220	0,29 (I, 100:5)	350
59			68	190-192	0,24 (I,100:5)	364
60			63	213-215	0,28 (I,100:5)	364
61			69	-	0,15 (I, 100:5)	364
62			74	195-197	0,20 (I, 100:5)	379 <sup>a</sup>
63			74	211-213	0,39 (I, 100:5)	376
64		(F <sub>3</sub> CCO) <sub>2</sub> O	50	198-200	0,14 (I, 100:2)	375 <sup>b</sup>

Bsp.-Nr.	R <sup>4</sup>	Acylierungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS(Cl) m/z (M <sup>+</sup> +H)
65			52	208-210	0,40 (I, 100:5)	339 <sup>b</sup>
66			45	192-194	0,48 (I, 100:5)	373 <sup>a</sup>
67			37	106-108	0,37 (I, 100:5)	407 <sup>a</sup>
68			29	113-115	0,10 (I, 100:2)	-
69			26	230-232	0,26 (I, 100:5)	397 <sup>a</sup>
70			48	173-175	0,13 (I, 100:2)	337 <sup>b</sup>
71			51	143-145	0,40 (I, 100:5)	369 <sup>a</sup>
72			41	148-150	0,33 (I, 100:5)	383 <sup>a</sup>
73			46	168-170	0,40 (I, 100:5)	397 <sup>a</sup>
74			25	183-185	0,59 (I, 100:5)	414
75			41	181-183	0,56 (I, 100:5)	385 <sup>a</sup>
76			31	187-189	0,13 (I, 100:2)	391 <sup>a</sup>
77			49	228-230	0,25 (I, 100:2)	406 <sup>a</sup>

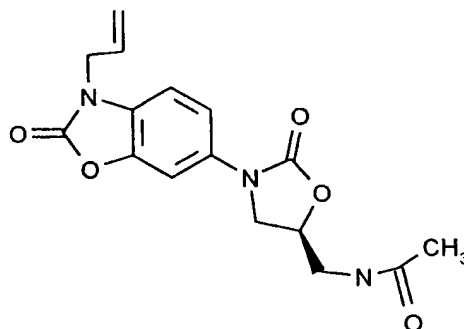
Bsp.-Nr.	R <sup>4</sup>	Acylierungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS(Cl) m/z (M <sup>+</sup> +H)
78		H <sub>3</sub> C-NCO	85	188-191	0,39 (I, 9:1)	337
79	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> -	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> Cl	35	188-190	0,27 (I, 100:5)	375 <sup>a</sup>

a) MS (Cl, NH<sub>3</sub>):m/z (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)

b) MS (EI):m/z (M<sup>+</sup>)

### 20 Beispiel 80

(5S)-3-(3-Allyl-2-benzoxazolinon-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on



40 Eine Lösung aus 174 mg (0,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23 und 140 µl (0,9 mmol) Diazobicycloundecen (DBU) in 10 ml DMF wird 1 h bei 40 bis 50°C gerührt. Anschließend werden 50 µl (0,6 mmol) Allylbromid hinzugegeben und die Mischung weitere 14 h bei 100°C gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.

Ausbeute: 155 mg (78 %)

45 R<sub>f</sub> (I, 10:1) = 0,33

MS (EI):m/z = 331 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,25 (bt, 1H, NHCO), 7,70 (d, 1H, Benzoxazolin 7-H), 7,25 (dd, 1H, Benzoxazolin 5-H), 7,15 (d, 1H, Benzoxazolin 4-H), 5,80-6,05 (m, 1H, C=CH), 5,10-5,70 (m, 2H, C=CH<sub>2</sub>), 4,80 (m, 1H, 5-H), 4,45 (d, 2H, CH<sub>2</sub>C=C), 4,10 (t, 1H, 4-H), 3,70 (dd, 1H, 4-H), 3,40 (bt, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1,80 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

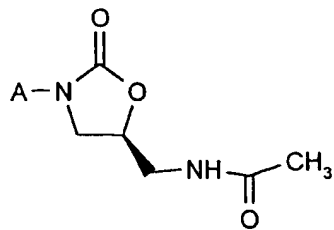
50

55

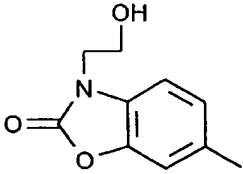


In Analogie zum Beispiel 80 wurden die in Tabelle 15 aufgeführten Verbindungen dargestellt.

**Tabelle 15**

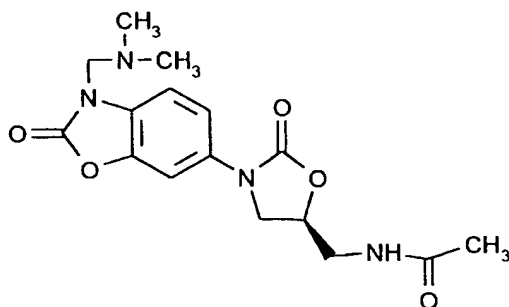


Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS (DCI) m/z (M <sup>+</sup> +H)
81		49	0,37 (I, 10:1)	320
82		69	0,23 (I, 10:1)	334
83		50	0,26 (I, 10:1)	348
84		59	0,28 (I, 10:1)	362
85		24	0,25 (I, 10:1)	348

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS (DCI) m/z (M <sup>+</sup> +H)
86		51	0,10 (I, 10:1)	336

### Beispiel 87

(5S)-3-(3-Dimethylaminomethyl-2-benzoxazolinon-6-yl)-5-(acetylaminoethyl)oxazolidin-2-on



Eine Mischung aus 290 mg (1,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23, 140 µl einer 30 % Formaldehyd-Lösung in Wasser, 150 µl einer 51 % Dimethylamin-Lösung in Wasser und 10 ml Ethanol wird 16 h bei 80°C gerührt. Der Niederschlag wird bei Raumtemperatur abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 86 %

R<sub>f</sub> (II, 5:1) = 0,24

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 349 (M<sup>+</sup> +H)

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,25 (bt, 1H, NHCO), 7,65 (d, 1H, Ar 7-H), 7,40 (d, 1H, Ar 4-H); 7,25 (dd, 1H, Ar 5-H), 4,70 (m, 1H, 5-H), 4,60 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>N), 4,75 (t, 1H, 4-H), 3,75 (dd, 1H, 4-H), 3,40 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2,30 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1,80

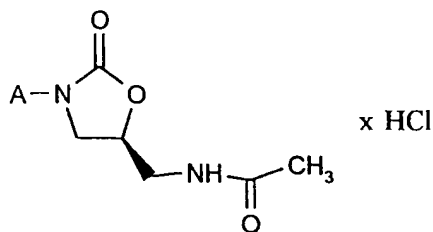
(s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

Analog Beispiel 31 werden die in Tabelle 16 aufgeführten Verbindung dargestellt.

Tabelle 16

5

10



15

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)
88		97

20

25

30

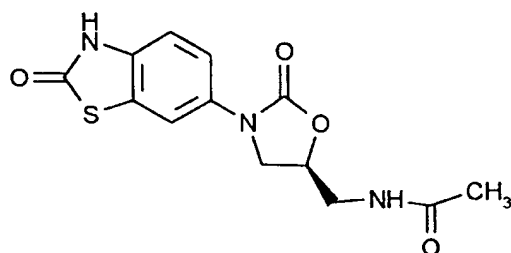
**Beispiel 89**

(5S)-3-(2-Benzothiazolinon-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on

35

40

45



50

Eine Mischung aus 95 g (0,28 mol) der Verbindung aus Beispiel XXV und 200 g (0,37 mol) Oxone® (Kaliummonopersulfat Tripelsalz) in 5 l Wasser wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 l 2-Propanol wird der Niederschlag abgesaugt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 84,6 g (81 %) (5S)-3-(2-Methylsulfonyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidinon. 2 g (5,4 mmol) dieser Verbindung werden in 50 ml Wasser und 10 ml Triethylamin 14 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abziehen der flüchtigen Bestandteile wird der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.

Ausbeute: 1,15 g (69 %)

55

Schmp.: 223°C

MS (CI),  $m/z = 325$  ( $M^+NH_4^+$ )

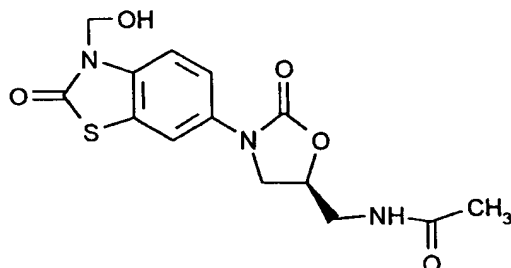
## Beispiel 90

(5S)-3-(3-Hydroxymethyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on

5

10

15



Eine Mischung aus 308 mg (1,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 89 und 0,13 ml 37 % Formaldehyd-Lösung in 1 ml Wasser wird 14 h bei 70-80°C gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 280 mg (83 %)

Schmp.: 192°C

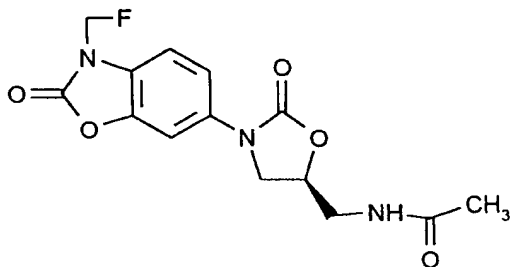
## 25 Beispiel 91

(5S)-3-(3-Fluormethyl-2-benzoxazolinon-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on

30

35

40



Zu einer Suspension von 100 ml (311 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42 und 10 ml Dichlormethan werden bei -50°C 61 µl (466 mmol) Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) gegeben. Man läßt auf Raumtemperatur kommen, rührt weitere 52 h, versetzt mit 5 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, rührt 10 min und wäscht dann die organische Phase mit Wasser. Der dabei ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, die organische Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Ausbeute: 25 mg (25 %)

R<sub>f</sub> = 0,22 (VII, 5:1)

MS (EI): m/z = 323 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,25 (bs, 1H, NHCO), 7,72 (d, 1H, Ar-H-2), 7,55 (d, 1H, Ar-H-4), 7,32 (dd, 1H, Ar-H-5), 6,05 (d, 2H, CH<sub>2</sub>F), 4,70 (m, 1H, H-5), 4,10 (t, 1H, H-4), 3,75 (d, 1H, H-4), 3,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1,85 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

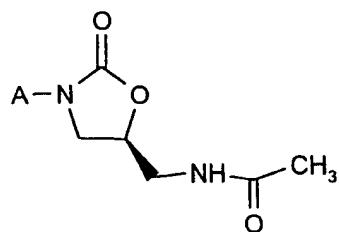
55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 91 erhält man die in der Tabelle 17 aufgeführten Verbindungen.

Tabelle 17

5

10



15

20

25

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)
92		74	185	0,54 (1, 9:1)

30

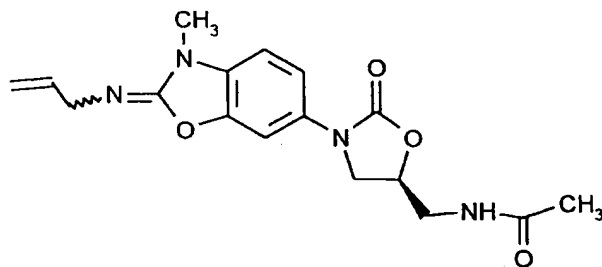
## Beispiel 93

35

(5S)-3-(2-(Allylimino)-3-methyl-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-5-(acetylaminoethyl)oxazolidin-2-on

40

45



50 Eine Mischung aus 0,30 g (0,694 mol) der Verbindung aus Beispiel XXXV, 0,29 g (3,33 mol) Allylbromid und 0,38 g (2,77 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 4 ml Ethanol wird 11 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingengt, getrocknet und durch Chromatographie gereinigt. Das so erhaltene Öl wird in Essigester gelöst und mit Petrolether das Produkt gefällt.

Ausbeute: 0,015 g (6 %)

55 R<sub>f</sub> (VII, 1:1) = 0,47

MS (EI): m/z = 344 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,24 (t, 1H, NHCO), 7,52 (d, 1H, Ar 7-H), 7,15 (dd, 1H, Ar 5-H), 7,03 (d, 1H, Ar 4-H), 5,72-6,07 (m, 1H, HC=C), 5,22 (dq, 1H H<sub>2</sub>C=C), 5,03 (dq, 1H, H<sub>2</sub>C=C), 4,70 (m, 1H, 5-H), 4,10 (t, 1H, 4-H), 3,98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3,72 (dd, 1H, 4-H), 3,40 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3,33 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1,82 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

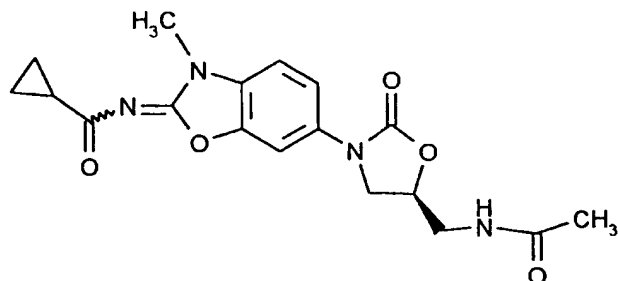
## Beispiel 94

(5S)-3-(2-Cyclopropylcarbonylimino-3-methyl-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-5-(acetylaminoethyl)-oxazolidin-2-on

5

10

15



20

Zu einer Suspension von 304 mg (0,703 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXV in 10 ml THF werden 310  $\mu$ l (2,2 mmol) Triethylamin gegeben und anschließend bei 0°C 100  $\mu$ l (11 mmol) Cyclopropancarbonsäurechlorid zugetropft. Nach 1 h gibt man die Mischung auf Eiswasser, sättigt die wäßrige Phase mit Natriumchlorid, extrahiert dreimal mit Essigester, trocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), zieht die Lösungsmittel ab und kristallisiert aus Dichlormethan.

Ausbeute: 196 mg (75 %)

$R_f = 0,45$  (VII, 1:1)

25

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 373$  ( $M^+ + H$ )

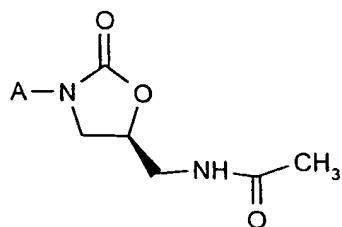
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 8,25$  (bt, 1H, NHCO), 7,75 (s, 1H, Ar), 7,40 (bs, 2H, Ar), 4,75 (m, 1H, H-5), 4,15 (t, 1H, H-4), 3,40 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1,90 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1,70 (m, 1H, Cpr-H), 0,70-0,95 (m, 4H, Cpr-H).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 94 werden die in der Tabelle 18 aufgeführten Verbindungen dargestellt.

30

## Tabelle 18

35

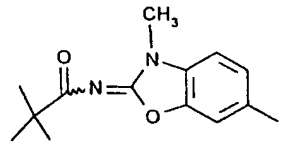
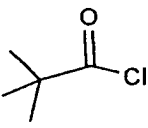
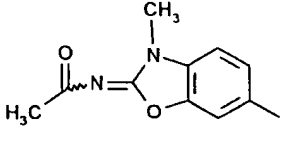
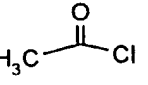
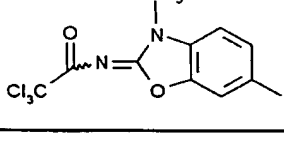
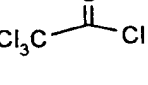
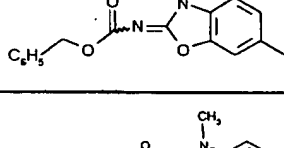
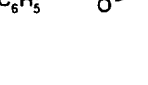
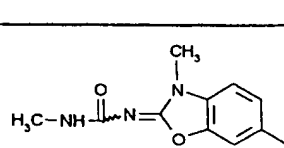
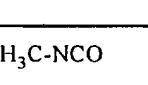
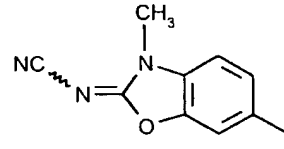



40

45

50

55

Bsp.-Nr.	A	Acylierungsmittel	Ausbeute (% d. Th.)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS (Cl) m/z (M <sup>+</sup> +H)
95			79	0,53 (VII, 1:1)	389
96			36	0,35 (VII, 1:1)	347
97			38	0,53 (VII, 1:1)	449
98			32	0,43 (VII, 1:1)	439
99			62	0,44 (VII, 1:1)	470
100		H <sub>3</sub> C-NCO	46	0,26 (VII, 1:1)	362
101		BrCN	44	0,37 (VII, 1:1)	330

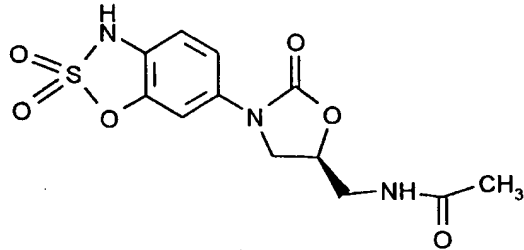
## Beispiel 102

(5S)-3-(3-Aza-1-oxa-2-thiaindan-2-dioxid-6-yl)-5-(acetylaminoethyl)oxazolidin-2-on

5

10

15



Zu einer Mischung aus 0,5 g (1,88 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23, 0,63 ml (4,52 mmol) Triethylamin und 20 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei  $-5^{\circ}\text{C}$  tropfenweise eine Lösung aus 0,17 ml (2,07 mmol) Sulfonylchlorid in 5 ml Dichlormethan gegeben. Man rührt weitere 1 h bei  $-5^{\circ}\text{C}$ , anschließend 14 h bei Raumtemperatur und versetzt dann mit Wasser. Die organische Phase wird dreimal mit Dichlormethan gewaschen, die vereinigten wäßrigen Phasen mit Natriumchlorid gesättigt und viermal mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phasen werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum das Lösemittel abgezogen.

Ausbeute: 98 mg (16%)

$R_f$  (VII, 1:1) = 0,17

MS (FAB):  $m/z$  = 326 ( $\text{M}^+ - \text{H}$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta$  = 8,25 (t, 1H, NHCO), 7,50 (d, 1H, Ar 7-H), 7,27 (dd, 1H, Ar 5-H), 7,05 (d, 1H, Ar 4-H), 4,70 (m, 1H, 5-H), 4,05 (t, 1H, 4-H), 3,65 (dd, 1H, 4-H), 3,40 (t, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1,80 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ).

30

35

40

45

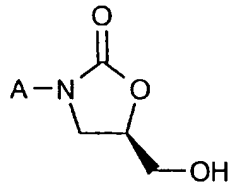
50

55



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 werden die in der Tabelle 19 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

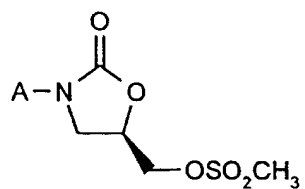
**Tabelle 19**



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
103		76	156	0,32 (I, 100:5)	312 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
104		62	157	0,33 (I, 100:5)	326 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
105		50	-	0,12 (II, 1:1)	296 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )

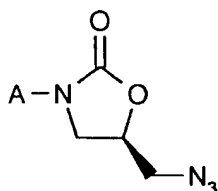
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 werden die in der Tabelle 20 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

**Tabelle 20**



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
106		86	150	0,52 (I, 100:5)	-
107		quant.	-	0,58 (I, 100:5)	-
108		95	-	0,31 (VII, 5:1)	357 (M+H <sup>+</sup> )

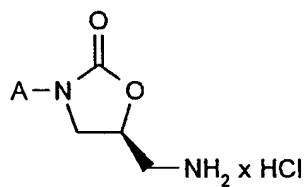
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 9 werden die in der Tabelle 21 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

**Tabelle 21**

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
109		93	180-183	0,69 (I, 100:5)	-
110		91	-	0,69 (I, 100:5)	-
111		88	-	0,27 (VII, 5:1)	304 (M+H <sup>+</sup> )

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 13 werden die in der Tabelle 22 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

**Tabelle 22**



15

20

25

30

35

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
112		91	258 (Z)	0,25 (I, 9:1)	311 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
113		90	231 (Z)	0,19 (I, 9:1)	325 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
114 <sup>a</sup>		quant.	-	0,21 (I, 10:1)	295 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )

<sup>a</sup> isoliert als freies Amin in Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXVII

40

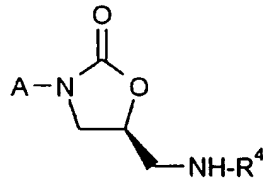
45

50

55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 54 werden die in der Tabelle 23 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

**Tabelle 23:**



Bsp.-Nr.	A	R <sup>4</sup>	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
115			73	175	0,26 (I, 100:5)	350 (M+H <sup>+</sup> )
116			74	191	0,28 (I, 100:5)	362 (M+H <sup>+</sup> )
117			55	142	0,50 (I, 100:5)	352 (M+H <sup>+</sup> )
118			51	129	0,45 (I, 100:5)	383 (M+H <sup>+</sup> )
119			64	132	0,20 (I, 100:5)	367 (M+H <sup>+</sup> )
120			69	143	0,35 (I, 100:5)	363 (M <sup>+</sup> )

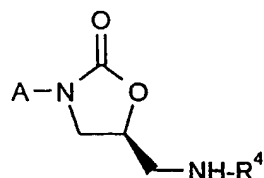
Bsp.- Nr.	A	R <sup>4</sup>	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
121			57	143	0,38 (I, 100:5)	375 (M <sup>+</sup> )
122			64	151	0,39 (I, 100:5)	383 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
123			53	-	0,40 (I, 10:1)	339 (M+H <sup>+</sup> )
124			69	-	0,46 (I, 10:1)	346 (M+H <sup>+</sup> )
125			48	-	0,43 (I, 10:1)	353 (M+H <sup>+</sup> )
126			82	-	0,44 (I, 10:1)	334 (M+H <sup>+</sup> )
127			90	-	0,45 (I, 10:1)	348 (M+H <sup>+</sup> )
128			86	-	0,45 (I, 10:1)	360 (M+H <sup>+</sup> )
129			85	-	0,49 (I, 10:1)	350 (M+H <sup>+</sup> )

Bsp.-Nr.	A	R <sup>4</sup>	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
130			48	-	0,71 (1, 10:1)	443 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
131 <sup>a</sup>			57	-	0,26 (1, 100:5)	366 (M+H <sup>+</sup> )
132 <sup>a</sup>			56	-	0,31 (1, 100:5)	366 (M+H <sup>+</sup> )
133 <sup>a</sup>			37	209	0,37 (1, 100:5)	397 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
134 <sup>a</sup>			72	182	0,34 (1, 100:5)	397 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )

<sup>a</sup> dargestellt aus den entsprechenden Carbonsäuren mit 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT), N-Ethyl-N'-(3-dimethylamino)carbodiimid (EDC)

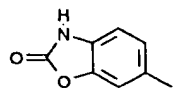
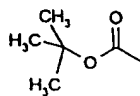
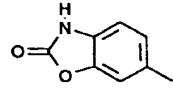
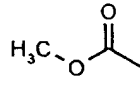
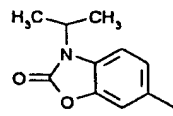
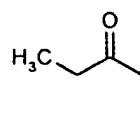
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 24 werden die in der Tabelle 24 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

**Tabelle 24:**



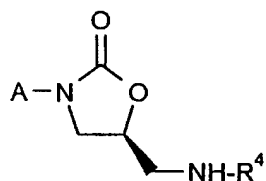
Bsp.-Nr.	A	R <sup>4</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
135			65	0,29 (I, 10:1)	368 (M+H <sup>+</sup> )
136			93	0,44 (I, 10:1)	-
137			quant.	0,13 (I, 10:1)	465 (M+H <sup>+</sup> )
138			79	0,26 (I, 10:1)	323 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
139			96	0,71 (I, 10:1)	409 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )



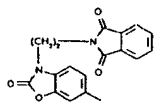
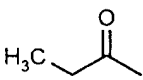
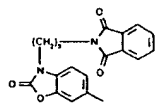
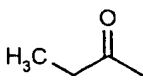
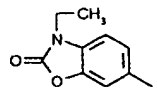
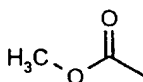
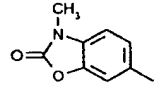
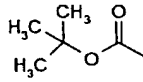
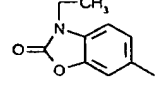
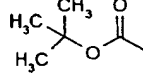
Bsp.- Nr.	A	R <sup>4</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
140			49	0,34 (I, 10:1)	367 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
141			66	-	325 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
142			82	0,38 (I, 10:1)	348 (M+H <sup>+</sup> )

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 80 werden die in der Tabelle 25 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

**Tabelle 25:**

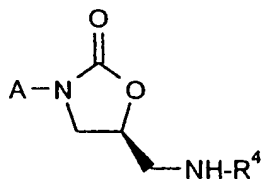




Bsp.-Nr.	A	R <sup>4</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
143			65	0,32 (I, 10:1)	397 (M+H <sup>+</sup> )
144			74	0,52 (I, 10:1)	337 (M+H <sup>+</sup> )
145			64	0,37 (I, 10:1)	351 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
146			85	0,32 (I, 10:1)	365 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
147			36	-	379 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
148			76	0,81 (I, 10:1)	454 (M+H <sup>+</sup> )

Bsp.- Nr.	A	R <sup>4</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
149			41	0,31 (I, 10:1)	496 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
150			73	0,30 (I, 10:1)	493 (M+H <sup>+</sup> )
151			90	0,43 (I, 10:1)	353 (M+H <sup>+</sup> )
152			23	0,49 (I, 10:1)	381 (M+H <sup>+</sup> )
153			63	0,48 (I, 10:1)	395 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels V werden die in der Tabelle 26 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

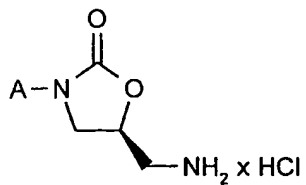
**Tabelle 26:**



Bsp.-Nr.	A	R <sup>4</sup>	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
154			31	166	0,61 (1, 9:1)	353 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
155			63	120	0,65 (1, 9:1)	350 (M+H <sup>+</sup> )

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 31 werden unter Verwendung von 4 N HCl in Dioxan die in Tabelle 27 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 27:



15

20

25

30

35

40

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	MS m/z
156		70	-
157		93	278 (M <sup>+</sup> -Cl)
158		97	309 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> -Cl)

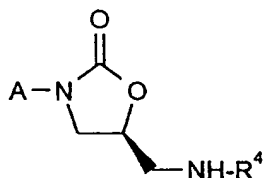
45

50

55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 9 werden die in der Tabelle 28 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

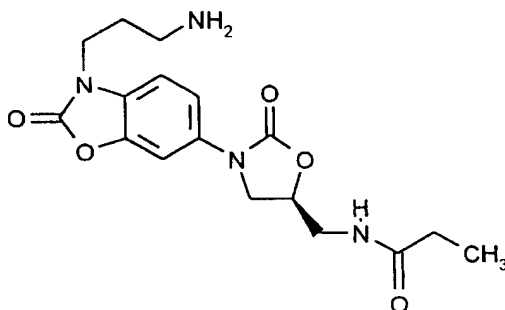
**Tabelle 28:**



Bsp.-Nr.	A	R <sup>4</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
159			95	0,29 (I, 10:1)	392 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )

**Beispiel 160**

(5S)-3-(3-(3-Aminopropyl)-2-benzoxazolion-6-yl)-5-(propionylaminomethyl)-2-oxazolidinon



Eine Suspension der Verbindung aus Beispiel 150 (328 mg, 0,67 mmol) in Ethanol (20 ml) wird mit 40 % Methylamin (in H<sub>2</sub>O, 320 µl, 4,1 mmol) versetzt und 3 Stunden bei 70°C gerührt, anschließend 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

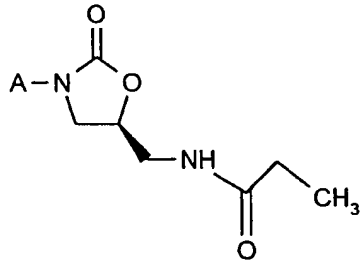
Ausbeute: 123 mg (51 %)

R<sub>f</sub> (I, 10:1) = 0,21

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,10 (bt, 1H, NH), 7,18 (d, 1H, Ar-H), 7,08 (d, 1H, Ar-H), 6,81 (dd, 1H, Ar-H), 6,60 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,70 (m, 1H, 5-H), 4,10 (t, 1H, 4-H), 3,70 (dd, 1H, 4-H), 3,40 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N), 3,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2,10 (q, 2H, COCH<sub>2</sub>), 1,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,95 (t, 3H, CH).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 160 werden die in der Tabelle 29 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

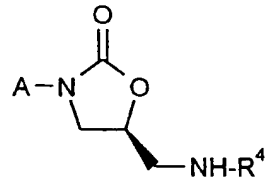
**Tabelle 29:**



Bsp.- Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
161		17	0,30 (I, 10:1)	347 (M+H <sup>+</sup> )

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXXVII werden die in der Tabelle 30 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 30:

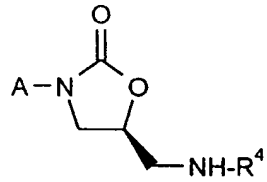


Bsp.- Nr.	A	R <sup>4</sup>	Ausbeute (% d. Th.)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
162			13	0,01 (I, 10:1)	375 (M+H <sup>+</sup> )
163			32	0,01 (I, 10:1)	364 (M+H <sup>+</sup> )
			quant.	0,11 (I, 100:1)	-



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 31 werden die in der Tabelle 31 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

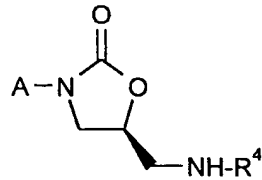
**Tabelle 31:**



Bsp.- Nr.	A	R <sup>4</sup>	Ausbeute (% d. Th.)	MS m/z
165			25	-
166			60	363 (M+H <sup>+</sup> )
167			31	-

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 33 werden die in der Tabelle 32 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

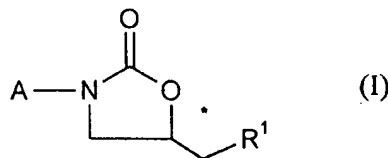
**Tabelle 32:**



Bsp.-Nr.	A	R <sup>4</sup>	Ausbeute (% d. Th.)	R <sub>f</sub> (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
168			43	0,55 (I, 10:1)	445

**Patentansprüche**

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R<sup>1</sup> für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR<sup>2</sup>, O-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> oder -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> steht, worin

R<sup>2</sup> geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet,

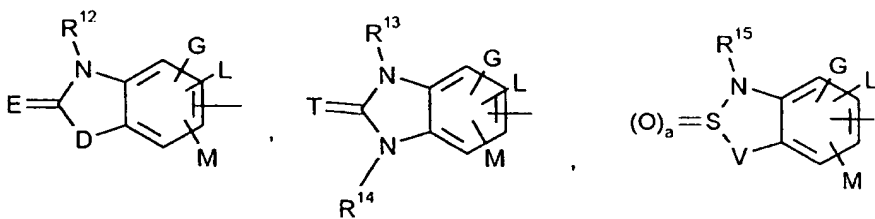
R<sup>3</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit

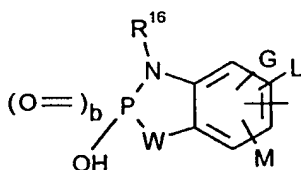
EP 0 738 726 A1

jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Aminoschutzgruppe bedeuten, oder

- 5  $R^4$  oder  $R^5$  eine Gruppe der Formel  $-CO-R^6$ ,  $P(O)(OR^7)(OR^8)$  oder  $-SO_2-R^9$  bedeutet, worin
- 10  $R^6$  Cycloalkyl oder Halogen-substituiertes Cycloalkyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl oder Wasserstoff bedeutet, oder
- 15  $R^6$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Halogen oder Trifluormethyl substituiert sind, oder
- 20  $R^6$  geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder eine Gruppe der Formel  $-NR^{10}R^{11}$  bedeutet, worin
- 25  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
- 30  $R^6$  einen 5-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls durchgeradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
- 35  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 40  $R^9$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet
- 45 A für einen Rest der Formel



oder



steht, worin

- 55 G, L und M gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Carboxy, Halogen, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel  $-CO-NR^{17}R^{18}$  stehen, worin

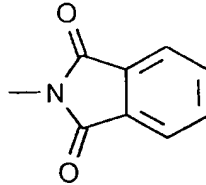
EP 0 738 726 A1

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup>

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

R<sup>12</sup>

Wasserstoff, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Azido, Trifluormethyl, Pyridyl, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzoyloxycarbonyl, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_c-NR^{19}R^{20}$ ,  $R^{21}-N-SO_2-R^{22}$ ,  $R^{23}R^{24}-N-SO_2-$ ,  $R^{25}-S(O)_d-$  oder



substituiert sind,  
worin

c

eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup>

die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus mit gegebenenfalls einem weiteren Heteroatom aus der Serie N, S und/oder O bilden, der seinerseits gegebenenfalls, auch an einem weiteren Stickstoffatom, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup>

die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

d

eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

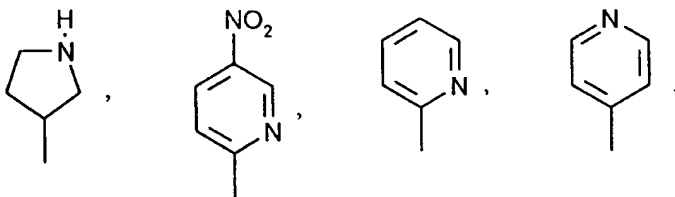
R<sup>22</sup> und R<sup>25</sup>

gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder TolyI bedeuten, oder

R<sup>12</sup>

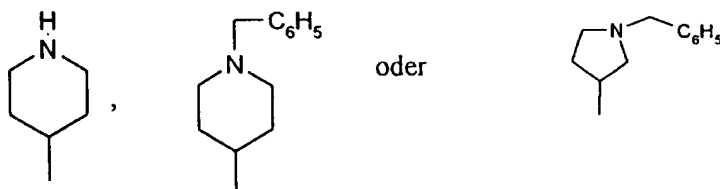
einen Rest der Formeln

5



10

15



20

25

bedeutet oder eine Gruppe der Formel  $-\text{COCCl}_3$  oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls Trifluormethyl, Trichlormethyl oder durch eine Gruppe der Formel  $-\text{OR}^{26}$  substituiert ist, worin

30

R<sup>26</sup>

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Aryl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

35

R<sup>12</sup>

eine Gruppe der Formel  $-(\text{CO})_e-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ ,  $-\text{NR}^{29}-\text{SO}_2\text{R}^{30}$ ,  $\text{R}^{31}\text{R}^{32}-\text{N}-\text{SO}_2-$  oder  $\text{R}^{33}-\text{S}(\text{O})_f$  bedeutet, worin

40

e

die oben angegebene Bedeutung von c hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup>

jeweils die oben angegebene Bedeutung von R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

45

R<sup>31</sup> und R<sup>32</sup>

die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

50

f

die oben angegebene Bedeutung von d hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

55

R<sup>30</sup> und R<sup>33</sup>

die jeweils oben angegebene Bedeutungen von R<sup>22</sup> und R<sup>25</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

60

D

ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,

65

E

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel NH bedeutet,

T

ein Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet,

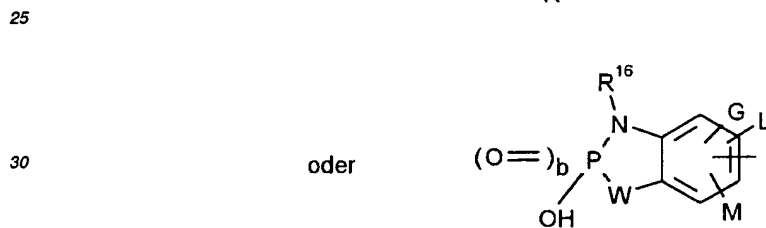
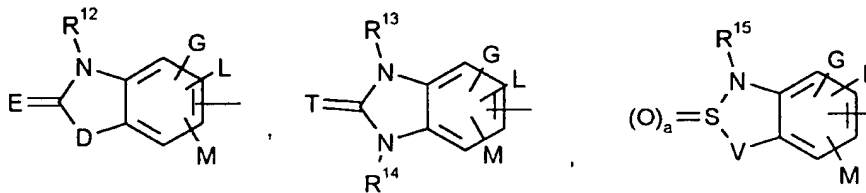
EP 0 738 726 A1

	R <sup>13</sup> und R <sup>14</sup>	die oben angegebene Bedeutung von R <sup>12</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder
5	T	ein Schwefelatom bedeutet, mit der Maßgabe, daß R <sup>13</sup> und R <sup>14</sup> die oben angegebene Bedeutung von R <sup>12</sup> haben, aber nicht für Wasserstoff stehen, oder im Fall, daß R <sup>12</sup> , R <sup>13</sup> und R <sup>14</sup> nicht für Wasserstoff stehen, E und/oder T eine Gruppe der Formel NR <sup>34</sup> bedeuten, worin R <sup>34</sup> mit Ausnahme von Wasserstoff die oben angegebene Bedeutung von R <sup>12</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder
10		
	R <sup>34</sup>	Cyano oder eine Gruppe der Formel -CO <sub>2</sub> R <sup>35</sup> bedeutet, worin
15	R <sup>35</sup>	Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Nitro oder Halogen substituiert sind,
20	V und W	die oben angegebene Bedeutung von D haben oder die oben aufgeführte Gruppe N-R <sup>14</sup> bedeuten und mit dieser gleich oder verschieden sind,
	a	eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
	b	eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
25	R <sup>15</sup> und R <sup>16</sup>	die oben angegebene Bedeutung von R <sup>12</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, und deren tautomeren Formen, Isomere und Salze.
30	2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß	
	R <sup>1</sup>	für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR <sup>2</sup> , O-SO <sub>2</sub> R <sup>3</sup> oder -NR <sup>4</sup> R <sup>5</sup> steht, worin
35	R <sup>2</sup>	geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
40	R <sup>3</sup>	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Toluolyl bedeutet
45	R <sup>4</sup> und R <sup>5</sup>	gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, tert.Butoxycarbonyl oder Benzoyloxycarbonyl bedeuten, oder
50	R <sup>4</sup> oder R <sup>5</sup>	eine Gruppe der Formel -CO-R <sup>6</sup> , P(O)(OR <sup>7</sup> )(OR <sup>8</sup> ) oder -SO <sub>2</sub> -R <sup>9</sup> bedeutet, worin
	R <sup>6</sup>	Cyclopropyl, Fluor-substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzoyloxy oder Wasserstoff bedeutet, oder
55	R <sup>6</sup>	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert sind, oder geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

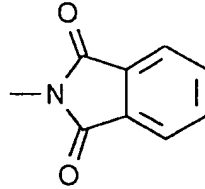
EP 0 738 726 A1

eine Gruppe der Formel  $-NR^{10}R^{11}$  bedeutet,  
worin

- 5  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
- $R^6$  Isoxazolyl, Furyl, Thienyl, Pyrrol, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert sind,
- 10  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- $R^9$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
- 15 A für einen Rest der Formel



- 35 steht,  
worin
- G, L und M gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Trifluormethyl, Formyl, Nitro, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel  $-CO-NR^{17}R^{18}$  stehen,  
worin
- 40  $R^{17}$  und  $R^{18}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,
- 45  $R^{12}$  Wasserstoff, Cyclopropylcarbonyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 9 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Azido, Trifluormethyl, Pyridyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Naphthyl, Benzyloxycarbonyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_c-NR^{19}R^{20}$ ,  $R^{21}-N-SO_2-R^{22}$ ,  $R^{23}R^{24}-N-SO_2$ ,  $R^{25}-S(O)_d$  oder
- 50
- 55



5

10

substituiert sind,  
worin

c

eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15

R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup>

die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,  
oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Piperidylring bilden, die gegebenenfalls, auch über die freie N-Funktion, durch Methyl, Ethyl oder Acetyl substituiert sind,

20

R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup>

die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

25

R<sup>22</sup> und R<sup>25</sup>

eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

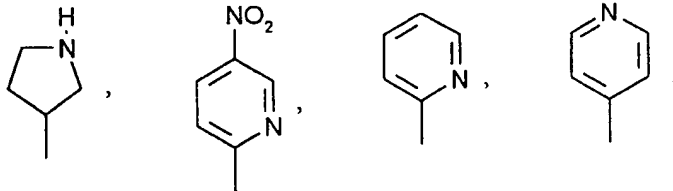
gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder TolyI bedeuten,  
oder

30

R<sup>12</sup>

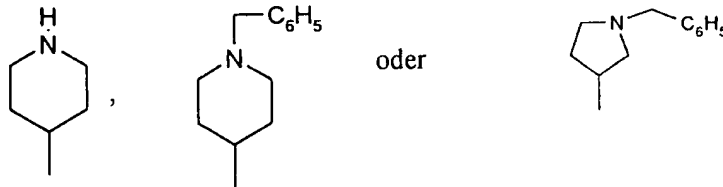
einen Rest der Formeln

35



40

45



50

55

bedeutet oder  
eine Gruppe der Formel -COCCl<sub>3</sub> oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Trifluormethyl, Trichlormethyl oder eine Gruppe der Formel -OR<sup>26</sup> substituiert ist,  
worin



EP 0 738 726 A1

	R <sup>26</sup>	Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, oder
5	R <sup>12</sup>	eine Gruppe der Formel $-(CO)_6-NR^{27}R^{28}$ , $-NR^{29}-SO_2R^{30}$ , $R^{31}R^{32}-N-SO_2-$ oder $R^{33}-S(O)_f$ bedeutet, worin
10	e	die oben angegebene Bedeutung von c hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
	R <sup>27</sup> , R <sup>28</sup> und R <sup>29</sup>	die jeweils oben angegebene Bedeutung von R <sup>19</sup> , R <sup>20</sup> und R <sup>21</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
15	R <sup>31</sup> und R <sup>32</sup>	die oben angegebene Bedeutung von R <sup>17</sup> und R <sup>18</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
	f	die oben angegebene Bedeutung von d hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
20	R <sup>30</sup> und R <sup>33</sup>	die jeweils oben angegebene Bedeutungen von R <sup>22</sup> und R <sup>25</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
25	D	ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,
	E	ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel NH bedeutet,
	T	ein Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet,
30	R <sup>13</sup> und R <sup>14</sup>	die oben angegebene Bedeutung von R <sup>12</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder
35	T	ein Schwefelatom bedeutet, mit der Maßgabe, daß R <sup>13</sup> und R <sup>14</sup> die oben angegebene Bedeutung von R <sup>12</sup> haben, aber nicht für Wasserstoff stehen, oder im Fall, daß R <sup>12</sup> , R <sup>13</sup> und R <sup>14</sup> nicht für Wasserstoff stehen, E und/oder T eine Gruppe der Formel NR <sup>34</sup> bedeuten, worin R <sup>34</sup> mit Ausnahme von Wasserstoff die oben angegebene Bedeutung von R <sup>12</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder
40	R <sup>34</sup>	Cyano oder eine Gruppe der Formel $-CO_2R^{35}$ bedeutet worin
45	R <sup>35</sup>	Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,
50	V und W	die oben angegebene Bedeutung von D haben oder die oben aufgeführte Gruppe N-R <sup>14</sup> bedeuten und mit dieser gleich oder verschieden sind,
	a	eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
	b	eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
55	R <sup>15</sup> und R <sup>16</sup>	die oben angegebene Bedeutung von R <sup>12</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, und deren tautomeren Formen, Isomere und Salze.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

EP 0 738 726 A1

	R <sup>1</sup>	für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR <sup>2</sup> , O-SO <sub>2</sub> R <sup>3</sup> oder -NR <sup>4</sup> R <sup>5</sup> steht, worin
5	R <sup>2</sup>	geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
	R <sup>3</sup>	Methyl, Ethyl, Phenyl oder Toluolyl bedeutet,
10	R <sup>4</sup> und R <sup>5</sup>	gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, tert.Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl bedeuten, oder
15	R <sup>4</sup> oder R <sup>5</sup>	eine Gruppe der Formel -CO-R <sup>6</sup> , P(O)(OR <sup>7</sup> )(OR <sup>8</sup> ) oder -SO <sub>2</sub> R <sup>9</sup> bedeutet, worin
20	R <sup>6</sup>	Cyclopropyl, Fluor-substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Trifluoethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyloxy oder Wasserstoff bedeutet,
25	R <sup>6</sup>	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert sind, oder geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl-oder Acyl ist jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR <sup>10</sup> R <sup>11</sup> bedeutet, worin
30	R <sup>10</sup> und R <sup>11</sup>	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
35	R <sup>6</sup>	Isoxazolyl, Furyl, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert sind,
40	R <sup>7</sup> und R <sup>8</sup>	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,
	R <sup>9</sup>	Methyl oder Phenyl bedeutet,

45

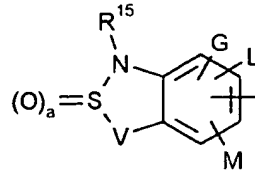
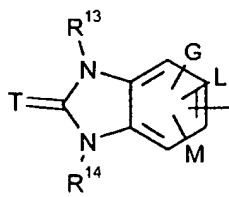
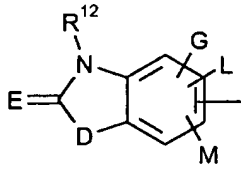
50

55

A

für einen Rest der Formel

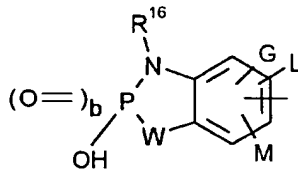
5



10

15

oder



20

steht,  
worin

G, L und M

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Formyl, Nitro, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe -CO-NH<sub>2</sub> stehen,

25

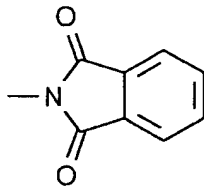
R<sup>12</sup>

Wasserstoff, Cyclopropylcarbonyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Azido, Trifluormethyl, Pyridyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyloxy carbonyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und/oder durch eine Gruppe der Formel - (CO)<sub>c</sub>-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>-N-SO<sub>2</sub>-R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-N-SO<sub>2</sub>-, R<sup>25</sup>-S(O)<sub>d</sub>- oder

30

35

40



45

substituiert ist,  
worin

50

c

eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup>

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

55

d

eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

EP 0 738 726 A1

R<sup>22</sup> und R<sup>25</sup>

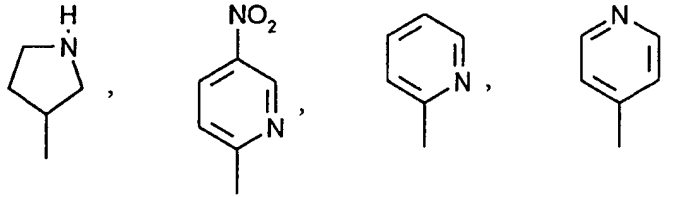
gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder TolyI bedeuten, oder

5

R<sup>12</sup>

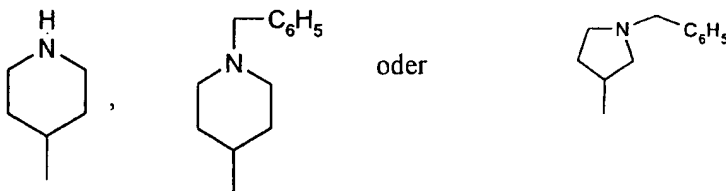
einen Rest der Formeln

10



15

20



25

bedeutet oder

eine Gruppe der Formel  $-\text{COCCl}_3$  oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Trifluormethyl, Trichlormethyl, eine Gruppe der Formel  $-\text{OR}^{26}$  substituiert ist, worin

30

R<sup>26</sup>

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, oder

35

R<sup>12</sup>

eine Gruppe der Formel  $-(\text{CO})_e-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$  oder  $\text{R}^{33}-\text{S}(\text{O})_f$  bedeutet, worin

40

e

die Zahl 1 bedeutet,

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup>

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

45

f

die oben angegebene Bedeutung von d hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

50

R<sup>33</sup>

Methyl, Phenyl, TolyI oder Benzyl bedeutet,

D

ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,

E

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel NH bedeutet,

55

T

ein Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet,

EP 0 738 726 A1

- R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>12</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,  
oder
- 5 T ein Schwefelatom bedeutet,  
mit der Maßgabe, daß R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>12</sup> haben, aber nicht für Wasserstoff stehen,  
oder im Fall, daß R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> nicht für Wasserstoff stehen, E und/oder T eine Gruppe der Formel NR<sup>34</sup> bedeuten, worin R<sup>34</sup> mit Ausnahme von Wasserstoff die oben angegebene Bedeutung von R<sup>12</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder
- 10 R<sup>34</sup> Cyano oder eine Gruppe der Formel -CO<sub>2</sub>R<sup>35</sup> bedeutet,  
worin
- 15 R<sup>35</sup> Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Nitro substituiert sind,
- 20 V und W die oben angegebene Bedeutung von D haben oder die oben aufgeführte Gruppe N-R<sup>14</sup> bedeuten und mit dieser gleich oder verschieden sind,
- a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
- 25 b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>12</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,  
und deren tautomeren Formen, Isomere und Salze.

- 30 4. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß G, L und M für Wasserstoff stehen, und der Oxazolidinonrest in den Positionen 5 oder 6 an den Phenylring angebunden ist.
- 35 5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) oder (III)



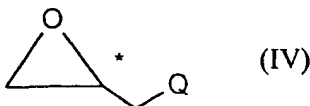
40 oder



45 in welchen

A die oben angegebene Bedeutungen hat, mit Lithiumbromid/(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub> P(O) und Epoxiden der allgemeinen Formel (IV)

50



55

in welcher

Q für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyloxy steht,

EP 0 738 726 A1

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt,  
 und im Fall  $R^1 = OH$  durch eine typische Esterverseifung oder durch eine typische Umesterung die Hydroxy-  
 funktion freisetzt,  
 oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat  
 und

X für eine typische Schutzgruppe, vorzugsweise Benzyl steht  
 in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base, beispielsweise Lithiumalkylen oder Lithium-N-  
 alkyl- oder Lithium-N-silylalkylamiden, vorzugsweise n-Butyllithium, mit Epoxiden der allgemeinen For-  
 mel (IV) umgesetzt,

oder

[C] im Fall  $R^1 = OH$ , zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (III) durch Abspaltung von Stickstoff in  
 Alkoholen in die Verbindungen der allgemeinen Formel (Va)



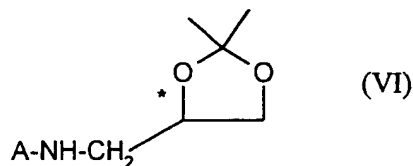
in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat  
 und

Y für geradkettiges oder verzweigtes  $C_2-C_6$ -Alkyl, vorzugsweise n-Butyl steht,  
 überführt,

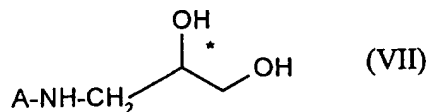
und in einem zweiten Schritt wie unter [A] beschrieben in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base,  
 vorzugsweise Lithium-N-alkyl- oder N-Silylalkylamiden oder n-Butyllithium und Epoxiden der allgemeinen For-  
 mel (IV) umgesetzt,  
 oder

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,  
 entweder direkt mit Säuren und Kohlensäurediethylester umgesetzt,  
 oder zunächst durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) mit Säuren die Verbind-  
 ungen der allgemeinen Formel (VII)

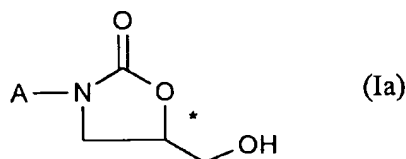


10 in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat, herstellt, und anschließend in Anwesenheit eines Hilfsmittels in inerten Lösemitteln cyclisiert,

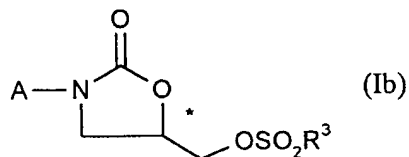
15 oder

[E] zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



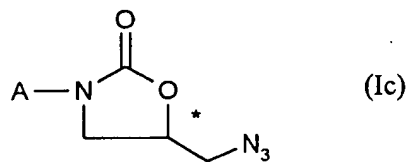
25 in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat, durch Umsetzung mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



40 in welcher

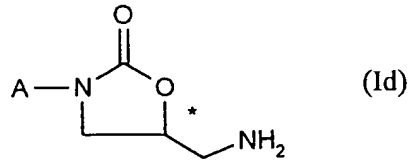
A und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, überführt, anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)



50 in welcher

55 A die oben angegebene Bedeutung hat, herstellt, in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O)<sub>3</sub>-P oder PPh<sub>3</sub>, vorzugsweise (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>P in inerten Lösemitteln und mit Säuren in die Amine der allgemeinen Formel (Id)

5



10

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat, überführt, und durch Umsetzung mit Acetanhydrid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (VIII)

15



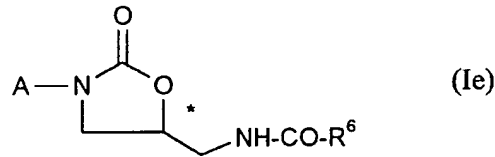
in welcher

20

R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung hat und

R<sup>36</sup> für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest -OCOR<sup>6</sup> steht, in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

25



30

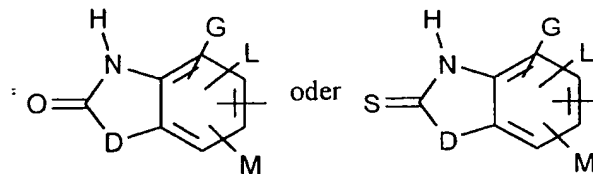
in welcher A und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, herstellt,

35

oder

[F] im Fall A =

45

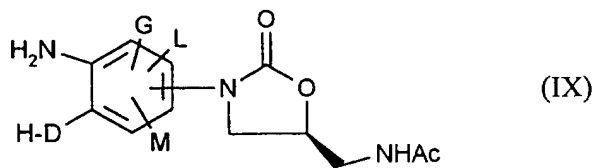


50

Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

55

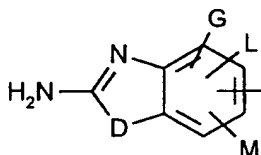




10 in welcher

G, L, M und D die oben angegebene Bedeutung haben, entweder mit Carbonyldiimidazol bzw. Thiocarbonyldiimidazol in Dimethylformamid oder durch Umsetzung mit  $\text{KS-CO}_2\text{-C}_2\text{H}_5$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$  und anschließender Zugabe von Wasser cyclisiert,

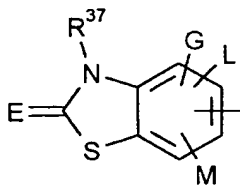
im Fall A =



25 die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) mit  $\text{BrCN}$  /  $\text{H}_2\text{O}$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$  umgesetzt, oder

[G] im Fall  $\text{R}^{12} \neq \text{H}$ , ausgehend von den Verbindungen mit  $\text{R}^1 = \text{NH-COCH}_3$  eine Acylierung oder eine Alkylierung unter Doppelbindungsverschiebung durchführt, oder

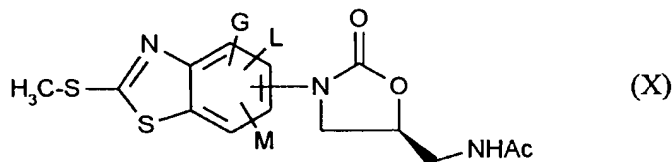
30 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit dem Rest



40 worin

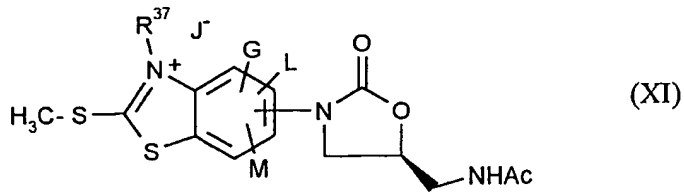
$\text{R}^{37}$   $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl, vorzugsweise  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl bedeutet, und  $\text{E} = \text{O}$ ,

45 Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



55 in welcher

G, L und M die oben angegebene Bedeutung haben, zunächst durch Umsetzung mit  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkylhalogeniden, bevorzugt  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyljodiden, in inerten Lösemitteln in die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



10 in welcher

15  $R^{37}$  für  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, vorzugsweise für  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl steht,  
 und  
 G, L und M die oben angegebene Bedeutung haben,  
 überführt,  
 und in einem letzten Schritt mit Methanol zur Reaktion bringt,  
 und im Fall  $E = S$  Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) einer Thermolyse unterzieht,  
 und im Fall der S-Oxide eine Oxidation nach üblicher Methode durchführt,  
 20 und gegebenenfalls weitere Substituenten oder bereits vorhandene funktionelle Gruppen nach üblichen Methoden, wie beispielsweise Alkylierung, Redoxreaktionen, Substitutionsreaktionen und/oder Verseifungen oder Ein- und Abbau von Schutzgruppen, einführt bzw. derivatisiert.

25 6. Verwendung der Verbindungen nach den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln.

7. Arzneimittel, enthaltend Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.



Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 96 10 5539

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
D,X	EP-A-0 609 441 (EISAI CO LTD) 10.August 1994 Siehe u.a. Seite 6, Formel B	1-7	C07D417/04 A61K31/425 C07D413/04 C07D263/58
D,Y	EP-A-0 609 905 (UPJOHN CO) 10.August 1994 Siehe Ansprüche	1-7	C07D419/04 C07F9/6584 C07F9/6558
D,Y	EP-A-0 311 090 (DU PONT) 12.April 1989 Siehe Ansprüche	1-7	C07D417/14 C07D413/06
Y,D	J. MED. CHEM., Bd. 35, 1992, Seiten 1156-1165, XP002009380 PARK ET AL.: "Antibacterials. Synthesis and ..." * das ganze Dokument *	1-7	
			RECHERCHIERTES SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			C07D A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchsort <b>MÜNCHEN</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>25.Juli 1996</b>	Prüfer <b>Steendijk, M</b>
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer andern Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 150 (01.92) (P/C/D)



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 413/14, A61K 31/42, 31/445, 31/44, 31/505</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/03072</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>30. Januar 1997 (30.01.97)</b></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP96/02939</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>4. Juli 1996 (04.07.96)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: <b>195 24 765.5      7. Juli 1995 (07.07.95)      DE</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Rosenbrunnenstrasse 25, D-69469 Weinheim (DE). SCHÄFER, Wolfgang [DE/DE]; Tannhäusering 190, D-68199 Mannheim (DE). DÖRGE, Liesel [DE/DE]; Am Schelmenbuckel 50, D-68259 Mannheim (DE). FRIEBE, Walter-Gunar [DE/DE]; Sophienstrasse 8, D-68165 Mannheim (DE). ESSWEIN, Angelika [DE/DE]; Feldbergstrasse 23, D-78224 Singen (DE).</b></p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: <b>NEW OXAZOLIDINONE DERIVATIVES, PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND MEDICAMENTS THAT CONTAIN THESE COMPOUNDS</b></p> <p>(54) Bezeichnung: <b>NEUE OXAZOLIDINONDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL</b></p>		
<p style="text-align: right;">(I)</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>New oxazolidinone derivatives are disclosed, as well as a process for preparing the same and medicaments that contain these substances. The disclosed compounds have general formula (I), in which X, Y and Q independently represent nitrogen or CH; W stands for hydrogen or NR<sup>6</sup>R<sup>00</sup>; Z stands for nitrogen, CH or C-OH; A, E and G independently represent the valence dash or an alkylene chain -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; B stands for a valence dash and, when Z equals N, it may also stand for a carbonyl group; D stands for a side chain having the form -(CHR<sup>3</sup>)<sub>m</sub>-COO- or =CR<sup>3</sup>-COO-; n equals 1 to 5; m equals 0.1; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> independently represent hydrogen, lower alkyl or aryl, or form together a carbocyclic five- or six-membered ring; R<sup>3</sup> stands for hydrogen or a group -OR<sup>5</sup> or -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; R<sup>4</sup> stands for hydrogen or a group -OR<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> stands for hydrogen, lower alkyl, aryl or arylalkyl; R<sup>6</sup> stands for hydrogen, lower alkyl or arylalkyl; R<sup>7</sup> stands for hydrogen, lower alkyl, arylalkyl, acyl, alkylsulphonyl or arylsulphonyl.</p>		

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinonderivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Substanzen enthalten. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X, Y und Q unabhängig voneinander Stickstoff oder CH bedeuten; W Wasserstoff oder  $\text{NR}^0\text{R}^{00}$  bedeutet; Z Stickstoff, CH oder C-OH bedeutet; A, E und G unabhängig voneinander den Valenzstrich oder eine Alkylkette  $-(\text{CH}_2)_n-$  bedeuten; B Valenzstrich und für den Fall, daß Z gleich N ist, auch die Carbonylgruppe bedeutet; D eine Seitenkette der Form  $-(\text{CHR}^3)_m-\text{COO}-$  oder  $=\text{CR}^3-\text{COO}-$  bedeutet; n = 1-5 bedeutet; m = 0, 1 bedeutet;  $\text{R}^1, \text{R}^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aryl bedeuten, oder zusammen einen carbocyclischen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden;  $\text{R}^3$  Wasserstoff oder eine Gruppe  $-\text{OR}^5$  oder  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  bedeutet;  $\text{R}^4$  Wasserstoff oder eine Gruppe  $-\text{OR}^5$  bedeutet;  $\text{R}^5$  Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl oder Arylalkyl bedeutet;  $\text{R}^6$  Wasserstoff, niederes Alkyl oder Arylalkyl bedeutet;  $\text{R}^7$  Wasserstoff, niederes Alkyl, Arylalkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeutet.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

5 **Neue Oxazolidinonderivate, Verfahren zu deren Herstellung  
und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel**

---

Es ist bekannt, daß Verbindungen, die eine basische und eine Säuregruppe tragen, in der  
10 Lage sind, die Blutplättchen-Aggregation zu hemmen, wenn die basische und Säure-  
gruppe in den Verbindungen einen ganz bestimmten Abstand einnehmen (Drugs of the  
Future 19(2):135-159 (1994). In den Patentschriften WO 93/14077, EP-A-0 537-980,  
EP-A-0 542 363, WO 94/22834, WO 94/22835 und EP 0623615A1 sind Verbindungen  
mit antiaggregatorischer Wirkung an den Blutplättchen beschrieben.

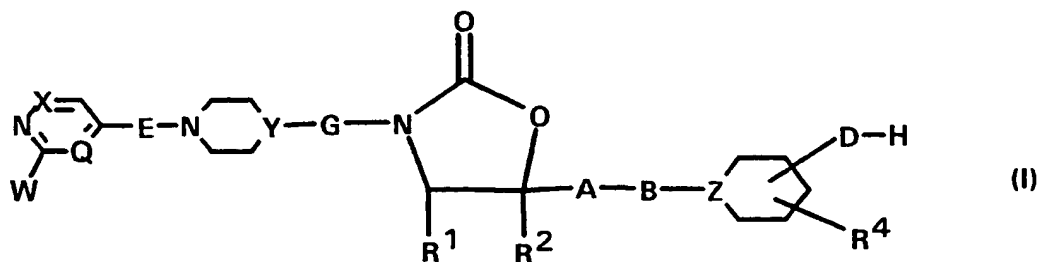
15

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinonderivate, Verfahren zu deren Her-  
stellung sowie Arzneimittel, die diese Substanzen enthalten.

Es wurde nun gefunden, daß Oxazolidinonderivate effektiv die Aggregation der Blut-  
20 blättchen hemmen und damit zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden kön-  
nen, die auf thromboembolische Ereignisse zurückzuführen sind, wie Schlaganfall, Myo-  
cardinfarkt oder arterielle Verschlußkrankheiten, sowie Entzündungen, Osteoporose  
oder Tumorerkrankungen.

25

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I,



- 2 -

in der

X, Y und Q unabhängig voneinander Stickstoff oder CH bedeuten,

W Wasserstoff oder  $\text{NR}^0\text{R}^{00}$  bedeutet

Z Stickstoff, CH oder C-OH bedeutet,

5 A, E und G unabhängig von einander den Valenzstrich oder eine Alkylkette  $-(\text{CH}_2)_n-$  bedeuten,

B Valenzstrich und für den Fall, daß Z gleich N ist, auch die Carbonylgruppe bedeutet,

D eine Seitenkette der Form  $-(\text{CHR}^3)_m-\text{COO}-$  oder  $=\text{CR}^3-\text{COO}-$  bedeutet,

10 n = 1-5 bedeutet,

m = 0,1 bedeutet,

$\text{R}^1, \text{R}^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aryl bedeuten, oder zusammen einen carbocyclischen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden,

15  $\text{R}^3$  Wasserstoff oder eine Gruppe  $-\text{OR}^5$  oder  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  bedeutet,

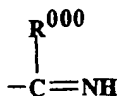
$\text{R}^4$  Wasserstoff oder eine Gruppe  $-\text{OR}^5$  bedeutet,

$\text{R}^5$  Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl oder Arylalkyl bedeutet,

$\text{R}^6$  Wasserstoff, niederes Alkyl oder Arylalkyl bedeutet,

20  $\text{R}^7$  Wasserstoff, niederes Alkyl, Arylalkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeutet,

$\text{R}^0, \text{R}^{00}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hetaryl, Acyl oder einen gegebenenfalls substituierten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff an dem sie gebunden sind, einen  
25 gegebenenfalls substituierten fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der noch 1 bis 3 weitere Heteroatome enthalten kann, oder eine Gruppe



bedeuten,

$\text{R}^{000}$  Wasserstoff, niederes Alkyl, Arylalkyl oder eine Gruppe  $\text{NHR}^{0000}$  bedeutet,

30  $\text{R}^{0000}$  Wasserstoff, niederes Alkyl, Arylalkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeutet,

sowie deren pharmakologisch unbedenklichen Salze.

Niederes Alkyl soll in allen Fällen eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl oder Hexyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isobutyl und Pentyl darstellen.

5

Aryl bedeutet in der Regel den gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest.

Arylalkyl bedeutet in der Regel einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach substitu-  
10 ierten Benzyl-, Phenethyl-, Phenylpropyl-, Phenylbutyl- oder Phenylpentylrest, vorzugs-  
weise einen Benzyl-, Phenethyl- oder Phenylpentylrest. Als Substituenten kommen C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>-Alkylreste, vorzugsweise Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl, sowie Chlor, Brom, Fluor,  
oder Hydroxy-, Methoxy-, Benzyloxy-, Acetyloxy-, Carboxy-, Ethoxycarbonyl-, Amino-  
15 carbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Cyano-, Amino-, Methyl-  
amino-, Dimethylamino-, Benzylamino-, Acetylamino-, Benzoylamino- und Amidino-  
gruppen infrage.

Acyl bedeutet in der Regel den Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- oder Benzoylrest,  
insbesondere den Acetyl oder Benzoylrest.

20

Alkylsulfonyl bedeutet in der Regel den Methansulfonyl, Ethansulfonyl-, Propansulfonyl  
oder den Butansulfonylrest, insbesondere der Butansulfonylrest.

Arylsulfonyl bedeutet in der Regel den Benzol- oder Toluolsulfonsäurerest.

25

Falls die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen carbocyclischen fünf- oder sechsgliedrigen  
Ring bilden, handelt es sich um einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls  
durch niederes Alkyl einfach oder zweifach substituierten 5-6-gliedrigen Ring, wie den  
Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cyclopentenyl- oder Cyclohexenylring.

30

Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten mindestens ein asymmetrisches Koh-  
lenstoffatom, daher sind auch optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel I

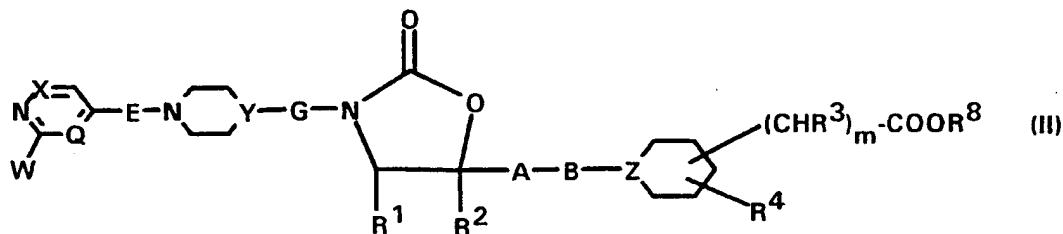


Gegenstand der vorliegenden Anmeldung. Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind weiterhin Konformationsisomere von Verbindungen der allgemeinen Formel I, die gegebenenfalls auftreten können.

- 5 Bevorzugte Verbindungen sind Verbindungen der Formel I, in der die Gruppe A-B eine Gruppe  $(\text{CH}_2)_{1-3}$  oder  $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-CO}$  darstellt und E, G, Q, W, X, Y, Z, D,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^4$  die angegebene Bedeutung haben.

- 10 Insbesondere sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in der A-B die Gruppe Methylen, Ethylen, Carbonyl oder Methylencarbonyl und E, G, Q, W, X, Y und Z Stickstoff bedeuten.

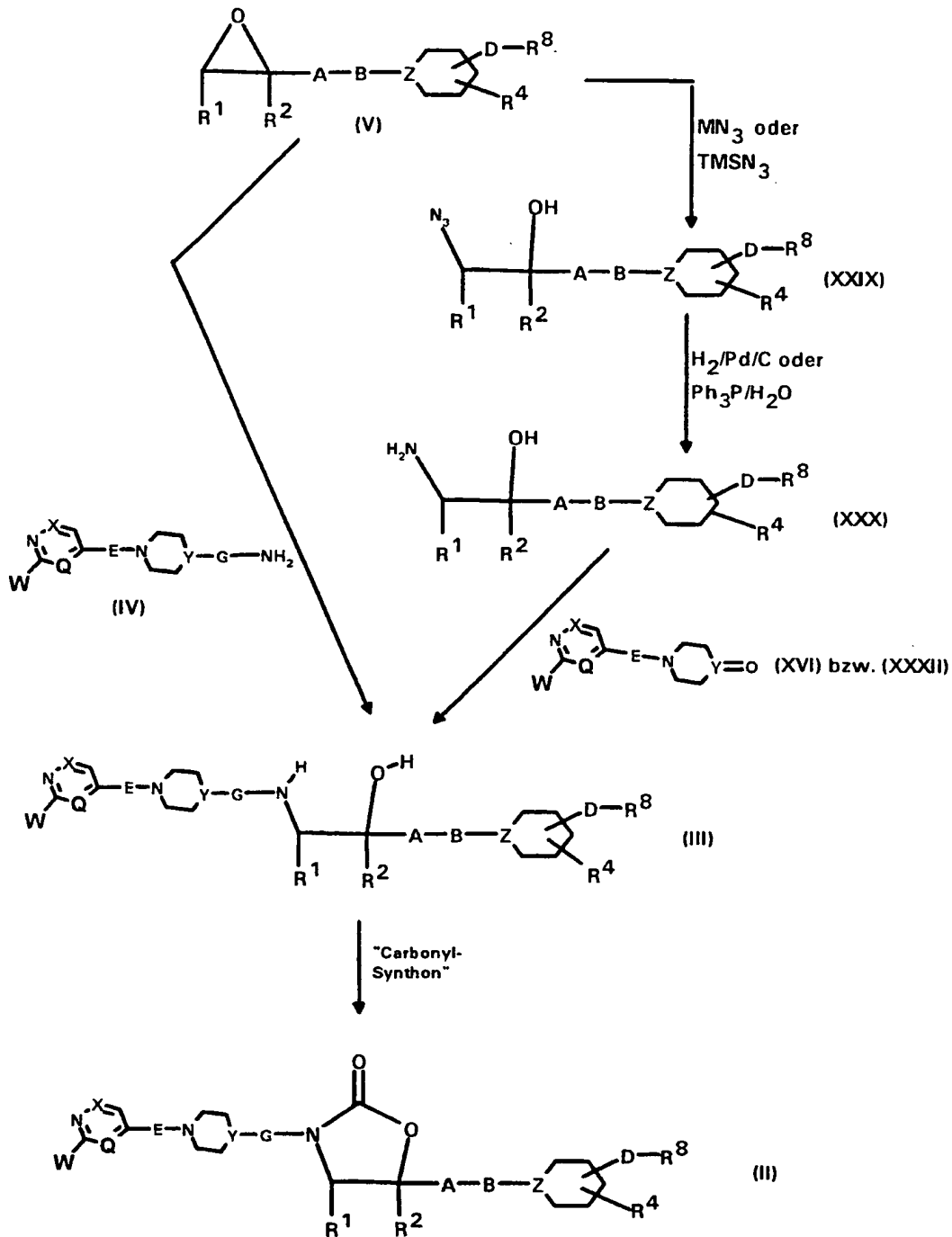
Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach an sich bekannten Verfahren durch Hydrolyse eines Esters der allgemeinen Formel II,



in der  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , A, B, E, G, Q, W, X, Y, Z und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und  $\text{R}^8$  Methyl, Ethyl tert.-Butyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet, hergestellt.

- 20 Verbindungen der allgemeinen Formel II werden nach dem im Schema 1 skizzierten Reaktionsweg hergestellt.

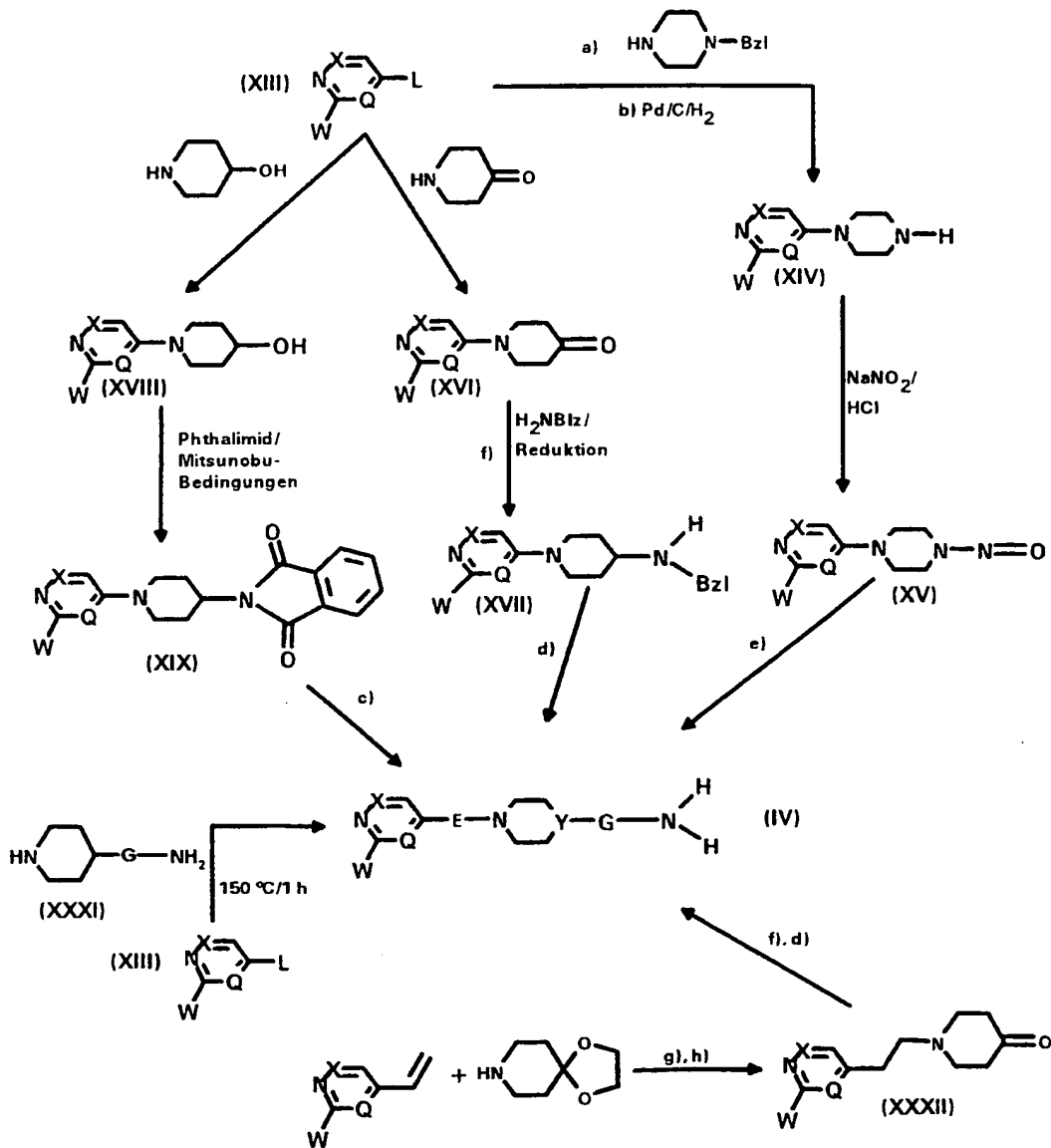
SCHEMA 1



Schema 1

- Im Schema 1 besitzen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, A, B, D, E, G, Q, W, X, Y und Z die obengenannten Bedeutungen. „Carbonyl-Synthon“ bedeutet in der Regel Phosgen, Diphosgen, Triphosgen, Carbonyldiimidazol, Kohlensäuredimethyldiethyl oder -diphenylester, Chlorameisensäuremethyl- oder -ethylester, insbesondere Carbonyldimidazol, Kohlensäurediethylester oder Chlorameisensäureethylester. MN<sub>3</sub> bedeutet ein Metallazid wie Lithium-, Natrium-, Kalium- Tributylzinn- oder Magnesiumazid, insbesondere Lithium- oder Natrium-azid. TMSN<sub>3</sub> ist die Abkürzung für Trimethylsilylazid.
- 10 Verbindungen der allgemeinen Formel IV können nach den im Schema 2 wiedergegebenen Reaktionswegen hergestellt werden.

SCHEMA 2



c) Hydrolyse des Phthalimids; d) Hydrierung der Benzylgruppen; e) Reduktion der Nitroso-Gruppe;

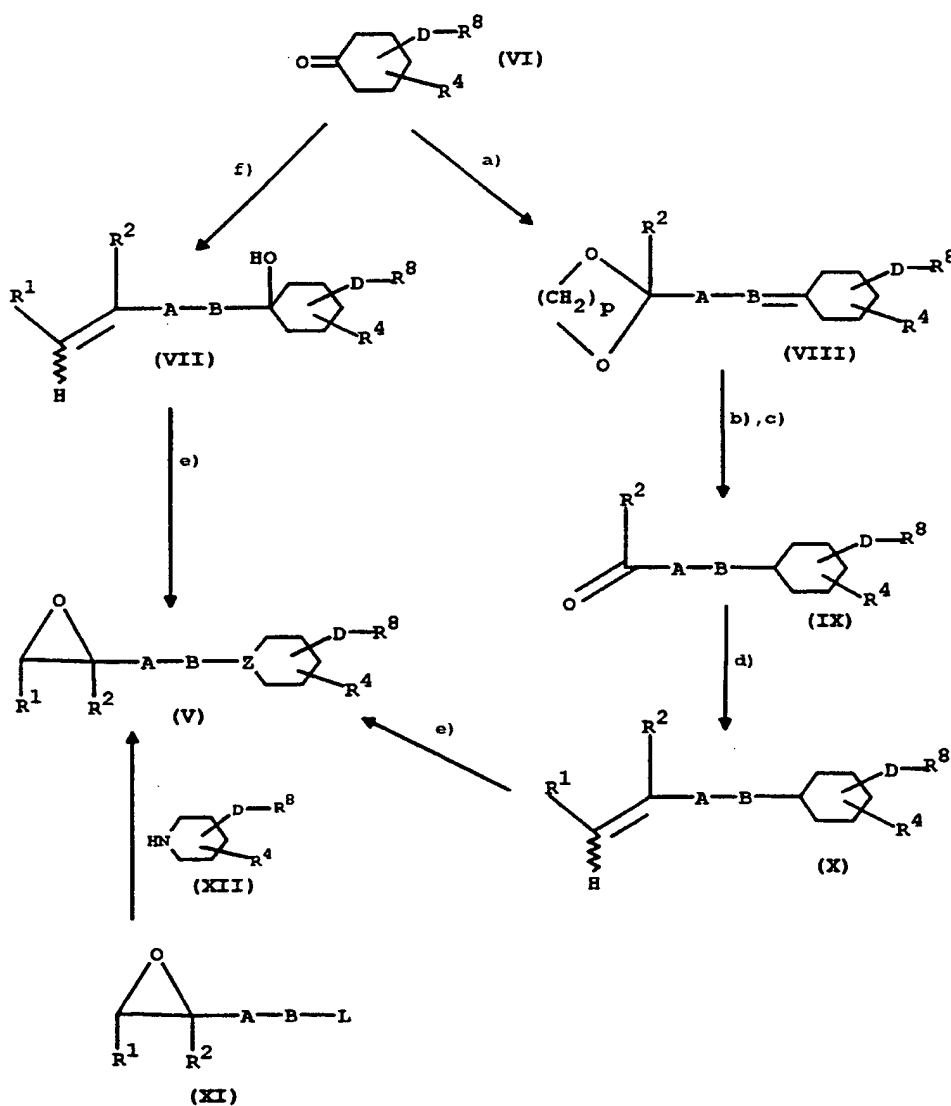
g) AcOH/100 °C/3 h; h) HCl/THF/H<sub>2</sub>O

Schema 2

Im Schema 2 besitzen E, G, Q, X und W die oben angegebenen Bedeutungen; L bedeutet in der Regel eine Abgangsgruppe wie Chlor, Brom, Iod, Mesylat, Triflat oder Tosylat, insbesondere Chlor oder Tosylat.

- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel V sind über Reaktionswege zugänglich, die im Schema 3 wiedergegeben sind.

SCHEMA 3



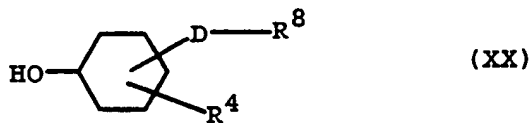
a) Wittig-Reaktion; b) Pd/C/H<sub>2</sub>; c) Ketalsspaltung; d) Wittig-Reaktion; e) Epoxydierung;  
f) Metallorganische Reaktion

Schema 3

Im Schema 3 besitzen  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, B und L die oben angegebenen Bedeutungen und für den Fall, daß B die Carbonylgruppe bedeutet, kann L auch die Hydroxylgruppe bedeuten; p bedeutet die Zahl 1 oder 2.

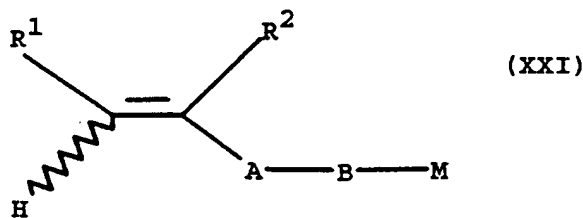
5

Verbindungen der allgemeinen Formel VI sind zum Teil käuflich erwerblich und lassen sich in speziellen Fällen durch Oxidation eines Alkohols der allgemeinen Formel XX,



10 in der D,  $R^4$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, erhalten.

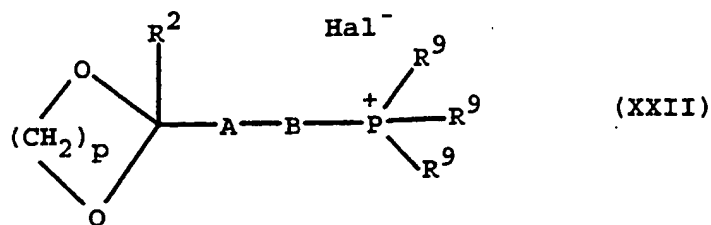
Verbindungen der allgemeinen Formel VII lassen sich dadurch herstellen, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel VI mit einer metallorganischen Verbindung der allgemeinen Formel XXI



15

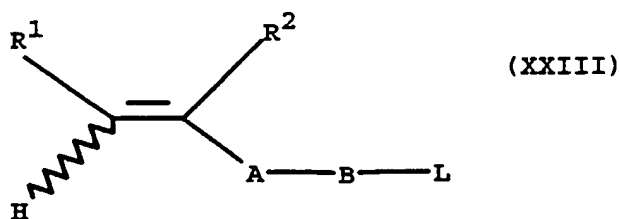
in der  $R^1$ ,  $R^2$ , A und B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und M die Bedeutung eines Metalls wie Lithium, Magnesium oder Titan besitzt, zur Reaktion bringt.

20 Verbindungen der allgemeinen Formel VIII werden nach bekannten Verfahren dadurch hergestellt, daß man eine Verbindung der Formel VI mit einem Phosphorylid der allgemeinen Formel XXII.



In der  $R^2$ , A, B und p die oben genannten Bedeutungen besitzen,  $R^9$  Butyl, Phenyl oder p-Tolyl und  $\text{Hal}^-$  Chlorid, Bromid oder Iodid bedeutet.

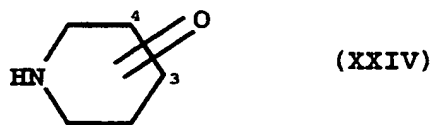
- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel XI sind käuflich erwerblich und lassen sich in Spezialfällen durch Epoxydierung eines Olefins der allgemeinen Formel XXIII.



- 10 in der  $R^1$ ,  $R^2$ , A, B und L die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, herstellen.

Bei den Verbindungen der allgemeinen Formel XII handelt es sich in der Regel um käuflich erwerbliche Pipecolincarbonsäure-Derivate; in Spezialfällen lassen sich Verbindungen der Formel XII durch Umsetzung eines käuflich erwerblichen 3- oder 4-Piperidons der Formel XXIV,

15

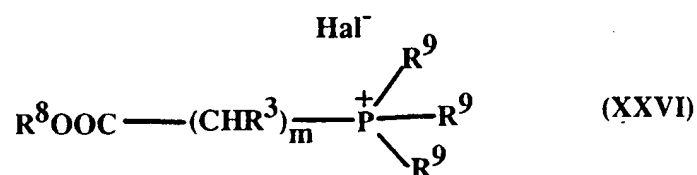


mit einem käuflich erwerblichen Essigsäureester der allgemeinen Formel XXV,



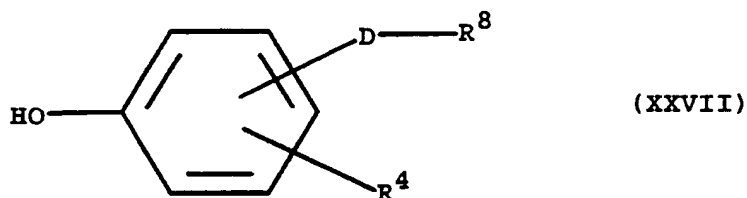
20

in der  $R^3$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, oder mit einem Wittig-reagenz der allgemeinen Formel XXVI,



in der  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $m$  und  $\text{Hal}^-$  die oben angegebenen Bedeutungen, herstellen.

- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel XX sind zum Teil käuflich erwerblich und lassen sich in Spezialfällen nach bekannten Verfahren durch Kernhydrierung einer Arylcarbonsäure der allgemeinen Formel XXVII,

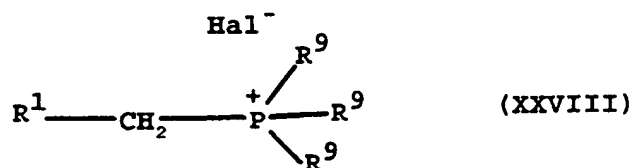


- 10 in der  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^8$  und  $\text{D}$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, erhalten.

Verbindungen der allgemeinen Formel XXI sind entweder käuflich erwerblich oder sie lassen sich in situ nach den allgemeinen Verfahren zur Herstellung metallorganischer Verbindungen synthetisieren.

15

Verbindungen der allgemeinen Formel X lassen sich nach bekannten Verfahren durch Umsetzung einer Verbindung IX mit einem Wittigreagenz der allgemeinen Formel XXVIII,



20

in der  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^9$  und  $\text{Hal}^-$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, erhalten.



Wittigreagenzien der Formel XXII oder der Formel XXVI oder der Formel XXVIII sind teilweise käuflich erwerblich und lassen sich aus den entsprechenden käuflichen Halogenverbindungen und Triphosphinen herstellen.

- 5 Die Hydrolyse eines Ester der allgemeinen Formel II zu der entsprechenden Carbonsäure der allgemeinen Formel I führt man nach üblichen Verfahren durch, in dem man einen Carbonsäureester der allgemeinen Formel II in Wasser oder in einem Gemisch aus Wasser, Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol oder Ethanol vorzugsweise in einem Wasser/Tetrahydrofurgemisch mit einem Hydroxid wie Natrium-, Kalium-, oder Lithium-
- 10 hydroxid, vorzugsweise Natrium- oder Lithiumhydroxid, oder mit einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, vorzugsweise Trifluoressigsäure und bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 80°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, behandelt.
- 15 Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII mit 1-Benzylpiperazin oder 4-Hydroxy- bzw. 4-Oxopiperidin (Schema 2) oder die Umsetzung einer Verbindung der Formel XI mit einer Verbindung der Formel XII oder einer Verbindung der Formel XI mit einem Amin der Formel XII erfolgt in der Regel in einem aprotischen Lösungsmittel wie Toluol, Tetrahydrofuran, Diethylether, Dimethylformamid oder Methylen-
- 20 chlorid, vorzugsweise Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran unter Verwendung einer Base wie Kaliumhydrid, Natriumhydrid, Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, vorzugsweise Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat und bei Temperaturen zwischen Raumtemperaturen und 180°C, vorzugsweise bei 120°C oder Raumtemperatur.
- 25 Die Reaktion zwischen 3- oder 4-Piperidon der Formel XXIV und einem Ester der Formel XXV findet unter den Bedingungen der Aldolreaktion, in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Toluol, Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dimethylformamid, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, unter Verwendung einer Base wie Natrium- oder Kaliummethylat oder -ethylat, Natriumhydrid, Kaliumhydrid,
- 30 Lithiumdiisopropylamid, Kaliumhexamethylsilazid, vorzugsweise Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid und bei Temperaturen zwischen -78°C und 90°C bevorzugt jedoch bei -78°C und Raumtemperatur statt.

Die Entfernung von Benzylschutzgruppen erfolgt bei Bedarf durch katalytische Hydrierung wie z.B. durch Palladium/Kohle/Wasserstoff.

Die Mitsunobureaktion zwischen einer Verbindung der Formel XVIII und Phthalimid  
5 wird nach Literaturverfahren durchgeführt (Mitsunobu O., Synthesis, Seite 1 (1981)).

Die reduktive Aminierung eines Ketons der Formel XVI mit Dibenzylamin oder einem Amin der Formel XXX erfolgt nach literaturbekannten Verfahren durch Umsetzung der Keton- und Aminkomponente in einem Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol in  
10 Gegenwart eines Reduktionsmittels wie Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetato-  
borhydrid unter Zugabe einer Brönsted.- oder Lewissäure wie Salzsäure, Essigsäure, Titan-tetrachlorid oder Titan-tetraisopropylat und bei einer Temperatur zwischen 0° und 100°C vorzugsweise bei Raumtemperatur, oder in Gegenwart eines Hydrierkatalysators wie Platindioxid und einer Wasserstoffatmosphäre (Borch R. F., Org. Synth. Coll. Vol.  
15 6, 499(1988); Heinzelman R. V. Z. Chem. 8, 270 (1968); Mattson R. J., J. Org. Chem. 55, 2552 (1990); Barney C. L. Tetr. Letters 31, 5547 (1990); Hutchins R. O., J. Org. Chem. 46, 3571 (1981)).

Die Nitrosierung einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV zu einer Verbindung der  
20 Formel XV führt man in der Regel mit Natriumnitrit oder Isoamylnitrit in Wasser oder Ethanol unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Essigsäure und bei einer Temperatur zwischen -20°C und 80°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durch.

Die Reduktion einer Nitrosoverbindung der allgemeinen Formel XV erfolgt nach bekann-  
25 ten Verfahren dadurch, daß man eine Verbindung der Formel XV in einem Lösungsmittel wie Wasser, Essigsäure, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Diethylether, vorzugsweise Essigsäure oder Tetrahydrofuran mit einem Reduktionsmittel wie elementares Zink, Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumaluminiumhydrid, vorzugsweise elementares Zink oder Lithiumaluminiumhydrid und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und  
30 120°C, bevorzugt jedoch bei 70°C umsetzt. Die Überführung einer Verbindung der all-  
gemeinen Formel XV in einer Verbindung der Formel IV kann auch hydrogenolytisch

unter Verbindung eines Katalysators wie Palladium/Kohle stattfinden (Hatt. H. H., Org. Synth. Coll. Vol. 2, 211 (1943); Schüler F. W., J. Amer. Chem. Soc. 73, 4996 (1951).

Die Oxidation eines Alkohols der allgemeinen Formel XX zu einem Keton der allgemeinen Formel VI erfolgt nach bekannten Verfahren wie der Jones-Oxidation (Jones  
5 E. R. H., J. Chem. Soc. 36 (1946)), der Swern-Oxidation (Swern D., Tetrahedron 34,  
1651 (1978), der Dess-Martin Oxidation (Dess D. B., Martin J. C., J. Org. Chem. 48,  
4155 (1983) oder mit einem Brom-Urotropin-Komplex als Oxidationsmittel (Yavari I., J.  
Chem. Res. (S) 274 (1994).

10 Die Verwendeten Wittigreagenzien werden gegebenenfalls analog zu literaturbekannten  
Verfahren herstellt (Buddras J., Angew. Chem. 80, 535 (1968); Bestmann H. J. Angew.  
Chem. 77, 620, 651 (1965); Wittig G. Ber. Deutsch. Chem. Ges. 88, 1654 (1955)).

Die Wittigreaktion erfolgt nach bekannten Verfahren durch Rückflußerhitzen der  
15 Reaktanten in einem aprotischen Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Xylol,  
vorzugsweise Toluol.

Die Phthalimidhydrolyse erfolgt in der Regel nach bekannten Verfahren durch  
Behandlung des Phthalimids mit Hydrazinhydrat oder halbkonzentrierter Mineralsäure  
20 wie Salzsäure oder Schwefelsäure, vorzugsweise mit Hydrazinhydrat oder Salzsäure bei  
Raumtemperatur.

Die Acylierung von Aminen führt man in der Regel in einem Lösungsmittel wie  
Methylenchlorid, Dimethylformamid oder Pyridin, vorzugsweise Methylenchlorid oder  
25 Pyridin unter Zusatz einer Hilfsbase wie Triethylamin oder 4-Dimethylaminopyridin und  
bei einer Temperatur zwischen -10°C und 50°C bevorzugt jedoch bei Raumtemperatur  
durch.

Die Ketalspaltung eines Ketals der allgemeinen Formel VIII wird nach Standardverfahren  
30 der organischen Chemie durchgeführt (ORGANIKUM; VEB Deutscher Verlag der  
Wissenschaften, Berlin 1977, Seite 486, 490).

Die katalytische Hydrierung von olefinischen Doppelbindungen wird analog zu literaturbekannten Verfahren durchgeführt (A. Nose, Chem. Pharm. Bull. 38, 2097 (1990); Tamura M. Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 561 (1980); Liu H.-J., Synth. Commun. 15, 965 (1985); Chido N., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 994 (1990); Büchi G., J. Amer. Chem. Soc. 89, 6745 (1967); Ernst I., Coll. Czech. Chem. Comm. 24, 3341 (1959); Johnson W. S., J. Amer. Chem. Soc. 79, 1995 (1957); Muchowski J. M., Can. J. Chem. 47, 857 (1969)).

Die Epoxydierung eines Olefins der Formel VII oder der Formel X oder der Formel XXIII erfolgt nach literaturbekannten Verfahren durch ihre Umsetzung mit einer Persäure wie m-Chlorperbenzoesäure, Peressigsäure oder Trifluorperessigsäure, vorzugsweise m-Chlorperbenzoesäure in einem aprotischen Lösungsmittel wie Methylenchlorid und bei einer Temperatur zwischen -30°C und 50°C, vorzugsweise Raumtemperatur; weiterhin lassen sich die oben angeführten Olefine mittels der Sharpless-Epoxydierung in die entsprechenden Epoxyde überführen (Sharpless K.B., Org. Syntheses, Vol. 63, 66 (1985)).

Bei der im Schema 3 erwähnten metallorganischen Reaktion handelt es sich in der Regel um die Grignard-Reaktion, die nach literaturbekannten Verfahren durchgeführt wird. Gegebenenfalls kann jedoch das Magnesiumreagenz der Formel XXI in ein Lithium- oder Titanreagenz überführt werden, bevor es mit einer Carbonylverbindung der Formel VI umgesetzt wird (Reetz M.T., Chem. Ber. 118, 1421 (1985)).

Die Überführung eines Aminoalkohols der Formel III in ein Oxazolidinon der Formel II erfolgt nach literaturbekannten Verfahren durch Umsetzung eines Aminoalkohols der Formel III mit Diethylcarbonat (Evans D.A., Org. Syntheses, Vol. 68, 77 (1989)) oder Carbonyldiimidazol (Chadwick D.I., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 481 (1984); Geffken D. Arch. Pharm. 313, 817 (1980)) oder Phosgen (Newman W.S., J. Am. Chem. Soc. 73, 4199 (1951)) oder Di-oder Triphosen (Hassner A., Synth. Commun. 23, 2839 (1993)), oder Chlorameisensäuremethyl-, -ethyl oder -benzylester (Kanoshinzo, J. Org. Chem. 53, 3865 (1988)) in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Wasser oder Diethylether, vorzugsweise Dimethylformamid,

Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran und bei einer Temperatur zwischen -50°C und 80°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die katalytische Hydrierung einer Verbindung der Formel XXVII führt man in einem Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol unter Zusatz eines Katalysators wie Rutheniumoxid, Rhodiumoxid oder Palladium/Strontiumcarbonat, vorzugsweise Rhodiumoxid in einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Druck von 1-200 bar, vorzugsweise bei 200 bar und einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 200°C durch (Rastin R.H., I. Chem. Soc. 1855 (1949).

10

Die Epoxidöffnung eines Epoxids der Formel V mit einem Amin der Formel IV findet in der Regel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid oder Toluol, vorzugsweise Ethanol oder Toluol und bei einer Temperatur zwischen 0°C und 120°C vorzugsweise 80°C statt.

15

Die Epoxidöffnung eines Epoxids der Formel V mit einem Metallazid erfolgt nach literaturbekanntem Verfahren durch Umsetzung eines Epoxids der Formel V mit einem Metallazid wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Tributylzinn- oder Magnesiumazid, vorzugsweise Natriumazid, in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, 1,4-Dioxan, Wasser, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Hexamethylphosphortriamid, oder in Mischungen der genannten Lösungsmittel, bevorzugt jedoch in Methanol, Dimethylformamid oder 1,4-Dioxan-Wasser Gemischen und bei einer Reaktionstemperatur zwischen -10 °C und 120 °C vorzugsweise 80 °C (Vanderverf C.A., J.Am.Chem.Soc. 76, 1231 (1954); Saito S., Tetrahedron Lett. 30, 4153 (1989); Hudlicky T., J.Chem.Soc.Perkin Trans. I, 2907 (1991)). Die Umsetzung eines Epoxids der Formel V mit Trimethylsilylazid findet in der Regel in einem Lösungsmittel wie Methanol Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Chloroform, Dichlor-ethan oder Benzol, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, ohne weitere Zusätze oder unter Verwendung von Zusätzen wie Titan-tetraisopropylat, Aluminiumtriisopropylat, Dichlor-titan-diisopropylat oder Diethylaluminiumfluorid, vorzugsweise Titan-tetraisopropylat oder Aluminiumtriisopropylat und bei einer Temperatur zwischen 0 °C und 100 °C bevorzugt jedoch bei Raumtemperatur statt (Emziane M., Synthesis, S. 541 (1988); Saito S.,

30

Tetrahedron Lett. 26, 5309 (1985); Blandy C., Tetrahedron Lett. 24, 4189 (1983); Jung M. E., J.Org.Chem., 56, 2614 (1991)).

Die Überführung eines Azids der Formel XXIX in ein Amin der Formel XXX erfolgt  
5 nach bekannten Verfahren: Suami T., Bull.Chem.Soc.Jpn., 51, 855 (1978); Boullanger P., Bull.Soc.Chim.Fr., S. 2149 (1973); Ackerman K., Can.J.Chem., 50, 3886 (1972); Hanessian S., Chem.Ind., S. 1296 (1965); Horner L., Liebigs Ann.Chem., 591, 117 (1955); Koziara A. Synthesis, S. 487 (1987); Vogel E., Ang. Chem.Int.Ed.Engl., 18, 962 (1979); Purwono B., Synlett, 3, 231 (1992).

10

Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomere getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzen mit einer optisch-  
15 aktiven Säure wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch-aktiven Camphersulfonsäuren wie  $\beta$ -Camphersulfonsäure Diastereomere gebildet.

Natürlich ist es auch möglich, optisch-aktive Verbindungen der Formel I nach den oben  
20 beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe (z.B. solche der Formel II) verwendet, die bereits optisch-aktiv sind.

Als pharmakologisch verträgliche Salze werden vor allem Alkalisalze, Ammoniumsalze, Trifluoracetate oder Hydrochloride verwendet, die man üblicher Weise z.B. durch  
25 Titration der Verbindungen mit anorganischen oder organischen Basen oder Säuren wie z.B. Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Natronlauge, Kalilauge, wäßrigem Ammoniak oder Amine wie z.B. Trimethyl- oder Triethylamin, Trifluoressigsäure oder Salzsäure herstellt. Die Salze werden in der Regel durch Umfällen aus Wasser/Aceton gereinigt.

30

Die erfindungsgemäßen neuen Substanzen der Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen alle übli-

chen Applikationsformen infrage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspension etc.. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält.

5

Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregelung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelantine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

15

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die tägliche zu verabreichenden Dosen liegen bei etwa 10-1000 mg/Mensch, vorzugsweise bei 100-500 mg/Mensch und können auf einmal oder mehrere Male verteilt eingenommen werden.

20

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten ableitbaren Verbindungen die folgenden Pyridin- bzw. Pyridazinderivate:

- 1) 1-{2-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 2) 1-{3-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-propyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 5 3) 1-{4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 4) 1-{5-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-pentyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 5) 1-[2-Oxo-5-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 10 6) 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 7) 1-{2-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-acetyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 15 8) 1-{5-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-pentanoyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 9) 1-[2-Oxo-3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 10) {1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-3-yl}-essigsäure
- 20 11) (1-{2-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl}-piperidin-3-yl)-essigsäure
- 12) {1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-3-yl}-essigsäure
- 25 13) (1-{4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyryl}-piperidin-3-yl)-essigsäure
- 14) (3-Hydroxy-1-{5-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-pentanoyl}-piperidin-3-yl)-essigsäure
- 15) (3-Hydroxy-1-{2-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-acetyl}-piperidin-3-yl)-essigsäure
- 30 16) {3-Hydroxy-1-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-3-yl}-essigsäure



- 17) {3-Hydroxy-1-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-3-yl}-essigsäure
- 18) (3-Hydroxy-1-{4-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyl}-piperidin-3-yl)-essigsäure
- 5 19) {1-[2-Oxo-4-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 20) {4-Hydroxy-1-[2-oxo-5-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 21) {1-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 10 22) {1-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-3-yl}-essigsäure
- 23) {3-Hydroxy-1-[5-methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-3-yl}-essigsäure
- 15 24) 1-[2-Oxo-5-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 25) (1-{2-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 26) (1-{4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 20 27) (4-Hydroxy-1-{2-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 28) (4-Hydroxy-1-{5-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-pentyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 25 29) (1-{2-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 30) (1-{5-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-pentanoyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 31) (4-hydroxy-1-{2-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 30 32) (4-Hydroxy-1-{4-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

- 33) { 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-  
piperidin-4-yl}-essigsäure
- 34) {4-Hydroxy-1-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-  
carbonyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 5 35) 1-{2-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-  
ethyl}-piperidin-3-carbonsäure
- 36) 1-{4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-  
butyl}-piperidin-3-carbonsäure
- 37) 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-  
10 piperidin-3-carbonsäure
- 38) 1-{4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-  
butyryl}-piperidin-3-carbonsäure
- 39) 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-  
piperidin-2-carbonsäure
- 15 40) 1-{5-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-  
pentyl}-piperidin-2-carbonsäure
- 41) 1-{4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-  
butyryl}-piperidin-2-carbonsäure
- 42) 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-  
20 piperidin-2-carbonsäure
- 43) 1-{2-[5-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-  
yl]-ethyl}-piperidin-2-carbonsäure
- 44) 1-{5-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-  
yl]-pentyl}-piperidin-2-carbonsäure
- 25 45) 1-{4-[5-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-  
yl]-butyryl}-piperidin-2-carbonsäure
- 46) 1-{5-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-  
yl]-pentanoyl}-piperidin-2-carbonsäure
- 47) 1-[2-Oxo-3-(4-pyridazin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-  
30 carbonsäure
- 48) 1-[2-Oxo-3-(1-pyridazin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-  
carbonsäure

- 49) 1-[2-Oxo-3-(1-pyridazin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 50) 1-[2-Oxo-3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 5 51) 1-[2-Oxo-3-(4-pyridazin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 52) {1-[2-[Oxo-3-(1-pyridazin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 53) {4-Hydroxy-1-[2-oxo-3-(4-pyridazin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-yl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 10 54) 1-{3-[2-Oxo-3-(4-pyridazin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-yl]-propyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 55) 1-{3-[4-Methyl-2-oxo-3-(4-pyridazin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-yl]-propionyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 15 56) 1-[4-Methyl-2-oxo-3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 57) (Butan-1-sulfonylamino)-{1-[4-methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 58) (Butan-1-sulfonylamino)-(1-{3-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 20 59) (Butan-1-sulfonylamino)-{1-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 60) 4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure
- 25 61) 4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure
- 62) 4-{3-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-propyl}-cyclohexancarbonsäure
- 63) 3-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure
- 30 64) 4-Hydroxy-4-{3-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-propyl}-cyclohexancarbonsäure

- 65) {4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-cyclohexyl}-essigsäure
- 66) (4-Hydroxy-4-{3-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-propyl}-cyclohexyl)-essigsäure
- 5 67) {1,4-Dihydroxy-4-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexyl}-essigsäure
- 68) 3-{2-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl}-cyclohexancarbonsäure
- 69) 2-{4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyl}-cyclohexancarbonsäure
- 10 70) 4-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure
- 71) 4-[2-Oxo-3-(1-pyridazin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure
- 15 72) 4-[2-Oxo-3-(4-pyridazin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure
- 73) (Butan-1-sulfonylamino)-{4-[4,5-dimethyl-2-oxo-3-(4-pyridazin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-1-hydroxy-cyclohexyl}-essigsäure
- 74) 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-4-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure. Fp. 108 -114 °C
- 20 75) 1-[4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure. Fp. 118 °C
- 76) 1-[4-(4-Cyano-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure. Fp. 100-105 °C
- 25 77) 1-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure. Fp. 73-75 °C
- 78) (5S)-1-[5-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure. Fp. 223 °C (Zers.)
- 79) 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure. Fp. 125-130 °C
- 30 80) 1-[4-(4-Chloro-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure. Fp. 110-115 °C

- 81) 1-[4-(4-Isopropyl-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 82) 1-[4-(4-tert.-Butyl-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 5 83) 1-{3-[1-(2-Amino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 84) 1-{2-Oxo-3-[1-(2-piperidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 85) 1-{2-Oxo-3-[1-(2-phenylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 10 86) 1-(2-Oxo-3-{1-[2-(pyrimidin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-piperidin-4-yl})-oxazolidin-5-ylmethyl)-piperidin-4-carbonsäure
- 87) 1-{3-[1-(2-Amino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-hexahydro-benzooxazol-7a-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 15 88) 1-{3-[1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-hexahydro-cyclopentaoxazol-6a-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 89) 1-{3-[1-(2-Guanidino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 90) 1-{3-[1-(2-Acetimidoylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 20 91) 1-{3-[1-(2-Amino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-4-ethyl-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 92) 1-[4-Ethyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 25 93) 1-[4-Butyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 94) 1-[2-Oxo-4-pentyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 95) 1-[4-Hexyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 30 96) 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-4-(2-*p*-tolyl-ethyl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

97) 1-{3-[1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-4-butyl-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure

- 5 Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können. Sie sollten jedoch nicht eine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen. Die Struktur der Verbindungen wurde durch  $^1\text{H}$ -, und gegebenenfalls durch  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie sowie durch Massenspektrometrie gesichert. Die Reinheit der Substanzen wurde mittels C, H, N,  
10 sowie dünnschichtchromatographisch bestimmt.

### Beispiel 1

15 1-[(5S)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

- a) Die Lösung von 46 g (0.4 Mol) 4-Chlorpyridin und 123.5 g (0.86 Mol) 4-Piperidon-ethylenketal wird in 400 ml p-Xylol 48 h am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die  
20 Reaktionsmischung abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, die Mutterlauge zu Trockne eingengt und der Rückstand an Kieselgel säulenchromatographisch (Essigsäureethylester/gesätt. ammoniakalisches Methanol 9/1) gereinigt. Man erhält so 79.7 g (90 %) 8-Pyridin-4-yl-1,4-dioxa-8-aza-spiro-[4.5]decan als weißes Pulver.  $m/e = 220$ ;  $F_p = 65^\circ\text{C}$ .
- 25
- b) Die Lösung von 79.7 g des unter a) hergestellten Ketals in 2 l Tetrahydrofuran wird mit 1 l 6 n Salzsäure versetzt und die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer im Vakuum abgezogen, die salzsaure Lösung mit halbkonzentrierter Ammoniumhydroxidlösung alkalisiert und viermal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert.  
30 Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Extrakten über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel säulenchromato-

graphisch gereinigt. Man erhält so 64.2 g (100 % Ausbeute) 2,3,5,6-Tetrahydro-[1.4']bipyridinyl-4-on als graues Pulver.  $m/e = 176$ ;  $F_p = 102^\circ\text{C}$ .

- c) Die Lösung von 32 g des unter b) hergestellten Ketons und 19.9 ml Benzylamin in  
5 400 ml Methylenchlorid wird unter Eiskühlung mit 50.4 g natriumtriacetato-  
borhydrid portionsweise versetzt. Anschließend tropft man 12 ml 100 %ige Essigsäure,  
läßt dann die Reaktionsmischung 4 h bei Raumtemperatur rühren und versetzt sie  
danach mit 100 ml Wasser. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit  
2 n Natronlauge auf pH 12 alkalisch gestellt und fünfmal mit je 50 ml  
10 Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Ex-  
trakten über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsver-  
dampfer wird das so erhaltene Benzyl-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1.4']bipyridinyl-4-  
yl)-amin in 100 ml Methanol aufgenommen und die Lösung mit 3.5 g 10 %iger  
Palladium/Kohle versetzt. Nun hydriert man die methanolische Mischung bei  
15 Raumtemperatur solange, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist (30 h), filtriert  
dann den Katalysator ab und engt am Rotationsverdampfer ein. Man erhält so 22 g  
3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1.4']bipyridinyl-4-ylamin als hellgelbes, zähes Oel, das  
allmählich kristallisiert.  $m/e = 177$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $d^6$ -DMSO);  $\delta = 8.10$  ppm (d, 2H);  
6.85 ppm (d, 2H); 3.80 ppm (d mit Feinaufspaltung, 2H); 2.85 ppm (t mit Feinauf-  
20 spaltung, 2H); 2.70 ppm (m, 1H); 1.70 ppm (d mit Feinaufspaltung, 2H); 1.20 ppm  
(q mit Feinaufspaltung, 2H);  $F_p = 68^\circ\text{C}$ .
- d) Die Mischung von 5.7 g (2R)-Glycidyl-Tosylat (Fluka GmbH), 4 ml Piperidin-4-  
carbonsäureethylester und 3.5 g Kaliumcarbonat in 100 ml Acetonitril wird 2 h am  
25 Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit 50 ml Was-  
ser versetzt und jeweils dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid und je 50 ml Diethyl-  
ether extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über  
Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der  
Rückstand an Kieselgel säulenchromatographisch (Essigsäureethylester/gesätt.  
30 methanolisches Ammoniak 95/5) gereinigt. Man erhält so 2.5 g (2S)-1-Oxiran-2-  
ylmethyl-piperidin-4-carbonsäure-ethylester.

- 27 -

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 4.05$  ppm (q, 2H); 3.00 (m, 1H); 2.95 (doppel-t, 1H); 2.85 (doppel-t, 1H); 2.70 (q, 1H); 2.62 (dd, 1H); 2.45 (dd, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.15 (dd, 1H); 2.02 (m, 2H); 1.75 (breites d, 2H); 1.52 (Sextett, 2H); 1.15 (t, 3H).

5 e) Die Lösung von 0.43 g des unter c) hergestellten Amins und 0.173 g des unter d) hergestellten Oxirans in 10 ml Ethanol wird 48 h am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum abgezogen und der Rückstand an Kieselgel säulenchromatographisch (Essigsäureethylester/gesätt. methanolisches Ammoniak 85/15) gereinigt. Das so erhaltene Produkt (325 mg) wird in 2 ml Dimethylformamid  
10 aufgenommen, die Lösung mit 200 mg Carbonyldiimidazol versetzt und die Reaktionsmischung 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 10 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 10 ml Methylenchlorid geschüttelt. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand  
15 mittels präparativer HPLC (RP 18, Methanol/Puffer (pH = 7.5) 7/3) gereinigt. Man erhält so 235 mg 1-[(5S)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1.4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäureethylester.

$m/e = 416$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 8.12$  ppm (d, 2H); 6.82 (d, 2H); 4.60 (q, 1H); 4.05 (q, 2H); 3.99 (breites d, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.50 (t, 1H); 3.15 (t, 1H);  
20 2.90 (breites t, 2H); 2.75 (m, 2H); 2.50 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.10 (m, 2H); 1.80-1.40 (m, 8H); 1.12 (t, 3H).

25 f) Die Lösung von 230 mg des unter e) hergestellten Ethylesters in 2 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Wasser wird mit 0.7 ml 1 n Natronlauge versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Tetrahydrofuran im Vakuum abgezogen und das Produkt mittels Ionenaustauscher (Dowex 50, H-Form) gereinigt. Man erhält so 120 mg der Titelverbindung als weißes Pulver. FAB = 388;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 8.15$  ppm (d, 2H); 6.82 (d, 2H); 4.60 (m, 1H); 4.02 (breites d, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.50 (t, 1H); 3.15 (dd, 1H); 2.95 (breites d, 2H); 2.80 (m, 2H);  
30 2.52 (m, 2H); 2.10 (m, 3H); 1.80-1.40 (m, 8H).



**Beispiel 2****1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure**

5

- a) Die Mischung von 3.1 g Piperidin-4-carbonsäureethylester, 6.4 ml Epichlorhydrin und 0.1 g Tetrabutylammoniumbromid in 15 ml Toluol und 15 ml konzentrierter Natronlauge wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 50 ml Wasser versetzt. Man trennt die organische Phase ab, schüttelt die wäßrige Phase dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 2.1 g

10

(rac)-1-Oxiran-2-ylmethylpiperidin-4-carbonsäureethylester.

m/e = 213.

- 15 b) Analog zum Beispiel 1e) erhält man aus 2.1 g Epoxid 2a), 2.6 g Amin 1c) und 0.4 g Carbonyldiimidazol 520 mg 1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäureethylester.

---

m/e = 416.

- 20 c) Analog zum Beispiel 1f) erhält man aus 520 mg Ethylester 2b) und 1.5 ml l n Natronlauge 190 mg der Titelverbindung. FAB: 388. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): identisch mit dem <sup>1</sup>H-NMR der Verbindung 1f).

25 **Beispiel 3****{1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4]bipyridinyl-4-yl)-oxazolodin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yliden}-essigsäure**

- 30 a) Analog zum Beispiel 2a) erhält man aus 1.43 g 4-Piperidonethylenketal, 3.1 ml Epichlorhydrin und 0.2 g Tetrabutylammoniumbromid 1.6 g 8-Oxiran-2-ylmethyl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 3.85$  ppm (s, 4H); 3.0 (m, 1H); 2.70 (dt, 2H); 2.60 (d, 1H); 2.50 (m, 3H); 2.40 (m, 1H); 2.20 (dd, 1H); 1.60 (t, 4H).

- 5 b) Analog zum Beispiel 1e) erhält man aus 1.6 g Epoxid 3a), 1.9 g Amin 1c) und 0.4 g Carbonyldiimidazol 0.35 g 5-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-ylmethyl)-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-2-on.

$m/e = 402$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 8.15$  ppm (d, 2H); 6.82 (d, 2H); 4.60 (m, 1H); 4.0 (breites d, 2H); 3.85 (s, 4H); 3.75 (m, 1H); 3.52 (t, 1H); 3.15 (t, 1H); 2.90 (breites t, 2H); 2.55 (m, 6H); 1.60 (m, 8H).

10

- c) Analog zum Beispiel 1b) erhält man aus 1.2 g Ketal 3b) und 10 ml 6 n Salzsäure 1.1 g 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-on als graues Pulver.

15  $m/e = 358$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.20$  ppm (d, 2H); 6.55 (d, 2H); 4.65 (m, 1H); 3.95 (m, 3H); 3.50 (t, 1H); 3.20 (t, 1H); 2.85 (m, 7H); 2.65 (dd, 1H); 2.45 (t, 4H); 1.80 (m, 2H); 1.65 (dq, 2H).

- d) Die Mischung von 840 mg des Ketons 3c) und 820 mg Ethoxycarbonylethylidientriphenylphosphoran (Aldrid GmbH & Co.) in 15 ml Toluol wird 24 h bei 100°C erhitzt. Anschließend wird das Toluol in Vakuum eingedampft und das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt (Essigsäureethylester/gesätt. methanolisches Ammoniak 85/15). Man erhält so 820 mg {1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yliden}-essigsäureethylester.

20  $m/e$  428.

25

- e) Analog zum Beispiel 1f) erhält man aus 210 mg Ethylester 3d) und 0.6 ml 1 n Natronlauge 48 mg der Titelverbindung als weißes Pulver. FAB: 400;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 8.15$  ppm (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 5.60 (s, 1H); 4.65 (m, 1H); 4.05 (breites d, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.60 (t, 1H); 3.20 (t, 1H); 2.88 (m, 4H); 2.55 (m, 6H); 2.20 (m, 2H); 1.65 (m, 4H).

30

**Beispiel 4**

{1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure

5

- a) Die Lösung von 560 mg der Verbindung 3d) in 20 ml Methanol wird mit 50 mg Palladium/Kohle (10 %ig) versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck solange hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist. Danach wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung zu Trockne eingedampft. Man erhält so 400 mg {1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäureethylester als farbloses Öl.  
m/e = 430.

- b) Analog zum Beispiel 1f) erhält man aus 400 mg Ethylester 4a) und 1.1 ml 1 n Natronlauge 180 mg der Titelverbindung als hellgraues Pulver. FAB = 402;  
<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 8.15 ppm (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 4.60 (m, 1H); 4.05 (breites d, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.50 (t, 1H); 3.12 (t, 1H); 2.85 (m, 4H); 2.48 (m, 2H); 2.0 (m, 4H); 1.65 (m, 7H); 1.12 (m, 2H).

20

**Beispiel 5**

{4-Hydroxy-1-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure

25

- a) 0.5 ml Diisopropylamin werden unter Stickstoff bei -10°C mit 2.3 ml n-Butyllithium (1.6 M in n-Hexan) versetzt. Anschließend rührt man die Mischung noch 10 Min. bei -10°C, kühlt sie dann auf -78°C ab und gibt 10 ml trockenes Tetrahydrofuran hinzu. Zu der so hergestellten Lithiumdiisopropylamid-Lösung tropft man nun 0.45 ml Essigsäure-tert.-butylester in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran, läßt dann die Reaktionsmischung 30 Min. bei -78°C rühren, versetzt sie mit einer Lösung von 1.1 g Keton 3c) in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran, läßt 1 h bei -78°C rühren und

30

erwärmt anschließend langsam auf Raumtemperatur. Danach rührt man die Reaktionsmischung noch 15 h bei Raumtemperatur und versetzt sie dann mit 10 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Nach dreimaligen Extrahieren der wäßrigen Lösung mit je 10 ml Methylenchlorid, Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsdampfer wird das Rohprodukt mittels präparativer HPLC (Select B, 12  $\mu$ , Methanol/Puffer (pH 7.5) 6/4) gereinigt. Man erhält 0.85 g {4-Hydroxy-1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure-tert.-butylester als gelbes Oel. m/e = 474.

- b) Die Lösung von 100 mg tert.-Butylester 5a) in 2 ml Trifluoressigsäure wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung zu Trockne eingedampft, der Rückstand in 3 ml Wasser aufgenommen und das Produkt mittels Ionenaustauscher (Dowex 50, H-Form) gereinigt. Man erhält 30 mg der Titelverbindung als weißes Pulver.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d^6$ -DMSO):  $\delta$  = 8.15 ppm (d, 2H); 6.85 (d, 2H); 4.60 (m, 1H); 4.05 (breites d, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.52 (t, 1H); 3.15 (t, 1H); 2.92 (t, 2H); 2.48 (m, 6H); 2.25 (s, 2H); 1.60 (m, 8H).

### Beispiel 6

#### 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-3-carbonsäure

- a) Analog zum Beispiel 1e) erhält man aus 2.7 g 1-Oxiran-2-ylmethyl-piperidin-3-carbonsäureethylester (hergestellt aus Epichlorhydrin und Piperidin-3-carbonsäureethylester analog dem Beispiel 2a)) 3.2 g Amin 1c) und 260 mg Carbonyldiimidazol 550 mg 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-3-carbonsäure-ethylester als Diastereomerenmischung. m/e = 416.

b) Analog zum Beispiel 1f) erhält man aus 550 mg Ethylester 6a) und 1.5 ml 1 n Natronlauge 300 mg der Titelverbindung als hellgraues Pulver.

m/e = 388;  $^1\text{H-NMR}$  ( $d^6$ -DMSO): Diastereomerengemisch  $\delta = 8.15$  ppm (d, 2H); 6.85 (d, 2H); 4.60 (m, 2H); 4.02 (breites d, 2H); 3.72 (m, 1H); 3.50 (t, 1H);  
5 3.15 (t, 1H); 2.90 (breites t, 3H); 2.65 (m, 1H); 2.50 (m, 2H); 2.30-1.95 (m, 3H);  
1.80-1.50 (m, 6H); 1.45-1.20 (m, 2H).

### Beispiel 7

10

1-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

a) Analog zum Beispiel 1d) erhält man aus 20.3 g (rac)-trans-2-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-3-methyloxiran (Evans R.D., Synthesis, S. 862 (1988)), 13.9 ml Piperidin-4-carbonsäureethylster und 13.8 g Kaliumcarbonat in 50 ml Dimethylformamid nach  
15 12-stündigem Rühren bei Raumtemperatur 14.7 g 1-(3-Methyl-oxiranyl-methyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d^6$ -DMSO):  $\delta = 4.08$  ppm (q, 2H); 2.99 (dt, 1H); 2.90-2.65 (m, 3H); 2.55  
20 (dd, 1H); 2.32-2.12 (m, 2H); 2.10-1.95 (m, 2H); 1.90-1.62 (m, 4H); 1.21 (d, 3H);  
1.18 (t, 3H).

b) Die Lösung von 2.5 g des unter 7a) hergestellten Epoxids, 1.0 g Natriumazid und  
0.810 g Ammoniumchlorid in 25 ml einer Ethanol/Wasser-(80/20)-Mischung wird  
25 24 h bei 50 °C erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 10 ml Wasser verdünnt und die wäßrige Lösung dreimal mit je 15 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an kieselgel chromatographiert (Essigsäureethylester/  
30 Isohexan: 3/1). Man erhält so 1.4 g 1-(3-Azido-2-hydroxy-butyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.05$  ppm (q, 2H); 3.48 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.77-2.57 (m, 2H); 2.48 (d, 1H); 2.35-2.08 (m, 4H); 2.02-1.55 (m, 5H); 1.20 (d und t, 5H).

- c) Die Lösung von 1.4 g des unter 7b) hergestellten Azids in 20 ml Ethanol wird mit  
5 0.5 g 10%iger Palladium/Kohle versetzt, und die Mischung 8 h bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält so 1.1 g 1-(3-Amino-2-hydroxy-butyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester.
- 10 d) Die Lösung von 1.0 g Amin 7c), 0.721 g Keton 1b) und 1.1 g Natriumtriacetatborhydrid in 15 ml Methylenchlorid wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 10 ml Wasser versetzt und mit 1 N Salzsäure angesäuert. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase noch  
15 einmal mit 10 ml Methylenchlorid extrahiert und dann mit 1 N Natronlauge alkalisiert. Nach dreimaligem Extrahieren der alkalischen Mischung mit je 15 ml Methylenchlorid und Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird dann mittels präp. HPLC (RP 18, Methanol/Puffer (pH=7.5) 70/30) gereinigt. Man erhält so 0.5 g 1-[2-Hydroxy-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylamino)-butyl]-piperidin-4-carbonsäure-ethylester.  
20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.15$  ppm (d, 2H); 6.60 (d, 2H); 4.05 (q, 2H); 3.78 (t, 1H); 3.72 (t, 1H); 3.58 (m, 1H); 2.97-2.70 (m, 5H); 2.40-2.25 (m, 4H); 2.06-1.60 (m, 7H); 1.38-1.10 (m, 3H); 2.20 (t, 3H); 0.98 (d, 3H).
- 25 e) Die Lösung von 0.5 g des Aminoalkohols 7d) und 243 mg Carbonyldiimidazol in 5 ml Dimethylformamid wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung zu Trockne eingedampft und der Rückstand mittels präp. HPLC (Merck, Select B, Methanol/Puffer (pH=7.5) 65/35) gereinigt. Man erhält so 0.26 g  
30 1-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure-ethylester.  $m/e=430$ .

- f) Die Lösung von 0.26 g des Ethylesters 7e) und 0.72 ml 1N Natronlauge in 5 ml Methanol wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Methanol im Vakuum abgezogen und das Produkt mittels Ionenaustauscher (Dowex 50, H-Form) gereinigt. Man erhält so 0.11 g der Titelverbindung als weißes Pulver.
- 5 Fp. > 220 °C. FAB = 402. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 8.15 ppm (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 4.55 (q, 1H); 3.98 (m, 3H); 3.55 (m, 1H); 2.82 (m, 4H); 2.50 (m, 8 Linien, 1H); 2.0 (m, 4H); 1.75 (m, 6H); 1.50 (breites q, 2H); 1.09 (d, 3H).

### Beispiel 8

10

#### 1-[2-Oxo-3-(1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

- a) Zu einer Lösung von 16 ml 4-Piperidon-ethylenketal und 17.5 ml Triethylamin in 150 ml Ethanol tropft man unter Eiskühlung die Lösung von 18.5 g 2,4-Dichlorpyrimidin in 150 ml Ethanol zu. Anschließend rührt man die Reaktionsmischung noch 2.5 Stunden zieht dann das Ethanol im Vakuum ab, versetzt den Rückstand mit 100 ml Wasser und extrahiert die wäßrige Mischung dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der feste Rückstand aus Essigsäureethylester/Isohexan umkristallisiert. Man erhält so 11 g 8-(2-Chloro-pyrimidin-4-yl)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan als weißes Pulver. Fp: 135-137 °C.
- 15
- b) 6 g des 2-Chlorpyrimidins 8a) werden in 60 ml Methanol und 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 4.2 g Kaliumcarbonat und 1 g 10%iger Palladium/Kohle 6 Stunden lang bei Raumtemperatur und 44 mbar hydriert. Anschließend wird die Reaktionsmischung abfiltriert, das Filtrat zu Trockne eingedampft, der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen und die wäßrige Mischung dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 4.9 g 8-Pyrimidin-4-yl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan als weißes Pulver. m/e: 221
- 20
- 25
- 30

- c) Analog zum Beispiel 1b) erhält man aus 4.9 g Ketal 8b) und 60 ml 6n Salzsäure in 60 ml Tetrahydrofuran nach 55 Stunden Reaktionszeit 3.9 g 1-Pyrimidin-4-yl-piperidin-4-on als gelbes Pulver. Fp: 75-80 °C
- 5 d) Aus 8 g Epoxid 2a), 3.8 g Natriumazid und 3.2 g Ammoniumchlorid in 100 ml Methanol/Wasser (8/1) erhält man analog dem Beispiel 7b) 8.5 g Rohprodukt, dessen säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Essigsäureethylester/0.1% methanolisches Ammoniak) 7.4 g (77%) 1-(3-Azido-2-hydroxy-propyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als gelbes Öl liefert.
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 5.01 ppm (breites s, 1H; OH); 4.05 (q, 2H); 3.80 (m, 1H); 3.20 (dddd, 2H); 2.85 (m, 2H); 2.30 (m, 3H); 2.05 (q, 2H); 1.88 (breites d, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.12 (t, 3H).
- e) Analog dem Beispiel 7c) erhält man bei der Hydrierung von 3.6 g Azid 8d) 2.9 g 1-  
15 (3-Amino-2-hydroxy-propyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als gelbes zähes Öl.
- f) Analog dem Beispiel 7d) erhält man aus 2.5 g Amin 8e), 1.9 g Keton 8c) und 4.6 g Natriumtriacetatborhydrid 1 g 1-[2-Hydroxy-3-(1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-ylamino)-propyl]-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als hellgelbes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-  
20 DMSO): δ = 8.49 ppm (s, 1H); 8.15 (d, 1H); 6.80 (d, 1H); 4.21 (breites d, 2H); 4.05 (q, 2H); 3.61 (m, 1H); 3.02 (t, 2H); 2.80 (m, 1H); 2.65 (m, 2H); 2.45 (m, 1H); 2.24 (m, 3H); 2.00 (t, 3H); 1.88-1.68 (m, 4H); 1.57 (m, 2H); 1.25 (t, 3H); 1.19 (m, 3H).
- 25 g) Analog dem Beispiel 7e) liefert die Umsetzung von 1 g Aminoalkohol 8f) und 0.83 g 1.1'-Carbonyldiimidazol in 10 ml Dimethylformamid 1.2 g 1-[2-Oxo-3-(1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als gelbes Öl. FAB (MH<sup>+</sup>): 418.
- 30 h) Analog dem Beispiel 7f) liefert die Verseifung von 1.1 g Ethylester 8g) 0.61 g der Titelverbindung als weißes Pulver. Fp: 145 °C. FAB (MH<sup>+</sup>): 418. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 8.22 ppm (s, 1H); 7.90 (d, 1H); 6.60 (d, 1H); 4.40 (m, 1H); 4.30 (m,



2H); 3.58 (m, 1H); 3.31 (t, 1H); 2.92 (m, 1H); 2.70 (t, 3H); 2.25 (m, 3H); 1.81 (m, 3H); 1.50 (m, 4H); 1.32 (m, 4H).

5 **Beispiel 9**

1-{3-[1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure

- 10 a) Die Mischung von 8 g 8-(2-Chloro-pyrimidin-4-yl)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan 8a) und 7.2 ml Benzylamin wird 2 Stunden bei 150 °C erhitzt, dann abgekühlt, mit 20 ml Wasser versetzt und die wäßrige Lösung dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit
- 15 kaltem Isohexan gewaschen. Man erhält so 9.6 g Benzyl-[4-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-pyrimidin-2-yl]-amin als gelbes Pulver. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 7.85 ppm (d, 1H); 7.40-7.18 (m, 5H); 7.15 (breites s, 1H, NH); 6.12 (d, 1H); 4.45 (d, 2H); 3.96 (s, 4H); 3.65 (m, 4H); 1.61 (m, 4H).
- 20 b) Analog zum Beispiel 1b) erhält man aus 9.6 g Ketal 9a) und 85 ml 6n Salzsäure in 80 ml Tetrahydrofuran nach 20 Stunden Reaktionszeit 10.29 g 1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-on als braunes Pulver. Fp: 98-102 °C.
- 25 c) Analog dem Beispiel 7d) erhält man aus 3.1 g Keton 9b), 2.5 g Amin 8e) und 4.6 g Natriumtriacetatborhydrid 3.4 g 1-{3-[1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-propyl}-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als gelbes Öl. m/e= 496. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 7.52 ppm (d, 1H); 7.10-6.95 (m, 5H); 6.80 (breites s, 1H, NH); 5.80 (d, 1H); 4.15 (d, 2H); 3.90 (m, 2H); 3.80 (q, 2H); 3.39 (m, 1H); 3.05 (breites s, 1H); 2.75-2.52 (m, 3H); 2.40 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.05 (m,
- 30 2H); 1.75 (m, 1H); 1.55 (m, 4H); 1.32 (m, 2H); 0.95 (t, 3H); 0.88 (m, 5H).

- d) Analog dem Beispiel 7e) liefert die Umsetzung von 3.4 g Aminoalkohol 9c) und 2.2 g 1.1'-Carbonyldiimidazol in 20 ml Dimethylformamid 2.3 g 1-{3-[1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als gelbes Pulver. Fp: 122 °C.
- 5
- e) Analog dem Beispiel 7f) liefert die Verseifung von 0.26 g Ethylester 9d) 0.21 g der Titelverbindung als weißes Pulver. Fp: 125-130 °C. FAB (MH<sup>+</sup>): 495. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 7.90 ppm (d, 1H); 7.39 (d, 2H); 7.24 (m, 3H); 6.12 (d, 1H); 4.68 (q, 1H); 4.51 (d, 2H); 4.45 (m, 2H); 3.85 (t, 1H); 3.55 (t, 1H); 3.20 (t, 1H); 2.85 (m, 10 3H); 2.55 (m, 3H); 2.18 (m, 3H); 1.75 (m, 3H); 1.50 (m, 3H).

### Beispiel 10

- 15 In analoger Weise zu Beispiel 9 wurden folgende Verbindungen hergestellt:
- a) 1-[2-Oxo-4-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure; Fp. 150 °C (Zers.); m/e = 464
- 20 b) 1-[2-Oxo-4-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-carbonsäure; Fp. 77-80 °C; m/e = 478
- c) 4-Hydroxy-4-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure; Fp > 250 °C; m/e = 403
- 25 d) 1-[4-(4-Methoxy-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure; Fp. 199 °C (Zers.); m/e = 508

**Beispiel 11****1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure**

5

a) Eine Mischung aus 4.4 g (39 mmol) 4-Chlorpyridin und 4.4 g (39 mmol) 4-Aminomethyl-piperidin wird bei 150°C Ölbadtemperatur 1 h gerührt. Anschließend nimmt man die Schmelze in Wasser auf, wäscht mit Ether, stellt die wässrige Phase mit 10N Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Dichlormethan. Nach dem

10 Trocknen des Extrakts über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels verbleiben 4.4 g (59 % d.Th.) 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethylamin als zähes Öl. m/e = 191; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.25 ppm (d, 2H); 6.70 (d, 2H); 3.90 (d mit Feinaufspaltung, 2H); 2.85 (t mit Feinaufspaltung, 2H); 2.60 (d, 2H); 1.80 (m, 4H); 1.55 (m, 1H); 1.25 (q mit Feinaufspaltung, 2H).

15

b) Analog zu Beispiel 1e) erhält man aus 2.8 g Epoxid 2a), 2.6 g Amin 11a) und 0.5 g Carbonyldiimidazol 1.0 g 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure-ethylester. m/e = 404; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.20 ppm (d, 2H); 6.65 (d, 2H); 4.65 (q, 1H); 4.10 (q, 2 H);

20 3.90 (breites d, 2H); 3.65 (m, 1H); 3.50 (s, 1H); 3.35 (t, 1H); 3.15 (d, 2H); 2.85 (m, 4H), 2.60 (d, 1H); 2.50 (m, 1H); 2.25 (m, 2H) 1.80 (m, 8H); 1.25 (t+m, 5H).

25

c) Analog zum Beispiel 1f) erhält man aus 3.0 g Ethylester 11b) und 12 ml 1N Natronlauge 1.5 g der Titelverbindung als weißes Pulver vom Schmp. 94-96 °C. m/e = 402; <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8.10 ppm (d, 2H); 6.85 (d, 2H); 4.60 (m, 1H); 3.95 (breites d, 2H); 3.25 (dd, 1H); 3.05 (d, 2H); 2.85 (m, 4H); 2.15 (m, 3H); 1.75 (m, 8H); 1.15 (m, 4H).

**Beispiel 12****1-{2-Oxo-3-[2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-ethyl]-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure**

- 5
- a) Analog zum Beispiel 11a) erhält man aus 5.7 g 4-Chlorpyridin und 12.8 g 4-(2-Amino-ethyl)piperidin (Sdp<sub>21</sub> 100 - 104°C; hergestellt durch Hydrierung von 4-(2-Amino-ethyl)pyridin [J. Amer. Chem. Soc. 78, 4129 (1956)] über Ruthenium bei 150 °C und 150 bar Wasserstoffdruck) 5.2 g (51 % d.Th.) 2-(3,4,5,6-Tetrahydro-  
10 2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)ethylamin. m/e = 205; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.20 ppm (d, 2H); 6.65 (d, 2H); 3.80 (breites d, 2H); 2.75 (m, 4H); 1.80 - 1.10 (m, 9H).
- b) Analog zum Beispiel 1e) erhält man aus 1.9 g Epoxid 2a), 5.1 g Amin 12a) und 0.5 g Carbonyldiimidazol 0.8 g 1-{2-Oxo-3-[2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-  
15 4-yl)-ethyl]-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure-ethylester. m/e = 444.
- c) Analog zum Beispiel 1f) erhält man aus 0.7 g Ethylester 12b) und 5 ml 1N Natronlauge 0.4 g der Titelverbindung als amorphes Pulver. m/e = 416; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.15 ppm (d, 2H); 6.65 (d, 2H); 4.60 (m, 1H); 3.80 (breites d, 2H);  
20 3.55 (t, 1H); 3.25 (m, 2H); 2.80 (m, 6H); 2.55 (br, 1H); 2.15 (m, 2H); 1.90 - 0.80 (m, 13H)

**Beispiel 13****1-{2-Oxo-3-[1-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-piperidin-4-yl]-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure**

- 25
- a) Analog zum Beispiel 7b) erhält man aus 25.6 g Epoxid 2a) und 39 g Natriumazid 29 g (94 % d.Th.) 1-(3-Azido-2-hydroxy-propyl)piperidin-4-carbonsäure-ethylester als  
30 Öl. m/e = 256.

- b) Analog zum Beispiel 7c) erhält man aus 29 g Azid 13a) durch katalytische Reduktion 21.1 g (81 % d.Th.) 1-(3-Amino-2-hydroxy-propyl)piperidin-4-carbonsäure-ethylester.  $m/e = 230$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.15$  ppm (q, 2H); 3.65 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.80 (dd, 2H); 2.65 (dd, 1H); 2.30 (m, 7H), 2.05 - 1.65 (m, 4H); 1.25 (t, 3H).  
5
- c) Die Lösung von 16.2 ml (150 mmol) 4-Vinylpyridin in 5.7 ml Eisessig versetzt man mit 12.8 ml 4-Piperidon-ethylenketal und erwärmt 3 h auf 100 °C. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 2N Natronlauge alkalisch gestellt, 15 min bei  
10 Raumtemperatur gerührt und dann zum Abscheiden der Base mit 10N Natronlauge versetzt. Man extrahiert mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat, dampft im Vakuum ein und chromatographiert an Kieselgel. Mit Isohexan/Ethylacetat 3:1 eluiert man 16.3 g (66 % d.Th.) 8-(2-Pyridin-4-yl-ethyl)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.50$  ppm (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 3.95 (s, 4H); 2.75 (m, 2H); 2.55 (m, 6H); 1.75 (dd, 4H).  
15
- d) Analog zum Beispiel 1b) erhält man aus 12.4 g Ketal 13c) 10.2 g (100 % d.Th.) 1-(2-Pyridin-4-yl-ethyl)piperidin-4-on als Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.50$  ppm (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 2.75 (m, 8H); 2.45 (t, 4H).  
20
- e) Analog zum Beispiel 7d) erhält man aus 2.1 g Amin 13b) und 1.9 g Keton 13d) 0.9 g 1-{2-Hydroxy-3-[1-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-piperidin-4-ylamino]propyl}-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.50$  ppm (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 4.10 (q, 2H); 3.80 (m, 1H); 2.90 (m, 4H); 2.75 (m, 4H); 2.55 (m, 4H); 2.30 (m, 4H); 2.05 (m, 2H); 1.85 (br,d, 4H); 1.75 (m, 2H); 1.40 (m, 2H); 1.25 (t, 3H).  
25
- f) Analog zum Beispiel 7e) erhält man aus 2.6 g des Aminoalkohols 13e) und 1.3 g Carbonyldiimidazol 1.7 g 1-{2-Oxo-3-[1-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-piperidin-4-yl]-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als Öl.  $m/e = 444$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.50$  ppm (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 4.60 (m, 1H); 4.15 (q, 2H); 3.70 (m, 1H); 3.55 (t, 1H); 3.30 (t, 1H); 3.05 (br, d, 2H); 2.80 (m, 4H); 2.60 (m, 4H); 2.20 (m, 5H); 1.80 (m, 8H); 1.25 (t, 3H).  
30

- g) Analog zum Beispiel 1f) erhält man aus 1.7 g Ethylester 13f) und 5.2 ml 1N Natronlauge 1.2 g (75 % d.Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver. m/e = 416; <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8.20 ppm (d, 2H); 7.05 (d, 2H); 4.40 (br, t, 1H); 3.30 (m, 2H); 2.95 (t, 1H); 2.75 (br, d, 2H); 2.55 (m, 4H); 2.25 (m, 4H); 1.80 (m, 5H); 1.55 (m, 2H); 1.35 (m, 6H).

#### **Beispiel 14      Pharmakologische Daten**

##### Assay

10

Mikrotiterplatten wurden über Nacht mit 2 µg/ml isoliertem aktiviertem GpIIb/IIIa-Rezeptor beschichtet. Nachdem der ungebundene Rezeptor durch einige Waschschrirte entfernt wurde, wurde die Oberfläche der Platte mit 1 % Kasein blockiert und nochmals gewaschen. Die Testsubstanz wurde in den notwendigen Konzentrationen dazugegeben, anschließend wurden die Platten für 10 Minuten unter Schütteln in einem Linear-schüttler inkubiert. Der natürliche Ligand des gpIIb/IIIa-Rezeptors, Fibrinogen, wurde dazugegeben. Nach 1stündigem Inkubieren wurde das ungebundene Fibrinogen durch mehrere Waschschrirte entfernt, und das gebundene Fibrinogen wurde bestimmt, indem die optische Dichteänderung bei 405 nm durch einen Peroxidase-konjugierten monoklonaler Antikörper in einem ELISA-Ableser bestimmt wurde. Inhibierung der Fibrinogen-GpIIb/IIIa-Wechselwirkung führt zu niedrigen optischen Dichten. Der IC<sub>50</sub>-Wert wurde anhand einer Konzentration-Effekt-Kurve bestimmt.

20

##### Literatur:

25

Der GpIIb/IIIa-Fibrinogen-ELISA ist eine Modifikation des Assays, der in folgenden Referenzen beschrieben ist:

Nachman, R.L. & Leung, L.L.K. (1982): Complex formation of platelet membrane glycoproteins IIb and IIIa with fibrinogen. *J. Clin. Invest.* **69**:263-269.

30

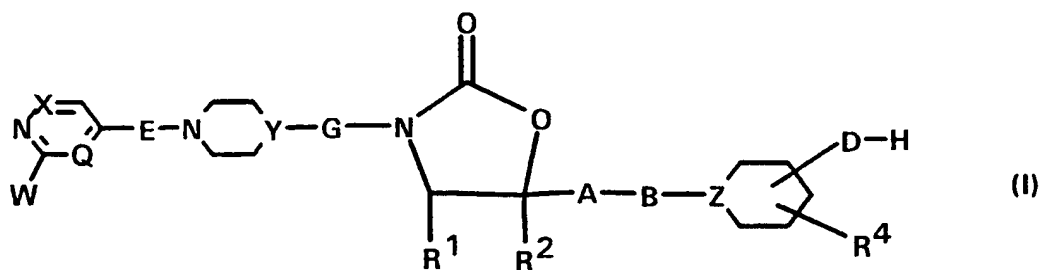
Wright, P.S. et al. (1993): An echistatin C-terminal peptide activated GpIIb/IIIa binding to fibrinogen, fibronectin, vitronectin and collagen type I and type IV. *Biochem. J.* **293**:263-267.

Tabelle:

Beispiel	IC <sub>50</sub> (µMol/l)	Bezeichnung
1	< 0.30	1-[(5S)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
2	< 0.30	1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
3	1.40	{1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4]bipyridinyl-4yl)-oxazolodin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yliden}-essigsäure
5	1.00	{4-Hydroxy-1-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
7	< 0.30	1-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
8	0.30	1-[2-Oxo-3-(1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
9	0.070	1-{3-[1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
10 a)	0.30	1-[2-Oxo-4-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
10 c)	< 0.30	4-Hydroxy-4-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure
Nr. 78	0.60	(5S)-1-[5-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
Nr. 79	1.30	1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
Nr. 80	0.50	1-[4-(4-Chloro-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I,



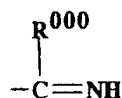
5

in der

- X, Y und Q unabhängig voneinander Stickstoff oder CH bedeuten,  
 10 W Wasserstoff oder  $\text{NR}^0\text{R}^{00}$  bedeutet  
 Z Stickstoff, CH oder C-OH bedeutet,  
 A, E und G unabhängig von einander den Valenzstrich oder eine Alkylkette  
 $-(\text{CH}_2)_n-$  bedeuten,  
 B Valenzstrich und für den Fall, daß Z gleich N ist,  
 15 auch die Carbonylgruppe bedeutet,  
 D eine Seitenkette der Form  $-(\text{CHR}^3)_m-\text{COO}-$  oder  $=\text{CR}^3-\text{COO}-$  bedeutet,  
 $n = 1-5$  bedeutet,  
 $m = 0,1$  bedeutet,  
 $\text{R}^1, \text{R}^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aryl bedeuten,  
 20 oder zusammen einen carbocyclischen fünf- oder sechsgliedrigen Ring  
 bilden,  
 $\text{R}^3$  Wasserstoff oder eine Gruppe  $-\text{OR}^5$  oder  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  bedeutet,  
 $\text{R}^4$  Wasserstoff oder eine Gruppe  $-\text{OR}^5$  bedeutet,  
 $\text{R}^5$  Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl oder Arylalkyl bedeutet,  
 25  $\text{R}^6$  Wasserstoff, niederes Alkyl oder Arylalkyl bedeutet,  
 $\text{R}^7$  Wasserstoff, niederes Alkyl, Arylalkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl  
 bedeutet,



$R^0$ ,  $R^{00}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl, Arylalkyl,  
 Hetaryl, Acyl oder einen gegebenenfalls substituierten carbocyclischen oder  
 heterocyclischen Ring bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff an dem sie  
 gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten fünf- oder sechsgliedrigen  
 5 Ring bilden, der noch 1 bis 3 weitere Heteroatome enthalten kann, oder eine  
 Gruppe



10 bedeuten,  
 $R^{000}$  Wasserstoff, niederes Alkyl, Arylalkyl oder eine Gruppe  $NHR^{0000}$   
 bedeutet,  
 $R^{0000}$  Wasserstoff, niederes Alkyl, Arylalkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl  
 bedeutet,

15 sowie deren Konformationsisomere und deren pharmakologisch unbedenklichen  
 Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeich-  
 20 net, daß n den Wert 1, 2 oder 3 annimmt.

3. Die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2:

1-[(5S)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)oxazolidin-5-  
 ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-  
 5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

{1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4]bipyridinyl-4-yl)-oxazolodin-  
 5-ylmethyl]-piperidin-4-yliden}-essigsäure

- 45 -

{4-Hydroxy-1-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure

1-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

1-[2-Oxo-3-(1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

1-{3-[1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure

1-[2-Oxo-4-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

4-Hydroxy-4-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure

(5S)-1-[5-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

1-[4-(4-Chloro-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

sowie deren Konformationsisomere und deren pharmakologische unbedenkliche Salze.

- 5 4. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Formel I nach einem der Ansprüche 1-3 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.

5. Verwendung von Substanzen nach einem der Ansprüche 1-3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, die auf eine Blutplättchenaggregation zurückzuführen sind.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I. International Application No  
PCT/EP 96/02939

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 C07D413/14 A61K31/42 A61K31/44 A61K31/44 A61K31/505		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 623 615 (MERCK PATENT GMBH) 9 November 1994 cited in the application see claims ---	1-5
A	EP,A,0 537 980 (GLAXO GROUP LTD) 21 April 1993 cited in the application see claims ---	1-5
A	EP,A,0 635 505 (MERCK PATENT GMBH) 25 January 1995 see claims ---	1-5
A	WO,A,93 14077 (GLAXO GROUP LTD) 22 July 1993 cited in the application see claims ---	1-5
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
21 October 1996	25. 10. 96	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fac (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer  Henry, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/02939

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 645 376 (MERCK PATENT GMBH) 29 March 1995 see claims -----	1-5

1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/02939

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0623615	09-11-94	DE-A- 4405633	03-11-94
		AU-A- 6064394	03-11-94
		CA-A- 2122571	02-11-94
		CN-A- 1097421	18-01-95
		CZ-A- 9401019	16-11-94
		HU-A- 70541	30-10-95
		JP-A- 7002847	06-01-95
		NO-A- 941592	02-11-94
		SK-A- 48494	08-02-95
		US-A- 5532255	02-07-96
ZA-A- 9402973	18-01-95		
-----			
EP-A-0537980	21-04-93	AU-A- 2689292	21-05-93
		CN-A- 1073433	23-06-93
		WO-A- 9308181	29-04-93
		EP-A- 0609282	10-08-94
		JP-T- 7500327	12-01-95
		ZA-A- 9207955	13-08-93
-----			
EP-A-0635505	25-01-95	DE-A- 4324393	26-01-95
		AU-A- 6753694	02-02-95
		CA-A- 2128380	22-01-95
		CN-A- 1106008	02-08-95
		CZ-A- 9401738	17-05-95
		HU-A- 71110	28-11-95
		JP-A- 7070117	14-03-95
		NO-A- 942715	23-01-95
		PL-A- 304349	23-01-95
		SK-A- 85294	08-03-95
		US-A- 5561145	01-10-96
		ZA-A- 9405340	01-03-95
-----			
WO-A-9314077	22-07-93	AU-A- 3351293	03-08-93
		EP-A- 0623120	09-11-94
		JP-T- 7503459	13-04-95
		ZA-A- 9300377	29-11-93
-----			
EP-A-0645376	29-03-95	DE-A- 4332384	30-03-95
		AU-A- 7305094	06-04-95
		CA-A- 2132579	24-03-95

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/02939

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0645376		CN-A- 1106806	16-08-95
		CZ-A- 9402247	12-07-95
		HU-A- 71233	28-11-95
		JP-A- 7179441	18-07-95
		NO-A- 943523	24-03-95
		PL-A- 305144	03-04-95
		SK-A- 112194	10-05-95
		US-A- 5561148	01-10-96
		ZA-A- 9407405	15-05-95
-----			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/02939

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07D413/14 A61K31/42 A61K31/445 A61K31/44 A61K31/505		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 623 615 (MERCK PATENT GMBH) 9.November 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	1-5
A	EP,A,0 537 980 (GLAXO GROUP LTD) 21.April 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	1-5
A	EP,A,0 635 505 (MERCK PATENT GMBH) 25.Januar 1995 siehe Ansprüche ---	1-5
A	WO,A,93 14077 (GLAXO GROUP LTD) 22.Juli 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	1-5
		-/--
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
21.Oktober 1996	25.10.96	
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Henry, J	



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/02939

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 645 376 (MERCK PATENT GMBH) 29.März 1995 siehe Ansprüche -----	1-5

1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02939

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0623615	09-11-94	DE-A- 4405633	03-11-94
		AU-A- 6064394	03-11-94
		CA-A- 2122571	02-11-94
		CN-A- 1097421	18-01-95
		CZ-A- 9401019	16-11-94
		HU-A- 70541	30-10-95
		JP-A- 7002847	06-01-95
		NO-A- 941592	02-11-94
		SK-A- 48494	08-02-95
		US-A- 5532255	02-07-96
		ZA-A- 9402973	18-01-95
EP-A-0537980	21-04-93	AU-A- 2689292	21-05-93
		CN-A- 1073433	23-06-93
		WO-A- 9308181	29-04-93
		EP-A- 0609282	10-08-94
		JP-T- 7500327	12-01-95
		ZA-A- 9207955	13-08-93
EP-A-0635505	25-01-95	DE-A- 4324393	26-01-95
		AU-A- 6753694	02-02-95
		CA-A- 2128380	22-01-95
		CN-A- 1106008	02-08-95
		CZ-A- 9401738	17-05-95
		HU-A- 71110	28-11-95
		JP-A- 7070117	14-03-95
		NO-A- 942715	23-01-95
		PL-A- 304349	23-01-95
		SK-A- 85294	08-03-95
		US-A- 5561145	01-10-96
		ZA-A- 9405340	01-03-95
		WO-A-9314077	22-07-93
EP-A- 0623120	09-11-94		
JP-T- 7503459	13-04-95		
ZA-A- 9300377	29-11-93		
EP-A-0645376	29-03-95	DE-A- 4332384	30-03-95
		AU-A- 7305094	06-04-95
		CA-A- 2132579	24-03-95

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

I. Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02939

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0645376		CN-A- 1106806	16-08-95
		CZ-A- 9402247	12-07-95
		HU-A- 71233	28-11-95
		JP-A- 7179441	18-07-95
		NO-A- 943523	24-03-95
		PL-A- 305144	03-04-95
		SK-A- 112194	10-05-95
		US-A- 5561148	01-10-96
	ZA-A- 9407405	15-05-95	
-----			



Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

<b>TRANSMITTAL FORM</b> <small>(to be used for all correspondence after initial filing)</small>	Application Number	10/181,051	
	Filing Date	June 24, 2002	
	First Named Inventor	Straub, et al.	
	Art Unit	1626	
	Examiner Name	Anderson, Rebecca L.	
Total Number of Pages in This Submission	27	Attorney Docket Number	Le A 34 122

ENCLOSURES (Check all that apply)		
<input type="checkbox"/> Fee Transmittal Form	<input type="checkbox"/> Drawing(s)	<input type="checkbox"/> After Allowance communication to Technology Center (TC)
<input type="checkbox"/> Fee Attached	<input type="checkbox"/> Licensing-related Papers	<input type="checkbox"/> Appeal Communication to Board of Appeals and Interferences
<input checked="" type="checkbox"/> Amendment/Reply	<input type="checkbox"/> Petition	<input type="checkbox"/> Appeal Communication to TC (Appeal Notice, Brief, Reply Brief)
<input type="checkbox"/> After Final	<input type="checkbox"/> Petition to Convert to a Provisional Application	<input type="checkbox"/> Proprietary Information
<input type="checkbox"/> Affidavits/declaration(s)	<input type="checkbox"/> Power of Attorney, Revocation	<input type="checkbox"/> Status Letter
<input checked="" type="checkbox"/> Extension of Time Request	<input type="checkbox"/> Change of Correspondence Address	<input checked="" type="checkbox"/> Other Enclosure(s) (please identify below):
<input type="checkbox"/> Express Abandonment Request	<input type="checkbox"/> Terminal Disclaimer	Return Receipt Postcard
<input checked="" type="checkbox"/> Information Disclosure Statement	<input type="checkbox"/> Request for Refund	
<input type="checkbox"/> Certified Copy of Priority Document(s)	<input type="checkbox"/> CD, Number of CD(s) _____	
<input type="checkbox"/> Response to Missing Parts/Incomplete Application	Remarks	
<input type="checkbox"/> Response to Missing Parts under 37 CFR 1.52 or 1.53		

**SIGNATURE OF APPLICANT, ATTORNEY, OR AGENT**

Firm or Individual name	William F. Gray	
Signature	<i>William F. Gray</i>	
Date	19 October 2004	

**CERTIFICATE OF TRANSMISSION/MAILING**

I hereby certify that this correspondence is being facsimile transmitted to the USPTO or deposited with the United States Postal Service with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 on the date shown below.

Typed or printed name	William F. Gray		
Signature	<i>William F. Gray</i>	Date	19 October 2004

This collection of information is required by 37 CFR 1.5. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to 2 hours to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

*If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.*

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau

## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification <sup>6</sup> : C07D 413/10, A61K 31/42, C07D 417/14		A1	(11) International Publication Number: <b>WO 97/09328</b>
			(43) International Publication Date: 13 March 1997 (13.03.97)
(21) International Application Number: PCT/US96/12766		Michael, Robert [US/US]; 1216 Miles Avenue, Kalamazoo, MI 49001 (US). BRICKNER, Steven, J. [US/US]; 9 Fargo Drive, Ledyard, CT 06339 (US). ANDERSON, David, J. [GB/US]; 3809 Middlebury, Kalamazoo, MI 49006 (US).  (74) Agent: YANG, Lucy, X.; Pharmacia & Upjohn Company, Intellectual Property Law, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).  (81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 13 August 1996 (13.08.96)			
(30) Priority Data: 60/003,149 1 September 1995 (01.09.95) US			
(60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 60/003,149 (CIP) Filed on 1 September 1995 (01.09.95)			
(71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPIJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): HUTCHINSON, Douglas, K. [US/US]; 5641 Whitmore Drive, Kalamazoo, MI 49001 (US). ENNIS, Michael, D. [US/US]; 2416 Deep Forest Court, Portage, MI 49002 (US). HOFFMAN, Robert, L. [US/US]; 1522 Evanston Avenue, Kalamazoo, MI 49008 (US). THOMAS, Richard, C. [US/US]; 2166 Wild Cherry Lane, Kalamazoo, MI 49009 (US). POEL, Toni-Jo [US/US]; 304 Anderson, Wayland, MI 49348 (US). BARBACHYN,		Published With international search report.	
(54) Title: PHENYLOXAZOLIDINONES HAVING A C-C BOND TO 4-8 MEMBERED HETEROCYCLIC RINGS			
<p style="text-align: right;">(I)</p>			
(57) Abstract			
<p>A compound of formula (I), or pharmaceutical acceptable salts thereof wherein X is NR<sub>1</sub>, S(O)<sub>g</sub>, or O; R<sub>1</sub> is H, C<sub>1-6</sub> alkyl optionally substituted with one or more OH, CN, or halo, or R<sub>1</sub> is -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-aryl, -COR<sub>1-1</sub>, -COOR<sub>1-2</sub>, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-COR<sub>1-1</sub>, C<sub>1-6</sub> alkyl sulfonyl, -SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-aryl, or -(CO)<sub>i</sub>-Het; R<sub>2</sub> is H, C<sub>1-6</sub> alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-aryl, or halo; R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are the same or different and are H or halo; R<sub>5</sub> is H, C<sub>1-12</sub> alkyl optionally substituted with one or more halo, C<sub>3-12</sub> cycloalkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy. The compounds are useful antimicrobial agents.</p>			

**FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY**

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AM	Armenia	GB	United Kingdom	MW	Malawi
AT	Austria	GE	Georgia	MX	Mexico
AU	Australia	GN	Guinea	NE	Niger
BB	Barbados	GR	Greece	NL	Netherlands
BE	Belgium	HU	Hungary	NO	Norway
BF	Burkina Faso	IE	Ireland	NZ	New Zealand
BG	Bulgaria	IT	Italy	PL	Poland
BJ	Benin	JP	Japan	PT	Portugal
BR	Brazil	KE	Kenya	RO	Romania
BY	Belarus	KG	Kyrgystan	RU	Russian Federation
CA	Canada	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CF	Central African Republic	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapore
CH	Switzerland	LI	Liechtenstein	SI	Slovenia
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovakia
CM	Cameroon	LR	Liberia	SN	Senegal
CN	China	LT	Lithuania	SZ	Swaziland
CS	Czechoslovakia	LU	Luxembourg	TD	Chad
CZ	Czech Republic	LV	Latvia	TG	Togo
DE	Germany	MC	Monaco	TJ	Tajikistan
DK	Denmark	MD	Republic of Moldova	TT	Trinidad and Tobago
EE	Estonia	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Spain	ML	Mali	UG	Uganda
FI	Finland	MN	Mongolia	US	United States of America
FR	France	MR	Mauritania	UZ	Uzbekistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

PHENYLOXAZOLIDINONES HAVING A C-C BOND  
TO 4-8 MEMBERED HETEROCYCLIC RINGS

BACKGROUND OF THE INVENTION

5           The present invention relates to new and useful N-phenyloxazolidinone compounds and their preparations, and more particularly to N-phenyloxazolidinone compounds in which the phenyloxazolidinone moiety is linked to a variety of saturated, or partially saturated, 4-8 membered heterocycles containing oxygen, nitrogen, and sulfur through a carbon-carbon bond.

10           The compounds are useful antimicrobial agents, effective against a number of human and veterinary pathogens, including gram-positive aerobic bacteria such as multiply-resistant staphylococci and streptococci, as well as anaerobic organisms such as bacteroides and clostridia species, and acid-fast organisms such as *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. The compounds are  
15 particularly useful because they are effective against the latter organisms which are known to be responsible for infection in persons with AIDS.

INFORMATION DISCLOSURE

          A series of Delalande patent applications (Derwent Abstracts 61219Y/35,  
20 67436R-B, 84475A/47) disclose a saturated nitrogen heterocycle linked through the nitrogen atom to a phenyloxazolidinone moiety.

          French Patent (FR2500450 A1 820827) discloses cyclohexenone attached at the 3-position to a phenyloxazolidinone.

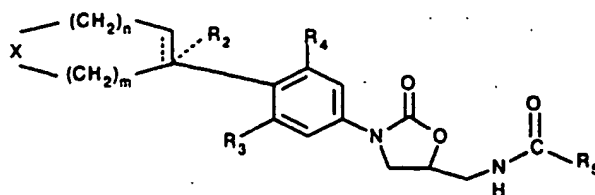
          Other references disclose fully aromatic heterocycles attached to a  
25 phenyloxazolidinone, including European Patent Publication 0352 781 A2, US Patent 5,130,316, US Patent 5,254,577, US Patent 4,948,801, and WO 9309103-A1, whereas in our present invention the heterocycle is saturated or partially saturated.

SUMMARY OF THE INVENTION

30           The present invention provides new compounds of the Formula ( I )

35

5



(I)

or pharmaceutical acceptable salts thereof wherein:

X is

10  $\text{NR}_1$ ,  $\text{S(O)}_g$ , or O;

$\text{R}_1$  is

- 15 a) H,  
 b)  $\text{C}_{1-6}$  alkyl, optionally substituted with one or more OH, CN, or halo,  
 c)  $-(\text{CH}_2)_h$ -aryl,  
 d)  $-\text{COR}_{1-1}$ ,  
 e)  $-\text{COOR}_{1-2}$ ,  
 f)  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_h-\text{COR}_{1-1}$ ,  
 g)  $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$  alkyl,  
 h)  $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_h$ -aryl, or  
 20 i)  $-(\text{CO})_i$ -Het;

$\text{R}_{1-1}$  is

- a) H,  
 b)  $\text{C}_{1-6}$  alkyl, optionally substituted with one or more OH, CN, or halo,  
 c)  $-(\text{CH}_2)_h$ -aryl, or  
 25 d)  $-(\text{CH}_2)_h-\text{OR}_{1-3}$ ;

$\text{R}_{1-2}$  is

- a)  $\text{C}_{1-6}$  alkyl, optionally substituted with one or more OH, CN, or halo,  
 b)  $-(\text{CH}_2)_h$ -aryl, or  
 c)  $-(\text{CH}_2)_h-\text{OR}_{1-3}$ ;

30  $\text{R}_{1-3}$  is

- a) H,  
 b)  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  
 c)  $-(\text{CH}_2)_h$ -aryl, or  
 d)  $-\text{CO}(\text{C}_{1-6}$  alkyl);

35  $\text{R}_2$  is

- a) H,



- b) C<sub>1-6</sub> alkyl,
- c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-aryl, or
- d) halo;

R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are the same or different and are

- 5 a) H, or
- b) halo;

R<sub>5</sub> is

- a) H,
- b) C<sub>1-12</sub> alkyl, optionally substituted with one or more halo,
- 10 c) C<sub>3-12</sub> cycloalkyl,
- d) C<sub>1-6</sub> alkoxy;

g is 0, 1, or 2;

h is 1, 2, 3, or 4;

i is 0 or 1;

15 m is 0, 1, 2, 3, 4, or 5;

n is 0, 1, 2, 3, 4, or 5;

and with the proviso that m and n taken together are 1, 2, 3, 4, or 5.

More particularly, the present invention provides compounds of formula ( I ) wherein R<sub>1</sub> is H, fluoroethyl, cyanomethyl, methyl sulfonyl, formyl, hydroxyacetyl, 20 acetyl, methoxyacetyl, benzyloxyacetyl, acetoxycetyl, dichloroacetyl, methoxy carbonyl, tert-butoxy carbonyl, benzyloxy carbonyl, 3-hydroxypropionyl, 3-methoxypropionyl, 4-oxopentanoyl, 2-indole carbonyl, 5-isoxazole carbonyl, 5-nitro-2-thiazoyl, 4-oxo-2-thiazolinyl, or 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl.

R<sub>2</sub> is H, F, or CH<sub>3</sub>;

25 R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are the same or different and are H or F; and

R<sub>5</sub> is methyl or methyl substituted with one or more F or Cl.

The present invention also provides a method for treating microbial infections in patients by administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Formula ( I ). The compound can be administered orally, parenterally 30 or topically in a pharmaceutical composition. Preferably, the compound is administered in an amount of from about 0.1 to about 100 mg/kg of body weight/day.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

For the purpose of the present invention, the term "C<sub>1-6</sub> alkyl" and the term 35 "C<sub>1-12</sub> alkyl" refer to any straight or branched alkyl group having one to six or one to twelve carbons respectively such as, for example, methyl, ethyl, n-propyl,

isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, n-hexyl, isohexyl, n-heptyl, n-octyl and the like.

The term "C<sub>1-6</sub> alkyl sulfonyl" refers to any straight or branched alkyl group having one to six carbons attached to -SO<sub>2</sub> forming such groups as, for example,  
5 methyl sulfonyl, ethyl sulfonyl, isopropyl sulfonyl and the like.

The term "C<sub>3-12</sub> cycloalkyl" refers to three to twelve carbon atoms forming cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and the like.

The term "C<sub>1-4</sub> alkoxy" and the term "C<sub>1-6</sub> alkoxy" refer to any straight or branched alkyl group having one to four or one to six carbons, respectively,  
10 attached to an oxygen forming such groups as, for example, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butyloxy, isobutyloxy, sec-butyloxy, t-butyloxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, n-hexyloxy, iso-hexyloxy and the like.

The term halo refers to fluoro, chloro, bromo, or iodo.

The term "aryl" refers to a phenyl, pyridyl or naphthyl moiety which can be  
15 optionally substituted with one or more F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, or C<sub>1-6</sub> thioalkyl.

The term "Het" refers to 5 to 10 membered heterocyclic rings containing one or more oxygen, nitrogen, and sulfur forming such groups as, for example, pyridine, thiophene, furan, pyrazoline, pyrimidine, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-  
20 pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 3-pyrazinyl, 2-quinolyl, 3-quinolyl, 1-isoquinolyl, 3-isoquinolyl, 4-isoquinolyl, 2-quinazolinyl, 4-quinazolinyl, 2-quinoxaliny, 1-phthalazinyl, 4-oxo-2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 5-pyrazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 4-oxo-2-oxazolyl, 5-oxazolyl, 4,5-dihydrooxazole,  
25 1,2,3-oxathiole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,2,5-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-isothiazole, 4-isothiazole, 5-isothiazole, 2-indolyl, 3-indolyl, 3-indazolyl, 2-benzoxazolyl, 2-benzothiazolyl, 2-benzimidazolyl, 2-benzofuranyl, 3-benzofuranyl, benzoisothiazole, benzisoxazole, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 3-isopyrrolyl, 4-isopyrrolyl, 5-isopyrrolyl,  
30 1,2,3-oxathiazole-1-oxide, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 3-oxo-1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-oxo-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 5-oxazolyl, 1-pyrrolyl, 1-pyrazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1-tetrazolyl, 1-indolyl, 1-indazolyl, 2-isoindolyl, 7-oxo-2-isoindolyl, 1-  
35 purinyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl and 5-isothiazolyl, 1,3,4-oxadiazole, 4-oxo-2-thiazolinyl, or 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, thiazoledione, 1,2,3,4-thiatriazole, 1,2,4-

dithiazolone. Each of these moieties may be substituted as appropriate.

The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts useful for administering the compounds of this invention and include hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulfate, phosphate, acetate, propionate, lactate, mesylate, maleate, malate, succinate, tartrate, citrate, 2-hydroxyethyl sulfonate, fumarate and the like. These salts may be in hydrated form.

In the structural representation of Formula ( I ) the dotted line in the heterocyclic ring means that this bond can be either single or double. In the case where the dotted line is a double bond, the R<sub>2</sub> group will not be present.

10 In a preferred embodiment of the N-phenyloxazolidinone compounds of the present invention, the X group is preferably NR<sub>1</sub>, SO<sub>2</sub>, or oxygen.

The R<sub>1</sub> substituent on the nitrogen atom can be introduced by synthetic methods known to those skilled in the art from commercially available reagents.

The preferred R<sub>1</sub> substituent is H, fluoroethyl, cyanomethyl, methyl sulfonyl, formyl, hydroxyacetyl, acetyl, methoxyacetyl, benzyloxyacetyl, acetoxyacetyl, dichloroacetyl, methoxy carbonyl, tert-butoxy carbonyl, benzyloxy carbonyl, 3-hydroxypropionyl, 3-methoxypropionyl, 4-oxopentanoyl, 2-indolecarbonyl, 5-isoxazole carbonyl, 5-nitro-2-thiazolyl, 4-oxo-2-thiazolanyl, or 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl. The most preferred R<sub>1</sub> substituent is formyl, methoxy carbonyl, or hydroxyacetyl.

20 Where heterocyclic rings are the saturated derivatives, the preferred R<sub>2</sub> substituent is hydrogen, fluoro, or methyl.

The preferred R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> substituents are independently hydrogen or fluoro.

The preferred R<sub>5</sub> substituent is methyl.

The most preferred compounds in this series would be prepared as the optically pure enantiomers having the (S)-configuration according to the Cahn-Ingold-Prelog notation at C5 of the oxazolidinone ring. Optically pure material could be prepared by one of a number of asymmetric syntheses. For example, treatment of intermediate compound 12 in CHART B with an appropriate base, followed by addition of (R)-glycidyl butyrate would afford the corresponding oxazolidinone in optically pure form with the requisite (S)- configuration at the 5-position of the oxazolidinone ring. Although the (S)-enantiomer of this series of compounds is preferred since it is pharmacologically active as an antibacterial agent, the racemic modification is also useful in the same manner as the pure (S)-enantiomer; the difference being that twice as much racemic material is required to elicit the same antibacterial effect.

35 CHART A illustrates methods for preparing compounds of Formula ( I )

having a heterocycle containing nitrogen. As shown in CHART A, the key intermediate 1 can be used to make derivatives by reactions known to those skilled in the art. For example, acylation affords 2 and 3, the subsequent deprotection of 2 provides 2', alkylation affords 5 (the substituents including hydroxy, nitro, halo, aryl, and sulfonyl; structure 5 also encompasses products having a heteroatomic nucleus), sulfonylation affords 6, and alkoxyacylation affords 4.

A method for preparing compounds of intermediate 1 having a 4-membered heterocycle containing nitrogen in highly enantiomerically enriched form is depicted in CHART B. The first step involves treatment of structure 7 with ethyl  
10 cyanoacetate in the presence of an appropriate base, such as sodium hydride or potassium carbonate, at a temperature in the range of -10°C to 100°C. The subsequent alkylation using alkyl halides or tosylates affords nitrile derivative 8. The nitrile derivative 8 is then reduced by catalytic hydrogenation in the presence of an appropriate catalyst, such as palladium on carbon, W-2 Raney nickel or platinum  
15 on sulfide carbon, in an appropriate solvent, such as ethyl acetate, THF, methanol or combinations thereof, to give amino-aniline 9, which upon treatment with an appropriate base, preferably methyl or ethyl Grignard, affords the lactam 10. Reduction of 10 by using an appropriate reducing agent, such as LAH or borane, gives the azetidine 11, which reacted with benzyl chloroformate, at a temperature in  
20 the range of -10°C to 10°C, affords the corresponding benzyl carbamate derivatives 12. The treatment of 12 with n-butyllithium in an appropriate solvent such as THF, at a temperature in the range of -78°C to -40°C, followed by addition of commercially available (R)-glycidyl butyrate dropwise would afford the corresponding oxazolidinone 13 in enantiomerically enriched form at the 5-position  
25 of the oxazolidinone ring. As shown in CHART B, compound 13 can be converted to the corresponding alkyl or aryl sulfonate 14 by treatment with alkyl or aryl sulfonyl chloride in the presence of triethylamine or pyridine (wherein R' is C<sub>1-4</sub> alkyl or (un)substituted phenyl). The resultant sulfonate 14 is then treated with an alkali metal azide such as sodium or potassium azide, in an aprotic dipolar solvent such as  
30 DMF or N-methylpyrrolidinone (NMP), with an optional catalyst such as 18-crown-6, at a temperature in the range of 50°C to 90°C to afford azide derivatives. The azide derivatives can be reduced to the corresponding amine 15 by hydrogenation in the presence of a palladium, platinum or nickel catalyst, in an appropriate solvent such as ethyl acetate, THF, or methanol. Alternatively, amine 15 can be prepared by  
35 treating 14 with an appropriate solvent such as methanol and/or THF which is

saturated with ammonia and heating the mixture to 100°C in a sealed tube. The reaction occurs over hours, e.g., 40 - 70 hours. Amine 15 is then acylated with an acid chloride or anhydride in the presence of a base such as pyridine or triethylamine at temperatures ranging from -40°C to 40°C to provide the N-acyl oxazolidinone 16. Finally, catalytic hydrogenation of 16 in the presence of a noble metal catalyst, such as palladium on carbon or palladium hydroxide on carbon affords the azetidine 17. The azetidine 17 can be used to prepare derivative compounds demonstrated in CHART A.

The following compounds of Formula ( I ) having a 4-membered heterocycle containing nitrogen, for example, are prepared directly by the methods described in CHART A and CHART B:

- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(carbobenzyloxy)-(3-methyl)-3-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[3-methyl-3-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(carboxymethyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(methoxyacetyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(formyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(dichloroacetyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(3-methoxypropionyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(3-hydroxypropionyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(4-oxopentanoyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(acetyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(2-fluoroethyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(cyanomethyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(5-nitro-2-thiazolyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-

oxo-5-oxazolidinyl)methyl]-acetamide;

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(methanesulfonyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-

oxo-5-oxazolidinyl)methyl]-acetamide;

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(benzyloxyacetyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-

5 oxo-5-oxazolidinyl)methyl]-acetamide;

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(hydroxyacetyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-

5-oxazolidinyl)methyl]-acetamide.

A second method for preparing compounds of intermediate 1 having a 4-membered heterocycle containing nitrogen, wherein R<sub>2</sub> is H, in highly  
 10 enantiomerically enriched form is depicted in CHART C. The first step involves reaction of structure 18 with a protected aniline 19 in the presence of an appropriate base, such as *sec*-butyllithium, in an appropriate solvent, such as THF, at a temperature range of -40°C to -78°C to afford compounds 20. Reaction of 20 with  
 15 to 100°C to give compound 22. Treatment of 22 with excess triethylsilane and trifluoroacetic acid in a suitable solvent such as methylene chloride, at a temperature range of 10°C to 40°C gives compound 23. The remaining synthetic steps which lead to structure 17 are similar to the procedures outlined in CHART B.

The following compounds of Formula ( I ) having a 4-membered heterocycle  
 20 containing nitrogen, for example, are prepared directly by the methods described in CHART A and CHART C:

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(carbobenzyloxy)-3-azetidiny]]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[3-azetidiny]]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(carboxymethyl)-3-azetidiny]]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(formyl)-3-azetidiny]]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide.

30 CHART D depicts a method for preparing compounds of intermediate 1 having a 5-membered heterocycle containing nitrogen. As shown in CHART D, the first step involves the coupling of vinyltributyltin 24 (commercially available) and compound 25. The compound 25 can be prepared according to the procedures described in PCT/US92/08267 and PCT/US93/09589. The coupling occurs in the  
 35 presence of palladium catalyst to afford compound 26. The reaction is carried out at

a high temperature for several hours, e.g., reflux for 5-8 hours. The compound **26** is then treated with a solution of N-benzyl-N-(methoxymethyl)trimethylsilylmethylamine (prepared according to the literature from commercially available material) and trifluoroacetic acid in an appropriate solvent to provide **27**. The  
5 reaction occurs over several hours, e.g., 8-17 hours. The N-benzyl group of **27** is then removed by catalytic hydrogenation in the presence of a noble metal catalyst, such as palladium on carbon or palladium hydroxide on carbon to afford **28**. The compound **28** can be used to prepare the derivative compounds demonstrated in CHART A. Following a similar procedure and making non-critical variations but  
10 substituting different vinyl tributylstannyl derivatives for structure **24**, a variety of other heterocyclic derivatives of compound **26** can be obtained as illustrated in EXAMPLE 80.

Alternatively, another method for preparing compounds of intermediate **1** having a 5-membered heterocycle containing nitrogen is depicted in CHART E. As  
15 shown in CHART E, nucleophilic aromatic substitution of **7** with dimethylmalonate (commercial available) affords the adduct **29**. The reaction occurs in an appropriate solvent such as THF, at a temperature in the range of -100°C to 60°C. The compound **29** is readily alkylated by a reaction known to those skilled in the art to provide nitrile **30**. Catalytic reduction of **30** in the presence of a palladium,  
20 platinum or nickel catalyst, in an appropriate solvent such as methanol converts both nitro and nitrile to amines with concomittant intramolecular cyclization to afford the lactam **31**. The lactam **31** is then decarboxylated to provide **32**, which upon reduction with an appropriate reducing agent such as lithium aluminum hydride or borane, in an appropriate solvent such as THF or ether, affords  
25 compound **33**. The remaining synthetic steps which lead to structure **34** are similar to the procedures outlined in CHART B.

The following compounds of Formula ( I ) having a 5-membered heterocycle containing nitrogen, for example, are prepared directly by the methods described in CHART A, CHART D and CHART E:

30 (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(hydroxyacetyl)-3-pyrrolidinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(formyl)-3-pyrrolidinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;

35 (S)-3-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2 fluorophenyl]-1-pyrrolidinecarboxylic acid methyl ester.

Following the general procedure depicted in CHART D for the preparation of compound 26 and making non-critical variations but substituting 6-(tributylstannyl)-3,4-dihydro-2H-dihydropyran for structure 24, the following compound is prepared:

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide.

A method for preparing compounds of formula ( I ) having a 5-membered heterocycle containing a sulfur atom, oxygen atom, sulfone group or sulfoxide group in highly enantiomerically enriched form wherein R<sub>3</sub> or R<sub>4</sub> is halo is depicted in CHART F. As shown in CHART F, structure 35 (wherein X is O or S ) is reacted with a protected aniline 19 in the presence of an appropriate base, such as *sec*-butyllithium, in an appropriate solvent, such as THF, at a temperature range of -40°C to -78°C to afford compounds 36. Reaction of 36 with benzyl chloroformate at 0°C to 25°C gives compound 37. The subsequent elimination reaction known to those skilled in the art affords regioisomers 38 and 39 as a mixture. Following the general procedure outlined in CHART B provides compounds 40 and 41 as a mixture. In the case where X is S, the sulfur group can be oxidized by an appropriate oxidizer such as N-methylmorpholine N-oxide and osmium tetroxide in an appropriate solvent such as mixtures of water and acetone, or by NaIO<sub>4</sub> in an appropriate solvent such as mixtures of water and methanol, to provide the corresponding sulfones and sulfoxides, respectively. When it is desirable, the double bond in the heterocycle ring may be reduced by catalytic hydrogenation in the presence of an appropriate catalyst and a suitable solvent. Furthermore, in the case where X is O, SO, or SO<sub>2</sub>, the regioisomeric mixture of 40 and 41 can be separated by chromatography as illustrated in EXAMPLEs 68 and 69.

The following compounds of Formula ( I ) having a 5-membered heterocycle containing a sulfur atom, oxygen atom, sulfone group or sulfoxide group, for example, are prepared directly by the method of CHART F:

(S)-(-)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(dihydrothien-3-yl)-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;

(5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(2,5-dihydro-1-oxido-3-thienyl)-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;

(5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(4,5-dihydro-1-oxido-3-thienyl)-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(2,5-dihydro-1,1-dioxido-3-thienyl)-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(4,5-dihydro-1,1-dioxido-3-thienyl)-phenyl]-2-oxo-5-



oxazolidinyl)methyl]acetamide.

A method for preparing compounds having a 6-membered heterocycle containing a nitrogen atom, sulfur atom, oxygen atom, sulfone group or sulfoxide group wherein  $R_3$  and  $R_4$  are hydrogen is depicted in CHART G. As shown in  
5 CHART G, the first step involves the condensation of structures 42 and 43 (wherein X is O, S, or N) to afford compound 44. In the case where X is a nitrogen atom, the amino group should be protected with an appropriate protecting group such as carbobenzyloxy (CBz). The protecting group is optionally removed after the synthesis to give compounds 46 or 47 (wherein X is NH), which can be used to  
10 prepare the derivative compounds demonstrated in CHART A. The reaction of 42 with 43 occurs in an appropriate solvent such as THF, at an appropriate temperature such as  $-78^{\circ}\text{C}$  to  $-40^{\circ}\text{C}$ , in the presence of a lithium base such as n-butyllithium. The subsequent elimination reaction known to those skilled in the art provides compound 45. The remaining synthetic steps which lead to the compound  
15 46 are similar to the procedures outlined in CHART B. When it is desirable, the double bond in the heterocyclic ring may be reduced to give 47 by catalytic hydrogenation; and when X is a sulfur atom, the sulfur group can be oxidized to afford the corresponding sulfones and sulfoxides as described above for CHART F.

CHART H depicts a method for preparing compounds having a 6-membered  
20 heterocycle wherein substituents  $R_3$  and/or  $R_4$  are halo. As shown in CHART H, structure 48 (X is O, S, or NR wherein R is an appropriate protecting group) is reacted with a protected aniline 19 in the presence of an appropriate base, such as sec-butyllithium in an appropriate solvent such as THF at a temperature in the range of  $-40^{\circ}\text{C}$  to  $-78^{\circ}\text{C}$ , followed by the addition of zinc chloride and an appropriate  
25 catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium with further reaction at reflux to afford compound 49. Optionally, in the case where X is nitrogen, structure 49 can be reduced to the saturated derivatives at this point and carried on, or structure 49 can be acylated by the reaction known to those skilled in the art to provide structure 50. The remaining synthetic steps which lead to compound 51 are  
30 similar to the procedures outlined in CHART B. In the case where X is a sulfur atom, the sulfur group of structure 51 can be oxidized to afford the corresponding sulfones and sulfoxides as described above. In addition, where X is O, NR, or  $\text{SO}_2$ , structure 51 may be reduced to saturated derivatives by catalytic hydrogenation in the presence of an appropriate catalyst and a suitable solvent to provide the  
35 saturated derivative 52. As stated above, in the case where X is a nitrogen atom,

the amino group is protected during the preparation with an appropriate protecting group. In this case, the preferred protecting group is 1,1-dimethylethyl carbamate (BOC). The protecting group is removed after the synthesis, and the resultant compound can be used to prepare the derivative compounds demonstrated in CHART A.

5 The following compounds of Formula ( I ) having a 6-membered heterocycle containing a nitrogen atom, sulfur atom, oxygen atom, sulfone group or sulfoxide group, for example, are prepared directly by the methods of CHART A, CHART G, and CHART H:

- (S)-(-)-4-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-3,6-dihydro-  
10 1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester;  
(S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-(4-piperidinyl)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;  
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(Benzyloxy)acetyl]-4-piperidinyl]phenyl]-2-oxo-5-  
oxazolidinyl]methyl]acetamide;  
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-4-piperidinyl]phenyl]-2-oxo-5-  
15 oxazolidinyl]methyl]acetamide;  
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(Benzyloxy)acetyl]-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-  
oxazolidinyl]methyl]acetamide;  
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-  
oxazolidinyl]methyl]acetamide;  
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(Benzyloxy)acetyl]-4-piperidinyl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxo-  
20 5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;  
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-4-piperidinyl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxo-5-  
oxazolidinyl]methyl]acetamide;  
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Indole-2-carbonyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-  
25 oxazolidinyl]methyl]acetamide;  
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Isoxazole-5-carbonyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-  
oxazolidinyl]methyl]acetamide;  
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Methylsulfonyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-  
oxazolidinyl]methyl]acetamide;  
(S)-(-)-4-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-  
30 piperidinecarboxylic acid methyl ester;  
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Cyanomethyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-  
oxazolidinyl]methyl]acetamide;  
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(2-Fluoroethyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-  
35 oxazolidinyl]methyl]acetamide;  
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Formyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-

- oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-4-[4-[5-[[2,2-Dichloroacetyl]amino]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester;  
 (S)-(-)-2,2-Dichloro-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-(4-piperidinyl)phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 5 (S)-(-)-2,2-Dichloro-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-[1-(acetoxycetyl)]-4-piperidinyl]phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-2,2-Dichloro-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-[1-(hydroxyacetyl)-4-piperidinyl]phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 10 (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxycetyl)]-4-piperidinyl]phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[Tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 15 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide S,S-dioxide;  
 20 (S)-(-)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide S,S-dioxide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[Tetrahydro-2H-pyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 25 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide S,S-dioxide;  
 30 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide S-oxide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide S-oxide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(Tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide S,S-dioxide;  
 35 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-Oxo-2-thiazolinyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-

oxazolidinyl)methyl]acetamide;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide.

CHART I depicts a method for preparing compounds of intermediate 1 which  
 5 have a partially saturated 6-membered heterocycle containing nitrogen in highly enantiomerically enriched form. As shown in CHART I, the first step involves the coupling of structure 53 and structure 54 to provide compounds 55 and 56. The triflate group of structure 53 may be at either side of the double bond, wherein both are readily prepared from the corresponding commercially available ketones. The  
 10 structure 54 may be prepared according to the procedures described in PCT/US92/08267 and PCT/US93/09589. The reaction occurs over a few days, e.g. 1-5 days in the presence of an appropriate catalyst such as tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0). The amino protecting group of 55 is removed by treatment with iodotrimethylsilane and that of 56 is removed by  
 15 treatment with either trifluoroacetic acid or iodotrimethylsilane to give the corresponding compounds 57 and 58. Compounds 57 and 58 can be used to prepare the derivative compounds demonstrated in CHART A.

Following the general procedure as described above, and making non-critical variations but substituting 7- or 8-membered rings for the 6-membered ring of  
 20 structure 53, compounds that have a 7- or 8-membered heterocycle containing nitrogen in highly enantiomerically enriched form can be prepared. Their preparations are illustrated in further detail in EXAMPLEs 75 to 79.

The following compounds of Formula ( I ) for example, are prepared directly by the methods of CHART A and CHART I:

25 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-Oxo-2-thiazolinyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;

30 (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;

(S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-(acetoxyl)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;

35 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;

- (S)-(-)-4-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid methyl ester;
- (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 5 (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-[1-[(acetoxy)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 10 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-4-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid methyl ester;
- (S)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 15 (S)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 20 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 25 (5S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)hexahydro-1H-azepin-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide.

A second method for preparing compounds of intermediate **1** which have a partially saturated 6-membered heterocycle containing nitrogen in highly enantiomerically enriched form is depicted in CHART J. As shown in CHART J, structure **59** is reacted with a protected aniline **19** to afford structure **60**. The subsequent acylation reaction provides structure **61** which is treated with an appropriate acid to give a mixture of **62** and **63**. The regioisomers can be separated by chromatography as described in EXAMPLES 72 and 73 and carried on. The protecting groups then are removed by treatment with iodotrimethylsilane to give the desired compounds **64** and **57**, which can be used to prepare the derivative compounds demonstrated in CHART A. Use of the 4-keto isomer of structure **59**

30  
35

provides an alternate route to the 4-isomer, structure 58. Alternatively, the hydroxy group of structure 61 or its 4-isomer may be replaced by a fluoro atom using an appropriate agent such as diethylaminosulfur trifluoride in an appropriate solvent such as methylene chloride. The elimination step shown for structure 61 is not  
5 conducted in this situation. This replacement reaction is further detailed in  
EXAMPLE 74.

The following compounds of Formula ( I ) for example, are prepared directly by the methods of CHART A and CHART J.

(S)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-3,4-dihydro-2H-pyridin-5-  
10 yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-3,4-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-  
fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-Formyl-4-fluoro-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-  
oxazolidinyl]methyl]acetamide.

15 These compounds are useful for treatment of microbial infections in humans and other warm blooded animals, under both parenteral and oral administration.

The pharmaceutical compositions of this invention may be prepared by combining the compounds of Formula ( I ) of this invention with a solid or liquid pharmaceutically acceptable carrier and, optionally, with pharmaceutically  
20 acceptable adjuvants and excipients employing standard and conventional techniques. Solid form compositions include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. A solid carrier can be at least one substance which may also function as a diluent, flavoring agent, solubilizer, lubricant, suspending agent, binder, tablet disintegrating agent, and encapsulating agent.  
25 Inert solid carriers include magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, cellulosic materials, low melting wax, cocoa butter, and the like. Liquid form compositions include solutions, suspensions and emulsions. For example, there may be provided solutions of the compounds of this invention dissolved in water and water-propylene glycol and water-polyethylene  
30 glycol systems, optionally containing suitable conventional coloring agents, flavoring agents, stabilizers and thickening agents.

Preferably, the pharmaceutical composition is provided employing conventional techniques in unit dosage form containing effective or appropriate amounts of the active component, that is, the compound of Formula ( I ) according to  
35 this invention.

The quantity of active component, that is the compound of Formula ( I )

according to this invention, in the pharmaceutical composition and unit dosage form thereof may be varied or adjusted widely depending upon the particular application, the potency of the particular compound, the desired concentration. Generally, the quantity of active component will range between 0.5% to 90% by weight of the  
5 composition.

In therapeutic use for treating, or combatting, bacterial infections in warm-blooded animals, the compounds or pharmaceutical compositions thereof will be administered orally and/or parenterally at a dosage to obtain and maintain a concentration, that is, an amount, or blood-level of active component in the animal  
10 undergoing treatment which will be antibacterially effective. Generally, such antibacterially effective amount of dosage of active component will be in the range of about 0.1 to about 100, more preferably about 3.0 to about 50 mg/kg of body weight/day. It is to be understood that the dosages may vary depending upon the requirements of the patient, the severity of the bacterial infection being treated, and  
15 the particular compound being used. Also, it is to be understood that the initial dosage administered may be increased beyond the above upper level in order to rapidly achieve the desired blood-level or the initial dosage may be smaller than the optimum and the daily dosage may be progressively increased during the course of treatment depending on the particular situation. If desired, the daily dose may also  
20 be divided into multiple doses for administration, e.g., 2-4 four times per day.

The compounds of Formula ( I ) according to this invention are administered parenterally, i.e., by injection, for example, by intravenous injection or by other parenteral routes of administration. Pharmaceutical compositions for parenteral administration will generally contain a pharmaceutically acceptable amount of the  
25 compound according to Formula ( I ) or a soluble salt (acid addition salt or base salt) dissolved in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as, for example, water-for-injection and a buffer to provide a suitably buffered isotonic solution, for example, having a pH of about 3.5-6. Suitable buffering agents include, for example, trisodium orthophosphate, sodium bicarbonate, sodium citrate, N-methylglucamine,  
30 L(+)-lysine and L(+)-arginine to name but a few representative buffering agents. The compound according to Formula ( I ) generally will be dissolved in the carrier in an amount sufficient to provide a pharmaceutically acceptable injectable concentration in the range of about 1 mg/mL to about 400 mg/mL of solution. The resulting liquid pharmaceutical composition will be administered so as to obtain the  
35 above-mentioned antibacterially effective amount of dosage. The compounds of Formula ( I ) according to this invention are advantageously administered orally in

solid and liquid dosage forms.

Antimicrobial activity was tested *in vivo* using the Murine Assay procedure. Groups of female mice (six mice of 18-20 grams each) were injected intraperitoneally with bacteria which were thawed just prior to use and suspended in brain heart  
 5 infusion with 4% brewers yeast (*Staphylococcus aureus*) or brain heart infusion (Streptococcus species). Antibiotic treatment at six dose levels per drug was administered one hour and five hours after infection by either oral intubation or subcutaneous routes. Survival was observed daily for six days. ED<sub>50</sub> values based on mortality ratios were calculated using probit analysis. The subject compounds  
 10 are compared against well-known antimicrobials vancomycin and U-100592 as controls. See "Upjohn Oxazolidinone Antibacterial Agent", posters presented at the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. The data are shown in Table 1 and Table 2.

15

TABLE 1

5

10

EXAMPLE No.	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	Vancomycin ED <sub>50</sub> (mg/kg)
3	5.00	3.00
4	>20.00	3.10
5	3.60	1.30
6	>20.00	5.00
10	20.00	2.00
11	>20.00	2.90
12	20.00	2.00
13	>10.00	1.50
16	17.00	3.60
19	6.80	1.80
21	>20.00	1.80
22	2.30	2.40
23	>20.00	1.60



	24	>20.00	1.90
	28	15.30	1.90
	29	5.00	1.90
	33	10.60	1.60
5	34	6.30	1.60
	37	8.70	1.80
	39	3.00	1.80
	40	1.00	1.80
	44	5.00	0.90
10	47	7.10	1.90

TABLE 2

	EXAMPLE No.	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	U-100.592 ED <sub>50</sub> (mg/kg)
15	45	2.80	2.10
	46	7.90	2.30
	48	17.50	2.10
	49	2.40	2.10
	50	2.20	2.90
20	51	2.80	5.20
	52	4.00	2.30
	53	>20.00	2.30
	54	6.60	2.90
	55	2.30	2.50
25	56	4.40	2.70

	57	6.20	2.70
	59	4.2	4.40
	60	3.1	4.40
	61	6.10	2.70
5	62	12.0	2.40
	63	4.90	4.60
	64	4.60	2.90
	67	13.3	6.0
	68(a)	3.50	3.50
10	69(a)	10.0	7.80
	71	13.4	4.40
	74	10.3	4.40
	76	>20	3.50
	78	6.0	3.20
15	83	7.50	4.10
	84	6.50	4.10

In order to more fully illustrate the nature of the invention and the manner of practicing the same, the following experimental examples are presented.

20 **EXAMPLE 1** (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(carbobenzyloxy)-(3-methyl)-3-azetidinyll-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

**Step 1:** Ethyl 1-cyano-1-(4-nitro-2-fluorophenyl)propionate

A flame-dried 3-neck 1-L round bottom flask equipped with a magnetic spinbar and addition funnel was charged with 6.40 g sodium hydride (0.160 mol, 60% oil dispersion) followed by washing with pentane (3 x 40 mL) and drying under house vacuum. The hydride was suspended in 100 mL tetrahydrofuran, cooled to 0°C, and treated with a solution of ethyl cyanoacetate (8.6 mL, 0.080 mol) in 150 mL THF over 15 minutes with gas evolution. The resulting milky solution of enolate was stirred five minutes then treated with a solution of 3,4-difluoronitrobenzene (I)

(8.8 mL, 0.080 mol) in 150 mL THF with immediate orange coloration. The cooling bath was removed and the reaction mixture was warmed to 50°C for 18 hours. The now red suspension was cooled to room temperature and successively treated with 100 g iodomethane (0.72 mol), 33 g potassium carbonate (0.24 mol), and 100 mL acetone. The visually unchanged solution was warmed to 60°C for an additional 16 hours. The now tan suspension was cooled to room temperature, filtered through a pad of CELITE, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was diluted with 500 mL water and extracted twice with ethyl acetate (500 mL). The combined organics were washed once with brine (300 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give 21.39 g of a brown oil. This crude material was purified by LC on 850 g (230-400) silica gel eluting with 20% ethyl acetate/hexanes to afford 18.14 g (100%) of the title compound as a yellow oil that spontaneously crystallized. mp 56.0-57.0°C; R<sub>f</sub> 0.34 (20% ethyl acetate/hexanes); IR (neat) 1752, 1534, 1423, 1355, 1248, 1239, 1213, 1099, 811, 741 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (m, 1H, aromatic), 8.03 (dd, 1H, J=2.3 Hz, J=10.4 Hz, aromatic), 7.80 (dd, 1H, J=7.6 Hz, J=8.6 Hz, aromatic), 4.33 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (t, 3H, J=7.2 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). HRMS Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>1</sub> + H<sub>1</sub>: 267.0781. Found: 267.0799.

Step 2: Ethyl 1-aminomethyl-1-(4-amino-2-fluorophenyl)propionate

A solution of ethyl 1-cyano-1-(4-nitro-2-fluorophenyl)propionate (17.9 g, 67.3 mmol) in absolute ethanol (500 mL) was treated with Raney-Nickel (30.9 g of a 50% slurry in water) and subjected to hydrogenation in a Parr apparatus for 17 hours (25-30 psi H<sub>2</sub>, room temperature). The reaction mixture was then filtered through Celite (repeated EtOH washings) and concentrated *in vacuo* (heat gun, Hi-vac) to give the title compound as a golden syrup (15.6 g, 97%). This material could be purified by chromatography on silica gel using 15% methanol/ethyl acetate but was typically carried on to the next step without further purification: R<sub>f</sub> 0.32 (15% MeOH/EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.00 (t, J=8.5, 1H, aromatic), 6.45 (dd, J=8.2, 2.3, 1H, aromatic), 6.36 (dd, J=13.1, 2.4, aromatic), 4.18 (q, J=7.0, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.06 (dd, J=18.2, 13.8, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1.52 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.21 (t, J=7.1, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); IR (liquid) 1722, 1634, 1513, 1445, 1305, 1283, 1243, 1172, 1132, 845 cm<sup>-1</sup>; HRMS: Calcd (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>F<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 240.1274; Found 240.1293.

Step 3: 3-Methyl-3-(4-amino-2-fluorophenyl)-azetidinone

A solution of ethyl 1-aminomethyl-1-(4-amino-2-fluorophenyl)propionate (2.1 g, 8.7 mmol) in THF (50 mL) was added slowly via syringe to a cold (0°C) solution of methyl magnesium bromide (15 mL of a 3 M solution in ether, 45 mmol, diluted

with 100 mL THF). When addition was complete, the syringe was rinsed with additional THF (2 x 12 mL). The cooling bath was removed and the beige solution was allowed to stir at room temperature for three hours, at which point it was poured into saturated ammonium chloride (aq, ca. 500 mL) and volatiles were removed in vacuo. The resulting aqueous phase was extracted three times with *t*-butyl methyl ether and the combined organics were washed once with water, once with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give 1.4 g of a yellow syrup. Extraction of the aqueous phase with ethyl acetate provided an additional 190 mg crude product. The crude products thus obtained were combined and chromatographed on silica gel using 50% ethyl acetate/hexane to give the title compound (1.0 g, 60%) as a pale yellow solid, mp 125-127 °C: R<sub>f</sub> 0.21 (50% EtOAc/hexane); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (t, J=8.3, 1H, aromatic), 6.43-6.35 (m, 2H, aromatics), 5.77 (br s, 1H, NH), 3.75 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.54 (dd, J=5.5, 2.4, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.45 (d, J=5.5, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); IR (mull) 3439, 3342, 3236, 1738, 1635, 1516, 1441, 1210, 1146, 631 cm<sup>-1</sup>; Anal. calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>F<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; C, 61.84, H, 5.71, N, 14.43. Found: C, 62.13, H, 5.81, N, 14.36.

Step 4: 3-(4-Amino-2-fluorophenyl)-3-methylazetidide

A flame-dried 3-neck 2-L round bottom flask equipped with mechanical stirrer, reflux condenser, and addition funnel was charged with 300 mL tetrahydrofuran and 350 mL 1M lithium aluminumhydride (0.35 mol) followed by cooling to 0°C. This solution was treated with a solution of 9.85 g 3-Methyl-3-(4-amino-2-fluorophenyl)-2-azetidione (0.051 mol) in 210 mL THF with gas evolution and a yellow coloration. The cooling bath was removed and the reaction was heated to reflux with the rapid formation of a white precipitate. After 20 hours, the visually unchanged reaction mixture was cooled to room temperature and quenched by the successive addition of 13 mL water, 12 mL 5M sodium hydroxide, and 47 mL water. The resulting thick gelatinous suspension was diluted with one L ethyl acetate, filtered through a pad of CELITE, concentrated, and high vacuum dried to afford 9.82 g of the title compound as a light orange syrup. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.78 (t, 1H, J=8.5 Hz, aromatic), 6.37 (m, 2H, aromatic), 4.06 (d, 2H, J=8.2 Hz, N-CH<sub>2a</sub>s), 3.81 (bs, 3H, NHs), 3.58 (d, 2H, J=8.2 Hz, N-CH<sub>2b</sub>s), 1.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Step 5: N-Carbobenzyloxy-3-(N-carbobenzyloxy-3-fluoroanilin-4-yl)-3-methylazetidide

A 500 mL round bottom flask equipped with a magnetic spinbar and addition funnel was charged with 85 mL water, 38.4 g sodium bicarbonate (0.46

mol) and a solution of 9.82 g 3-(4-amino-2-fluorophenyl)-3-methylazetidide (0.051 mol theory) in 165 mL acetone. The resulting orange suspension was cooled to 0°C and treated with 43 mL benzylchloroformate (0.30 mol) with gas evolution and the reaction turning a light yellow color. The cooling bath was removed and the

5 reaction mixture was stirred at room temperature for 65 hours. TLC indicates incomplete consumption of the starting aminoaniline and an additional 12.8 g sodium bicarbonate (0.15 mol) and 14 mL benzylchloroformate (0.10 mol) was added with additional gas evolution. After two hours, the reaction mixture was diluted with 350 mL saturated sodium bicarbonate and extracted three times with ethyl

10 acetate (300 mL). The combined organics were washed once with water (200 mL), once with brine (200 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give 29.86 g of a light yellow oil. This crude material was purified by LC on 850 g (230-400) silica gel eluting with 25% ethyl acetate/hexanes to afford 11.67 g (51%) of the title compound as a light yellow solid. R<sub>f</sub> 0.18 (25% ethyl acetate/hexanes); IR

15 (neat) 1735, 1707, 1693, 1600, 1534, 1455, 1424, 1414, 1221, 1081 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (m, 11H, aromatic), 6.96 (m, 3H, aromatic & NH), 5.19 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.09 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.30 (d, 2H, J=8.2 Hz, N-CH<sub>2a</sub>s), 4.00 (d, 2H, J=8.4 Hz, N-CH<sub>2b</sub>s), 1.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 160.4 (d, J<sub>CF</sub>=245 Hz), 156.6, 153.0, 138.1 (d, J<sub>CF</sub>=11 Hz), 136.5, 135.7, 128.6, 128.4, 128.2,

20 127.9, 127.8, 127.5, 127.0, 126.9, 113.9, 106.6 (d, J<sub>CF</sub>=27 Hz), 67.1, 66.6, 60.8, 60.2, 36.1, 28.2; Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>1</sub>: C, 69.63; H, 5.62; N, 6.25. Found: C, 69.37; H, 5.69; N, 5.87.

Step 6: (R)-(-)-N-Carbobenzyloxy-3-methyl-3-[2-fluoro-4-[5-hydroxymethyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]azetidide

25 A 500 mL round bottom flask containing 11.48 g N-carbobenzyloxy-3-(N-carbobenzyloxy-3-fluoroanilin-4-yl)-3-methylazetidide (25.6 mmol) was equipped with a magnetic spinbar, charged with 100 mL tetrahydrofuran (freshly distilled), and cooled to -78°C. This light yellow homogenous solution was treated with 16.6 mL n-butyllithium (26.6 mmol) with a slight darkening in color. The carbamate ion

30 was stirred 30 minutes at this reduced temperature followed by treatment with 3.8 mL R-glycidylbutyrate (26.6 mmol) with no observable change. The cooling bath was removed and the reaction was warmed to room temperature for 16 hours. The now orange opaque solution was diluted with 200 mL saturated ammonium chloride and extracted twice with ethyl acetate (250 mL). The combined organics

35 were washed once with saturated sodium bicarbonate (200 mL), once with brine (300 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give 15.72 g of the title

compound as an orange oil. This crude material was purified by LC on 530 g (230-400) silica gel eluting with 80% ethyl acetate/hexanes to afford 6.79 g (64%) of a light yellow amorphous solid.  $R_f$  0.28 (80% ethyl acetate/hexanes);  $[\alpha]_D^{-35}$  (c 0.8967, methanol); IR (neat) 1754, 1708, 1516, 1454, 1429, 1415, 1358, 1228, 1194, 1076  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $J=13.0$  Hz, aromatic), 7.33 (m, 5H, aromatic), 7.19 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $J=8.5$  Hz, aromatic), 7.03 (t, 1H,  $J=8.7$  Hz, aromatic), 5.09 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ ), 4.73 (m, 1H, methine), 4.30 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz, Ph-C- $\text{CH}_2$ <sub>a</sub>s), 3.97 (m, 5H, Ph-C- $\text{CH}_2$ <sub>b</sub>s, Ph-N- $\text{CH}_2$ s, HO- $\text{CH}_2$ <sub>a</sub>), 3.73 (m, 1H, HO- $\text{CH}_2$ <sub>b</sub>), 2.80 (t, 1H,  $J=6.3$  Hz, HO), 1.60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 160.2 (d,  $J_{\text{CF}}=246$  Hz), 156.5, 154.2, 138.0 (d,  $J_{\text{CF}}=11$  Hz), 136.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 126.9 (d,  $J_{\text{CF}}=7$  Hz), 113.1 (d,  $J_{\text{CF}}=3$  Hz), 106.2 ( $J_{\text{CF}}=27$  Hz), 72.6, 66.5, 62.4, 60.1, 46.0, 35.9, 28.0; Melt solvate = 3.8% ethyl acetate; Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_1$  plus 3.8% ethyl acetate: C, 63.41; H, 5.73; N, 6.50. Found: C, 63.15; H, 5.52; N, 6.58. HRMS Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_1$ : 415.1169. Found: 415.1674.

Step 7: (R)-(-)-N-Carbobenzyloxy-3-methyl-3-[2-fluoro-4-[5-hydroxymethyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]azetidine methone sulfuride ester

A 500 mL round bottom flask containing 6.55 g (R)-(-)-N-carbobenzyloxy-3-methyl-3-[2-fluoro-4-[5-hydroxymethyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]azetidine (15.3 mmol) was equipped with a magnetic spinbar, charged with 150 mL dichloromethane, and cooled to 0°C. This light yellow homogenous solution was treated successively with 3.2 mL triethylamine (23.0 mmol) and 1.4 mL methanesulfonyl chloride (18.4 mmol) with no observable change. The cooling bath was removed and the reaction mixture was warmed to room temperature for one hour. The visually unchanged solution was diluted with 100 mL 0.5 N hydrochloric acid, shaken, layers separated and the acidic layer extracted once with dichloromethane (100 mL). The combined organics were washed once with brine (75 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated to give 7.68 g (100%) of the title compound as a light yellow amorphous solid.  $R_f$  0.40 (80% ethyl acetate/hexanes); IR (mull) 1758, 1703, 1516, 1418, 1358, 1337, 1230, 1176, 1075, 965  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $J=12.8$  Hz, aromatic), 7.33 (m, 5H, aromatic), 7.17 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $J=8.5$  Hz, aromatic), 7.06 (t, 1H,  $J=8.5$  Hz, aromatic), 5.10 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ ), 4.92 (m, 1H, methine), 4.50 (dd, 1H,  $J=3.6$  Hz,  $J=11.7$  Hz, MsO- $\text{CH}_2$ <sub>a</sub>), 4.42 (dd, 1H,  $J=4.1$  Hz,  $J=11.7$  Hz, MsO- $\text{CH}_2$ <sub>b</sub>), 4.31 (d, 2H,  $J=8.1$  Hz, Ph-C- $\text{CH}_2$ <sub>a</sub>s), 4.13 (t, 1H,  $J=9.2$  Hz, Ph-N- $\text{CH}_2$ <sub>a</sub>), 4.00 (d, 1H,  $J=8.5$  Hz, Ph-C- $\text{CH}_2$ <sub>b</sub>s), 3.94 (dd, 1H,  $J=6.2$  Hz,  $J=9.2$  Hz, Ph-N- $\text{CH}_2$ <sub>b</sub>), 3.10

(s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.62 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 160.3 (d, J<sub>CF</sub>=247 Hz), 156.5, 153.3, 137.6 (d, J<sub>CF</sub>=11 Hz), 136.4, 129.0, 128.8, 128.3, 127.9, 127.8, 127.3, 127.2 (d, J<sub>CF</sub>=6 Hz), 113.3 (d, J<sub>CF</sub>=3 Hz), 106.5 (d, J<sub>CF</sub>=28 Hz), 69.4, 67.8, 66.6, 60.4, 46.2, 37.7, 36.1, 28.1; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>F<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: C, 56.09; H, 5.12; N, 5.69. Found: C, 55.76; H, 5.17; N, 5.61.

Step 8: (R)-(-)-N-Carbobenzyloxy-3-methyl-3-[2-fluoro-4-[5-aminomethyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]azetidine

Two oven-dried 100 mL sealable tubes equipped with magnetic spinbars were equally charged with a solution of 7.50 g (R)-(-)-N-carbobenzyloxy-3-methyl-3-[2-fluoro-4-[5-hydroxymethyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]azetidine methone sulfuride ester (15.2 mmol) in 75 mL methanol and 75 mL tetrahydrofuran (freshly distilled). These light yellow homogenous solutions were saturated with gaseous ammonia over ten minutes becoming almost colorless, sealed with teflon screwcaps, and heated to 100°C for 64 hours. The reaction mixtures were combined and concentrated to afford the title compound as a crude yellow foam.

Step 9: (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(carbobenzyloxy)-(3-methyl)-3-azetidinyll]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide

The title compound was prepared as follows: (R)-(-)-N-carbobenzyloxy-3-methyl-3-[2-fluoro-4-[5-aminomethyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]azetidine was diluted with 220 mL dichloromethane, cooled to 0°C, and successively treated with 3.7 mL pyridine (46 mmol) and 1.8 mL acetic anhydride (19 mmol) with no observable change. The cooling bath was removed and the reaction mixture was warmed to room temperature for 16 hours. The visually unchanged solution was concentrated to a yellow foam, rediluted with 50 mL dichloromethane, and filtered to remove the remaining insoluble precipitate. The filtrate was purified by LC on 340 g (230-400) silica gel eluting with 2.5% methanol/ethyl acetate to afford 5.85 g (84%) of (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[1-(carbobenzyloxy)-(3-methyl)-3-azetidinyll]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide as a colorless glass. R<sub>f</sub> 0.24 (2.5% methanol/ethyl acetate); [α]<sub>D</sub> -19°(c 0.9971, methanol); IR (mull) 1754, 1706, 1676, 1516, 1430, 1415, 1357, 1227, 1194, 1075 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (dd, 1H, J=2.1 Hz, J=12.9 Hz, aromatic), 7.33 (m, 5H, aromatic), 7.13 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.5 Hz, aromatic), 7.04 (t, 1H, J=8.5 Hz, aromatic), 6.56 (bt, 1H, J=6.2 Hz, NH), 5.10 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.79 (m, 1H, methine), 4.30 (d, 2H, J=8.2 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>s), 4.01 (m, 3H, Ph-C-CH<sub>2</sub>b<sub>s</sub>, Ph-N-CH<sub>2</sub>a), 3.78 (dd, 1H, J=6.7 Hz, J=9.1 Hz, Ph-N-CH<sub>2</sub>b), 3.64 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>s), 2.02 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1.60 (s, 3H, Ph-C-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171.2, 160.3 (d, J<sub>CF</sub>=246 Hz), 156.6, 154.2, 137.9

(d,  $J_{CF}=11$  Hz), 136.5, 128.9 (d,  $J_{CF}=14$  Hz), 128.4, 127.9, 127.2 (d,  $J_{CF}=7$  Hz), 113.2 (d,  $J_{CF}=2$  Hz), 106.4 (d,  $J_{CF}=28$  Hz), 72.0, 66.6, 60.7, 60.3, 47.3, 41.7, 36.1, 28.1, 22.9; Anal. Calcd for  $C_{24}H_{26}N_3O_5F_1$ : C, 63.29; H, 5.75; N, 9.23. Found: C, 62.98; H, 5.96; N, 8.98.

5

**EXAMPLE 2**      (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[3-methyl-3-azetidinyll-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyllmethyl]-acetamide

A 500 mL Parr flask was charged with a solution of 5.83 g (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[1-(carbobenzyloxy)-(3-methyl)-3-azetidinyll-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyllmethyl]-acetamide (12.8 mmol) in 100 mL methanol and 1.17 g 10% palladium on carbon. The black suspension was placed under 40 psi hydrogen with shaking for four hours with the pressure remaining constant at 28 psi. The Parr was removed from the hydrogenator, the reaction mixture was filtered through a pad of CELITE, and concentrated to afford 4.05 g (99%) of an off-white amorphous solid. A 1.00 g portion of this material was purified by LC on 100 g (230-400) silica gel eluting with 2: 17: 83  $NH_4OH$ /methanol/dichloromethane to afford 776 mg of the title compound as a colorless glass.  $R_f$  0.26 (2: 17: 83  $NH_4OH$ /methanol/dichloromethane);  $[\alpha]_D^{23}$  -23°(c 0.9015, methanol); IR (mull) 1752, 1662, 1630, 1554, 1515, 1483, 1435, 1412, 1227, 1194  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.37 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $J=12.8$  Hz, aromatic), 7.12 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $J=8.5$  Hz, aromatic), 6.99 (t, 1H,  $J=8.6$  Hz, aromatic), 6.33 (bt, 1H,  $J=6$  Hz, O=C-NH), 4.78 (m, 1H, methine), 4.04 (m, 3H, Ph-C- $CH_{2a}$ s, Ph-N- $CH_{2a}$ ), 3.78 (dd, 1H,  $J=6.8$  Hz,  $J=9.1$  Hz, Ph-N- $CH_{2b}$ ), 3.66 (m, 2H, NH- $CH_{2s}$ ), 3.56 (d, 2H,  $J=7.8$  Hz, Ph-C- $CH_{2b}$ s), 2.40 (bs, 1H, NH), 2.02 (s, 3H, O=C- $CH_3$ ), 1.67 (s, 3H, Ph-C- $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) 171.2, 160.0 (d,  $J_{CF}=246$  Hz), 154.2, 137.3 (d,  $J_{CF}=11$  Hz), 130.8 (d,  $J_{CF}=15$  Hz), 126.9 (d,  $J_{CF}=7$  Hz), 113.2, 106.3 (d,  $J_{CF}=27$  Hz), 71.9, 58.0, 47.3, 41.7, 40.5, 27.3, 22.9; K.F. Water = 0.89%; Anal. Calcd for  $C_{16}H_{20}N_3O_3F_1$  with 0.89% water: C, 59.27; H, 6.32; N, 12.96. Found: C, 59.07; H, 6.45; N, 12.89. HRMS Calcd for  $C_{16}H_{20}N_3O_3 + H_1$ : 322.1567. Found: 322.1569.

30

**EXAMPLE 3**      (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(carboxymethyl)-3-(3-methyl)-azetidinyll-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyllmethyl]-acetamide

An oven-dried 25 mL round bottom flask equipped with magnetic spinbar was charged with 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[3-methyl-3-azetidinyll-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyllmethyl]-acetamide (0.75 mmol), 8 mL dichloromethane, and cooled to

35



0°C. The colorless but slightly opaque solution was treated with 0.16 mL triethylamine (1.1 mmol) and 70 µL methylchloroformate (0.90 mmol) with the reaction mixture becoming clear. The cooling bath was removed and the reaction mixture was warmed to room temperature over two hours. The visually unchanged solution was diluted with 30 mL dichloromethane, washed once with water (20 mL), once with brine (15 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give 267 mg of a white foam. This crude material was purified by LC on 18 g (230-400) silica gel eluting with 5% methanol/dichloromethane to afford 219 mg (77%) of the title compound as a white foam. R<sub>f</sub> 0.30 (5% methanol/dichloromethane); [α]<sub>D</sub> -21°(c 1.0194, methanol); IR (mull) 1755, 1706, 1676, 1631, 1517, 1394, 1227, 1208, 1195, 1076 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=12.9 Hz, aromatic), 7.14 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.5 Hz, aromatic), 7.05 (t, 1H, J=8.6 Hz, aromatic), 6.35 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4.80 (m, 1H, methine), 4.28 (d, 2H, J=8.2 Hz, CO<sub>2</sub>-N-CH<sub>2a</sub>s), 4.04 (t, 1H, J=9.0 Hz, Ph-N-CH<sub>2a</sub>), 3.97 (d, 2H, J=8.4 Hz, CO<sub>2</sub>-N-CH<sub>2b</sub>s), 3.77 (dd, 1H, J=6.7 Hz, J=9.1 Hz, Ph-N-CH<sub>2b</sub>), 3.68 (m, 5H, NH-CH<sub>2</sub>s, OCH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1.61 (s, 3H, Ph-C-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.9, 160.2 (d, J<sub>CF</sub>=246 Hz), 157.1, 154.0, 137.8 (d, J<sub>CF</sub>=11 Hz), 128.5 (d, J<sub>CF</sub>=15 Hz), 127.0 (d, J<sub>CF</sub>=7 Hz), 113.1 (d, J<sub>CF</sub>=3 Hz), 106.3 (d, J<sub>CF</sub>=27 Hz), 71.8, 60.4, 52.1, 47.2, 41.7, 35.9, 28.0, 22.9; K.F. Water = 1.19%; Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>1</sub> plus 1.19% water: C, 56.31; H, 5.91; N, 10.94. Found: C, 56.27; H, 5.93; N, 10.93.

**EXAMPLE 4**      (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(methoxyacetyl)-3-(3-methyl)-azetidinyll-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyllmethyl]-acetamide

An oven-dried 25 mL round bottom flask equipped with magnetic spinbar was charged with 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[3-methyl-3-azetidinyll-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyllmethyl]-acetamide (0.75 mmol), 8 mL dichloromethane, and cooled to 0°C. The colorless but slightly opaque solution was treated with 0.16 mL triethylamine (1.1 mmol) and 85 µL methoxyacetylchloride (0.90 mmol) with a smokey/haze developing. The cooling bath was removed and the reaction mixture was warmed to room temperature over two hours. The now clear colorless solution was diluted with 25 mL dichloromethane, washed once with water (15 mL), once with brine (15 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give 294 mg of a white foam. This crude material was purified by LC on 27 g (230-400) silica gel eluting with 7% methanol/dichloromethane to afford 240 mg (81%) the title compound as a white amorphous solid. R<sub>f</sub> 0.23 (7% methanol/dichloromethane);

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -20°(c 0.9736, methanol); IR (mull) 1754, 1662, 1654, 1632, 1517, 1437, 1412, 1226, 1194, 1122 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45 (dd, 1H, J=2.1 Hz, J=13.0 Hz, aromatic), 7.15 (dd, 1H, J=2.1 Hz, J=8.5 Hz, aromatic), 7.07 (t, 1H, J=8.5 Hz, aromatic), 6.47 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4.80 (m, 1H, methine), 4.51 (d, 1H, J=9.0 Hz, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4.35 (d, 1H, J=9.7 Hz, Ph-C-CH<sub>2b</sub>), 4.25 (d, 1H, J=9.2 Hz, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4.05 (m, 4H, O=C-CH<sub>2s</sub>, Ph-C-CH<sub>2b</sub>, Ph-N-CH<sub>2a</sub>), 3.66 (m, 1H, Ph-N-CH<sub>2b</sub>), 3.66 (m, 2H, NH-CH<sub>2s</sub>), 2.03 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1.63 (s, 3H, Ph-C-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171.2, 169.7, 160.4 (d, J<sub>CF</sub>=246 Hz), 154.2, 138.2 (d, J<sub>CF</sub>=11 Hz), 128.4 (d, J<sub>CF</sub>=14 Hz), 127.3 (d, J<sub>CF</sub>=6 Hz), 113.4, 106.6 (d, J<sub>CF</sub>=28 Hz), 72.1, 71.5, 62.4, 59.5, 59.2, 47.5, 41.9, 36.9, 28.3, 23.1; K.F. Water = 2.03%; Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>1</sub> plus 2.03% water: C, 56.83; H, 6.25; N, 10.47. Found: C, 56.99; H, 6.34; N, 10.49. HRMS Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>1</sub>: 394.1778. Found: 394.1784.

15 **EXAMPLE 5**            (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(formyl)-3-(3-methyl)-azetidinyll]-phenyll]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide

An oven-dried 25 mL round bottom flask equipped with magnetic spinbar was charged with 241 mg (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[3-methyl-3-azetidinyll]-phenyll]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide (0.75 mmol), 8 mL dichloromethane, and cooled to 0°C. The colorless but slightly opaque solution was treated with 0.16 mL triethylamine (1.1 mmol) and 73  $\mu$ L ethyl formate (0.90 mmol) with no observable change. The cooling bath was removed and the reaction mixture was warmed to room temperature for 16 hours. TLC analysis of the now clear solution indicated incomplete consumption of (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[3-methyl-3-azetidinyll]-phenyll]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide. The reaction mixture was treated with an additional 0.14 mL ethyl formate (1.8 mmol) and 8.0 mL 1N sodium hydroxide with vigorous stirring for five minutes. The reaction was diluted with 10 mL water and extracted twice with dichloromethane (25 mL). The combined organics were washed once with water (20 mL), once with brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give 253 mg of a white foam. This crude material was purified by LC on 18 g (230-400) silica gel eluting with 6% methanol/dichloromethane to afford 145 mg (55%) the title compound as a white amorphous solid. R<sub>f</sub> 0.25 (7% methanol/dichloromethane); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -20°(c 0.9949, methanol); IR (mull) 1754, 1666, 1631, 1548, 1516, 1478, 1433, 1414, 1227, 1195 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.06 (s, 1H, CHO), 7.47 (dd, 1H, J=2.0 Hz,

J=13.0 Hz, aromatic), 7.16 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.5 Hz, aromatic), 7.07 (t, 1H, J=8.6 Hz, aromatic), 6.33 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4.80 (m, 1H, methine), 4.42 (d, 1H, J=8.2 Hz, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4.30 (d, 1H, J=9.9 Hz, Ph-C-CH<sub>2b</sub>), 4.15 (d, 1H, J=8.3 Hz, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4.05 (m, 2H, Ph-C-CH<sub>2b</sub>, Ph-N-CH<sub>2a</sub>), 3.79 (dd, 1H, J=6.8 Hz, J=9.1 Hz, Ph-N-CH<sub>2b</sub>), 3.67 (m, 2H, NH-CH<sub>2s</sub>), 2.03 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 3H, Ph-C-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171.1, 162.3, 160.3 (d, J<sub>CF</sub>=246 Hz), 154.1, 138.2 (d, J<sub>CF</sub>=11 Hz), 127.9 (d, J<sub>CF</sub>=14 Hz), 127.1 (d, J<sub>CF</sub>=6 Hz), 113.3, 106.4 (d, J<sub>CF</sub>=27 Hz), 71.9, 59.6, 58.2, 47.3, 41.7, 37.6, 28.0, 23.0; HRMS Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>1</sub>: 349.1438. Found: 349.1444.

10

**EXAMPLE 6**      (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(dichloroacetyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide

An oven-dried 25 mL round bottom flask equipped with magnetic spinbar was charged with 241 mg (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[3-methyl-3-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide (0.75 mmol), 8 mL dichloromethane, and cooled to 0°C. The colorless but slightly opaque solution was treated with 0.16 mL triethylamine (1.1 mmol) and 87 µL dichloroacetyl chloride (0.90 mmol) with a smokey/haze developing. The cooling bath was removed and the reaction mixture was warmed to room temperature over three hours. The now clear colorless solution was diluted with 15 mL water and extracted twice with dichloromethane (25 mL). The combined organics were washed once with brine (15 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give 353 mg of a tan foam. This crude material was purified by LC on 25 g (230-400) silica gel eluting with 5% methanol/dichloromethane to afford 243 mg (75%) the title compound as an off-white amorphous solid. R<sub>f</sub> 0.26 (5% methanol/dichloromethane); [α]<sub>D</sub> -18°(c 0.9862, methanol); IR (mull) 1752, 1666, 1631, 1545, 1517, 1440, 1412, 1288, 1227, 1193 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (dd, 1H, J=2.1 Hz, J=13.0 Hz, aromatic), 7.18 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.5 Hz, aromatic), 7.08 (t, 1H, J=8.6 Hz, aromatic), 6.52 (bt, 1H, J=6.1 Hz, NH), 4.81 (m, 1H, methine), 4.70 (d, 1H, J=8.9 Hz, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4.48 (d, 1H, J=9.1 Hz, Ph-C-CH<sub>2b</sub>), 4.41 (d, 1H, J=10.1 Hz, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4.13 (d, 1H, J=10.0 Hz, Ph-C-CH<sub>2b</sub>), 4.06 (t, 1H, J=9.0 Hz, Ph-N-CH<sub>2a</sub>), 3.79 (dd, 1H, J=6.7 Hz, J=9.1 Hz, Ph-N-CH<sub>2b</sub>), 3.67 (m, 2H, NH-CH<sub>2s</sub>), 2.03 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1.67 (s, 3H, Ph-C-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171.3, 163.1, 160.3 (d, J<sub>CF</sub>=246 Hz), 154.2, 138.4 (d, J<sub>CF</sub>=11 Hz), 127.6 (d, J<sub>CF</sub>=15 Hz), 127.1 (d, J<sub>CF</sub>=6 Hz), 113.4, 106.6 (d, J<sub>CF</sub>=27 Hz), 72.1, 64.6, 63.1, 60.3, 47.4, 41.8, 36.9, 28.2, 23.0; K.F. Water = 1.3%. Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>1</sub>Cl<sub>2</sub> plus 1.3% water: C, 49.36; H, 4.75; N,

9.60. Found: C, 48.97; H, 4.80; N, 9.53. HRMS Calcd for  $C_{18}H_{20}N_3O_4F_1Cl_2$ : 432.0893. Found: 432.0900.

EXAMPLE 7 (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(3-methoxypropionyl)-3-(3-methyl)-

5 azetidinyll-phenyll-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide

An oven-dried 10 mL round bottom flask equipped with magnetic spinbar was charged with 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[3-methyl-3-azetidinyll-phenyll-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide (0.75 mmol), 4 mL dichloromethane, 81  $\mu$ L 3-methoxypropionic acid (0.83 mmol), 0.13 mL of distilled diethylcyanophosphonate  
10 (0.83 mmol) and cooled to 0°C. The colorless solution was treated with 0.11 mL triethylamine (0.78 mmol) becoming a pinkish color. The cooling bath was removed and the reaction mixture was warmed to room temperature over 66 hours. The now reddish brown solution was diluted with 20 mL dichloromethane and washed once with water (15 mL), once with brine (15 mL), dried over  $MgSO_4$ , filtered, and  
15 concentrated to give 297 mg of a red foam. This crude material was purified by LC on 18 g (230-400) silica gel eluting with 7% methanol/dichloromethane to afford 216 mg of an off-white amorphous solid.  $^1H$  NMR indicates this material to be contaminated with 10% (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[1-(formyl)-3-(3-methyl)-azetidinyll-phenyll-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide which was removed by catalytic  
20 hydrogenolysis with 22 mg 10% palladium on carbon in 30 mL tetrahydrofuran containing 10 drops concentrated hydrochloric acid. The resulting crude material was rechromatographed on 13 g (230-400) silica gel eluting with 7% methanol/dichloromethane to afford 135 mg (44% overall) the title compound as an off-white amorphous solid.  $R_f$  0.23 (7% methanol/dichloromethane);  $[\alpha]_D$   $-19^\circ(c$   
25  $0.8324$ , methanol); IR (mull) 1755, 1644, 1630, 1548, 1516, 1440, 1410, 1226, 1192, 1115  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.45 (dd, 1H,  $J=2.0$  Hz,  $J=12.9$ Hz, aromatic), 7.15 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $J=8.5$  Hz, aromatic), 7.07 (t, 1H,  $J=8.5$  Hz, aromatic), 6.29 (bt, 1H,  $J=6$  Hz, NH), 4.80 (m, 1H, methine), 4.42 (d, 1H,  $J=8.0$ , Ph-C- $CH_{2a}$ ), 4.30 (d, 1H,  $J=9.6$  Hz, Ph-C- $CH_{2b}$ ), 4.15 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz, Ph-C- $CH_{2a}$ ),  
30 4.04 (m, 2H, Ph-C- $CH_{2b}$ , Ph-N- $CH_{2a}$ ), 3.79 (dd, 1H,  $J=6.7$  Hz,  $J=9.1$  Hz, Ph-N- $CH_{2b}$ ), 3.67 (m, 4H, NH- $CH_2$ s, O- $CH_2$ s), 3.34 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.36 (qrt, 2H,  $J=6.2$  Hz, O-( $CH_2$ )- $CH_2$ s), 2.03 (s, 3H, O=C- $CH_3$ ), 1.61 (s, 3H, Ph-C- $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) 171.5, 171.1, 162.5 (d,  $J_{CF}=246$  Hz), 154.2, 138.1 (d,  $J_{CF}=11$  Hz), 128.5 (d,  $J_{CF}=15$  Hz), 127.3 (d,  $J_{CF}=6$  Hz), 113.4, 106.5 (d,  $J_{CF}=28$  Hz), 72.0, 68.4,  
35 61.6, 58.9, 47.5, 41.9, 35.6, 32.2, 28.6, 23.1; HRMS Calcd for  $C_{20}H_{26}N_3O_5F_1$ : 407.1856. Found: 407.1855.

**EXAMPLE 8**      (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(3-hydroxypropionyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide

A 10 mL recovery flask equipped with magnetic stirrer was charged with 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[3-methyl-3-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide (0.75 mmol) and 1.5 mL water then cooled to 0°C. The colorless but slightly opaque solution was treated with 52 µL β-propiolactone (0.75 mmol) with no observable change. The cooling bath was removed and the reaction mixture was warmed to room temperature for two hours. The visually unchanged reaction mixture was diluted with 10 mL brine and extracted twice with dichloromethane (20 mL). The combined organics were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give 232 mg of an off-white foam. This crude material was purified by LC on 17 g (230-400) silica gel eluting with 7% methanol/dichloromethane to afford 178 mg (60%) the title compound as a white amorphous solid. R<sub>f</sub> 0.30 (10% methanol/dichloromethane); [α]<sub>D</sub> -19°(c 0.9248, methanol); IR (mull) 3288, 1754, 1630, 1554, 1517, 1436, 1412, 1289, 1227, 1193 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (dd, 1H, J=2.1 Hz, J=13.0 Hz, aromatic), 7.14 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.5 Hz, aromatic), 7.07 (t, 1H, J=8.6 Hz, aromatic), 6.55 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4.81 (m, 1H, methine), 4.41 (d, 1H, J=8.3, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4.32 (d, 1H, J=9.6 Hz, Ph-C-CH<sub>2b</sub>), 4.12 (d, 1H, J=8.4 Hz, Ph-C-CH<sub>2a</sub>), 4.05 (m, 2H, Ph-C-CH<sub>2b</sub>, Ph-N-CH<sub>2a</sub>), 3.88 (bs, 2H, HO-CH<sub>2s</sub>), 3.80 (dd, 1H, J=6.8 Hz, J=9.1 Hz, Ph-N-CH<sub>2b</sub>), 3.67 (m, 2H, NH-CH<sub>2s</sub>), 3.46 (bs, 1H, HO), 2.37 (qrt, 2H, J=5.6 Hz, HO-(CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2s</sub>), 2.03 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1.63 (s, 3H, Ph-C-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.8, 171.2, 160.3 (d, J<sub>CF</sub>=246 Hz), 154.1, 138.1 (d, J<sub>CF</sub>=11 Hz), 128.0 (d, J<sub>CF</sub>=14 Hz), 127.1 (d, J<sub>CF</sub>=6 Hz), 113.3, 106.5 (d, J<sub>CF</sub>=27 Hz), 72.0, 61.4, 58.8, 58.3, 47.3, 41.8, 35.7, 32.9, 28.2, 23.0; HRMS Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>1</sub>: 394.1778. Found: 394.1788.

**EXAMPLE 9**      (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(4-oxopentanoyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide

An oven-dried 10 mL round bottom flask equipped with magnetic spinbar was charged with 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[3-methyl-3-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide (0.75 mmol), 4 mL dichloromethane, 100 µL levulinic acid (0.98 mmol), 216 mg EDC·HCL (1.13 mmol), 18 mg dimethylamino pyridine (0.15 mmol) and cooled to 0°C. The colorless solution was treated with 0.31 mL triethylamine (2.25 mmol) becoming a pale yellow color. The cooling bath was removed and the reaction mixture was warmed to room temperature over 16

hours. The visually unchanged solution was diluted with 20 mL water and extracted twice with dichloromethane (25 mL). The combined organics were washed once with saturated sodium bicarbonate (20 mL), brine (15 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated to give 332 mg of a light yellow syrup. This

5 crude material was purified by LC on 20 g (230-400) silica gel eluting with 5% methanol/dichloromethane to afford 256 mg of an off-white amorphous solid.  $^1\text{H}$  NMR indicates this material to be contaminated with 8% (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[1-(formyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide which was removed by catalytic hydrogenolysis with 26 mg 10% palladium on

10 carbon in 30 mL tetrahydrofuran containing ten drops concentrated hydrochloric acid. The resulting crude material was rechromatographed on 15 g (230-400) silica gel eluting with 5% methanol/dichloromethane to afford 116 mg (37% overall) the title compound as a white amorphous solid.  $R_f$  0.16 (5% methanol/dichloromethane);  $[\alpha]_D$   $-19^\circ$  (c 0.9205, methanol); IR (mull) 1754, 1716,

15 1631, 1548, 1517, 1440, 1411, 1227, 1193, 1166  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (dd, 1H,  $J=2.1$  Hz,  $J=13.0$  Hz, aromatic), 7.15 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $J=8.5$  Hz, aromatic), 7.07 (t, 1H,  $J=8.5$  Hz, aromatic), 6.32 (bt, 1H,  $J=6$  Hz, NH), 4.80 (m, 1H, methine), 4.46 (d, 1H,  $J=8.1$ , Ph-C- $\text{CH}_{2a}$ ), 4.27 (d, 1H,  $J=9.4$  Hz, Ph-C- $\text{CH}_{2b}$ ), 4.19 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz, Ph-C- $\text{CH}_{2a}$ ), 4.01 (m, 2H, Ph-C- $\text{CH}_{2b}$ , Ph-N- $\text{CH}_{2a}$ ), 3.79 (dd, 1H,

20  $J=6.8$  Hz,  $J=9.1$  Hz, Ph-N- $\text{CH}_{2b}$ ), 3.68 (m, 2H, NH- $\text{CH}_{2s}$ ), 2.80 (t, 2H,  $J=6.5$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CO-CH}_{2s}$ ), 2.35 (m, 2H, N-CO- $\text{CH}_2$ ), 2.19 (s, 3H,  $(\text{CH}_2)\text{-CO-CH}_3$ ), 2.03 (s, 3H, NCO- $\text{CH}_3$ ), 1.63 (s, 3H, Ph-C- $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 207.3, 172.0, 170.9, 160.5 (d,  $J_{\text{CF}}=246$  Hz), 153.9, 137.8 (d,  $J_{\text{CF}}=11$  Hz), 128.2 (d,  $J_{\text{CF}}=14$  Hz), 127.0 (d,  $J_{\text{CF}}=6$  Hz), 113.1, 106.2 (d,  $J_{\text{CF}}=28$  Hz), 71.7, 61.3, 58.6, 47.1, 41.6, 37.6, 35.5, 29.7,

25 28.0, 24.6, 22.8; K.F. Water = 1.67%. Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1$  plus 1.67% water: C, 59.13; H, 6.33; N, 9.85. Found: C, 59.04; H, 6.38; N, 9.80. HRMS Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1$ : 419.1856. Found: 419.1854.

EXAMPLE 10      (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-acetyl-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide

30

An oven-dried 25 mL round bottom flask equipped with magnetic spinbar was charged with 75 mg (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[3-methyl-3-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide (0.23 mmol), 5 mL dichloromethane, and cooled to  $0^\circ\text{C}$ . The colorless but slightly opaque solution was treated with 49  $\mu\text{L}$

35 triethylamine (0.35 mmol) and 20  $\mu\text{L}$  acetyl chloride (0.28 mmol) becoming a light yellow color. The cooling bath was removed and the reaction mixture was warmed

to room temperature over three hours. The now clear yellow solution was diluted with 10 mL water and extracted twice with dichloromethane (20 mL). The combined organics were washed once with brine (15 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated to give 96 mg of an off-white foam. This crude material

5 was combined with 28900-RLH-017 and purified by LC on 10 g (230-400) silica gel eluting with 7% methanol/dichloromethane to afford 143 mg the title compound as a white amorphous solid.  $R_f$  0.24 (7% methanol/dichloromethane);  $[\alpha]_D$   $-21^\circ$  (c 0.9238, methanol); IR (mull) 1754, 1646, 1631, 1552, 1517, 1435, 1413, 1288, 1227, 1193  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (dd, 1H,  $J=2.1$  Hz,  $J=13.1$  Hz, aromatic), 7.14 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $J=8.6$  Hz, aromatic), 7.07 (t, 1H,  $J=8.5$  Hz, aromatic), 6.40 (bt, 1H,  $J=6$  Hz, NH), 4.80 (m, 1H, methine), 4.39 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz, Ph-C- $\text{CH}_{2a}$ ), 4.30 (d, 1H,  $J=9.5$  Hz, Ph-C- $\text{CH}_{2b}$ ), 4.11 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz, Ph-C- $\text{CH}_{2a}$ ), 4.02 (m, 2H, Ph-C- $\text{CH}_{2b}$ , Ph-N- $\text{CH}_{2a}$ ), 3.79 (dd, 1H,  $J=6.8$  Hz,  $J=9.1$  Hz, Ph-N- $\text{CH}_{2b}$ ), 3.66 (m, 2H, NH- $\text{CH}_2$ s), 2.03 (s, 3H, H $\text{NCO-CH}_3$ ), 1.90 (s, 3H, NCO- $\text{CH}_3$ ),

15 1.62 (s, 3H, Ph-C- $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 171.0, 170.8, 160.3 (d,  $J_{\text{CF}}=246$  Hz), 154.0, 138.0 (d,  $J_{\text{CF}}=11$  Hz), 128.2 (d,  $J_{\text{CF}}=14$  Hz), 127.1 (d,  $J_{\text{CF}}=6$  Hz), 113.2, 106.3 (d,  $J_{\text{CF}}=27$  Hz), 71.8, 61.7, 58.7, 47.3, 41.7, 35.2, 28.1, 22.9, 18.6; K.F. Water = 1.83%. Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_1$  plus 1.83% water: C, 58.41; H, 6.20; N, 11.35. Found: C, 58.43; H, 6.45; N, 11.27. HRMS Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_1$ :

20 363.1594. Found: 363.1585.

**EXAMPLE 11**      (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[1-(2-fluoroethyl)-3-(3-methyl)-azetidinyll-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

An oven-dried 10 mL recovery flask equipped with magnetic spinbar and

25 reflux condenser was charged with 262 mg 2-fluoro-1-tosyl ethanol (1.2 mmol), 321 mg (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[3-methyl-3-azetidinyll-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (1.0 mmol), 7.0 mL acetonitrile, and 415 mg powdered potassium carbonate (3.0 mmol). The resulting white suspension was heated to reflux for 16 hours. The visually unchanged reaction mixture was cooled to room temperature,

30 volatiles removed *in vacuo*, resulting residue diluted with 20 mL water, and extracted twice with dichloromethane (20 mL). The combined organics were washed once with brine (20 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated to give 394 mg of a light brown syrup. This crude material was purified by LC on 19 g (230-400) silica gel eluting with 7% methanol/dichloromethane to afford 260 mg

35 (71%) the title compound as a light peach amorphous solid.  $R_f$  0.30 (7% methanol/dichloromethane);  $[\alpha]_D$   $-21^\circ$  (c 0.95445, methanol); IR (mull) 1753, 1660,

1630, 1550, 1515, 1481, 1435, 1411, 1225, 1195  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $J=12.7$  Hz, aromatic), 7.11 (dd, 1H,  $J=2.3$  Hz,  $J=8.5$  Hz, aromatic), 6.98 (t, 1H,  $J=8.6$  Hz, aromatic), 6.23 (bt, 1H,  $J=6$  Hz, NH), 4.79 (m, 1H, methine), 4.47 (dt, 2H,  $J=4.8$  Hz,  $J_{\text{HF}}=47.4$  Hz, F- $\text{CH}_2$ ), 4.04 (t, 1H,  $J=9.0$  Hz, Ph-N- $\text{CH}_{2a}$ ), 3.77 (dd, 1H,  $J=6.8$  Hz,  $J=9.2$  Hz, Ph-N- $\text{CH}_{2b}$ ), 3.66 (m, 4H, HN- $\text{CH}_{2s}$ , N- $\text{CH}_{2a}$ ), 3.34 (d, 2H,  $J=7.2$  Hz, N- $\text{CH}_{2b}$ ), 2.75 (dt, 2H,  $J=4.9$  Hz,  $J_{\text{HF}}=28.2$  Hz, F- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 2.03 (s, 3H, O=C- $\text{CH}_3$ ), 1.64 (s, 3H, Ph-C- $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 170.8, 159.9 (d,  $J_{\text{CF}}=245$  Hz), 153.9, 137.0 (d,  $J_{\text{CF}}=11$  Hz), 131.1 (d,  $J_{\text{CF}}=16$  Hz), 127.0 (d,  $J_{\text{CF}}=7$  Hz), 113.2 (d,  $J_{\text{CF}}=3$  Hz), 106.2 (d,  $J_{\text{CF}}=28$  Hz), 82.6 (d,  $J_{\text{CF}}=166$  Hz), 71.7, 66.0, 58.5 (d,  $J_{\text{CF}}=19$  Hz), 47.2, 41.6, 36.8, 27.1, 22.8; K.F. Water = 1.05%; Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2$  plus 1.66% water: C, 57.87; H, 6.39; N, 11.25. Found: C, 57.67; H, 6.43; N, 11.18. HRMS Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2$ : 368.1786. Found: 368.1789.

15 **EXAMPLE 12**      (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[1-(cyanomethyl)-3-(3-methyl)-azetidinyll-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyllmethyl]-acetamide

An oven-dried 10 mL recovery flask equipped with magnetic spinbar and reflux condenser was charged with 321 mg (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[3-methyl-3-azetidinyll-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyllmethyl]-acetamide (1.0 mmol), 7.0 mL  
 20 acetonitrile, 76  $\mu\text{L}$  chloroacetonitrile (1.2 mmol), and 415 mg powdered potassium carbonate (3.0 mmol). The resulting white suspension was heated to reflux and quickly darkened to a tan color. TLC after 20 minutes indicates almost complete consumption of (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[3-methyl-3-azetidinyll-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyllmethyl]-acetamide, and the reaction was stirred at room temperature  
 25 for 16 hours. The visually unchanged reaction mixture was cooled to room temperature, volatiles removed *in vacuo*, resulting residue diluted with 20 mL water, and extracted twice with dichloromethane (20 mL). The combined organics were washed once with brine (20 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated to give 340 mg of a yellow foam. This crude material was purified by LC on 24 g  
 30 (230-400) silica gel eluting with 5% methanol/dichloromethane to afford 271 mg (75%) the title compound as a white amorphous solid.  $R_f$  0.30 (5% methanol/dichloromethane);  $[\alpha]_D$   $-22^\circ$  (c 0.9252, methanol); IR (mull) 1752, 1661, 1631, 1546, 1516, 1480, 1434, 1412, 1227, 1195  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (dd, 1H,  $J=2.3$  Hz,  $J=12.8$  Hz, aromatic), 7.13 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $J=8.5$  Hz, aromatic), 6.99 (t, 1H,  $J=8.6$  Hz, aromatic), 6.30 (bt, 1H,  $J=6$  Hz, NH), 4.79 (m, 1H, methine), 4.03 (t, 1H,  $J=9.0$  Hz, Ph-N- $\text{CH}_{2a}$ ), 3.77 (dd, 1H,  $J=6.8$  Hz,  $J=9.1$  Hz, Ph-



N-CH<sub>2b</sub>), 3.66 (m, 2H, HN-CH<sub>2s</sub>), 3.55 (s, 4H, N-CH<sub>2s</sub>), 3.49 (s, 2H, NC-CH<sub>2</sub>), 2.02 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 3H, Ph-C-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 171.1, 159.9 (d, J<sub>CF</sub>=246 Hz), 154.1, 137.4 (d, J<sub>CF</sub>=11 Hz), 129.7 (d, J<sub>CF</sub>=15 Hz), 126.9 (d, J<sub>CF</sub>=7 Hz), 114.8, 113.3, 106.2 (d, J<sub>CF</sub>=28 Hz), 71.8, 63.3, 47.2, 43.9, 41.6, 36.5, 26.9, 22.8; K.F. Water = 1.42%; Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>F<sub>1</sub> plus 1.42% water: C, 59.14; H, 5.95; N, 15.33. Found: C, 58.96; H, 5.88; N, 15.33. HRMS Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>F<sub>1</sub>: 360.1598. Found: 360.1610.

**EXAMPLE 13**      (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(5-nitro-2-thiazolyl)-3-(3-methyl)-azetidinyll-phenyll-2-oxo-5-oxazolidinyllmethyl]-acetamide

An oven-dried 10 mL round bottom flask equipped with magnetic spinbar was charged with 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[3-methyl-3-azetidinyll-phenyll-2-oxo-5-oxazolidinyllmethyl]-acetamide (0.75 mmol), 4 mL dimethylsulfoxide, and 188 mg 2-bromo-5-nitrothiazole. This golden homogenous solution was treated with 207 mg powdered potassium carbonate (1.5 mmol) and stirred at room temperature for 16 hours. The now dark brown suspension was diluted with 40 mL dichloromethane and washed with water (3 x 15 mL), once with brine (15 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give 280 mg of an orange foam. This crude material was purified by LC on 18 g (230-400) silica gel eluting with 5% methanol/dichloromethane to afford 191 mg (56%) the title compound as a yellow solid. This material was recrystallized from ethyl acetate/hexane to afford 88 mg of a yellow solid. mp 182-185°C (dec.); R<sub>f</sub> 0.29 (5% methanol/dichloromethane); [α]<sub>D</sub> -20°(c 0.4062, DMSO); IR (mull) 1747, 1771, 1572, 1517, 1498, 1475, 1439, 1282, 1228, 1199, cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (dd, 1H, J=2.1 Hz, J=13.1 Hz, aromatic), 7.20 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.5 Hz, aromatic), 7.12 (t, 1H, J=8.5 Hz, aromatic), 4.79 (m, 1H, methine), 4.51 (d, 2H, J=8.9, Ph-C-CH<sub>2s</sub>), 4.24 (d, 2H, J=9.4 Hz, Ph-C-CH<sub>2s</sub>), 4.07 (t, 1H, J=9.0 Hz, Ph-N-CH<sub>2a</sub>), 3.79 (dd, 1H, J=7.0 Hz, J=9.5 Hz, Ph-N-CH<sub>2b</sub>), 3.62 (m, 2H, NH-CH<sub>2s</sub>), 2.01 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1.75 (s, 3H, Ph-C-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 201.0, 171.9, 171.8, 160.1 (d, J<sub>CF</sub>=247 Hz), 154.6, 145.5, 138.4 (d, J<sub>CF</sub>=11 Hz), 127.1, 126.9 (d, J<sub>CF</sub>=6 Hz), 113.5, 106.5 (d, J<sub>CF</sub>=27 Hz), 72.2, 64.0, 47.4, 41.7, 38.1, 28.0, 22.4; K.F. Water = 0.59%. Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>F<sub>1</sub>S<sub>1</sub> plus 0.59% water: C, 50.48; H, 4.53; N, 15.49. Found: C, 50.26; H, 4.69; N, 15.29.

**EXAMPLE 14**      (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(methanesulfonyl)-3-(3-methyl)-azetidinyll-phenyll-2-oxo-5-oxazolidinyllmethyl]-acetamide

An oven-dried 15 mL round bottom flask equipped with magnetic spinbar was charged with 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[3-methyl-3-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide (0.75 mmol), 8 mL dichloromethane, and cooled to 0°C. The colorless but slightly opaque solution was treated with 0.16 mL triethylamine (1.1 mmol) and 70 µL methanesulfonyl chloride (0.90 mmol) with no visible change. The cooling bath was removed and the reaction mixture was warmed to room temperature over three hours. The now clear solution was concentrated to a colorless syrup. This crude material was purified by LC on 18 g (230-400) silica gel eluting with 5% methanol/ethyl acetate to afford 234 mg (78%) the title compound as a white foam.  $R_f$  0.30 (5% methanol/ethyl acetate);  $[\alpha]_D^{25}$  -9° (c 0.9701, methanol); IR (mull) 1753, 1664, 1631, 1517, 1436, 1412, 1333, 1228, 1194, 1151  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $J=13.0$  Hz, aromatic), 7.16 (m, 1H, aromatic), 7.00 (t, 1H,  $J=8.6$  Hz, aromatic), 6.30 (bt, 1H,  $J=6$  Hz, NH), 4.80 (m, 1H, methine), 4.24 (d, 2H,  $J=7.4$  Hz, Ms-N- $\text{CH}_{2a}$ s), 4.05 (t, 1H,  $J=9.0$  Hz, Ph-N- $\text{CH}_{2a}$ ), 3.88 (d, 2H,  $J=7.6$  Hz, Ms-N- $\text{CH}_{2b}$ s), 3.79 (m, 1H, Ph-N- $\text{CH}_{2b}$ ), 3.66 (m, 2H, NH- $\text{CH}_2$ s), 2.87 (s, 3H, S- $\text{CH}_3$ ), 2.03 (s, 3H, O=C- $\text{CH}_3$ ), 1.68 (s, 3H, Ph-C- $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 171.2, 160.2 (d,  $J_{\text{CF}}=246$  Hz), 154.2, 138.3 (d,  $J_{\text{CF}}=11$  Hz), 128.2 (d,  $J_{\text{CF}}=15$  Hz), 126.9 (d,  $J_{\text{CF}}=6$  Hz), 113.5 (d,  $J_{\text{CF}}=3$  Hz), 106.5 (d,  $J_{\text{CF}}=28$  Hz), 72.0, 60.8, 47.4, 41.8, 36.2, 35.0, 27.4, 23.1; Melt solvate = 0.3% ethyl acetate; K.F. Water = 1.05%; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1\text{S}_1$  plus 0.3% ethyl acetate and 1.05% water: C, 50.59; H, 5.62; N, 10.38. Found: C, 50.50; H, 5.81; N, 10.29. HRMS Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1\text{S}_1$ : 400.1342. Found: 400.1352.

25 **EXAMPLE 15**      (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(benzyloxyacetyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide

An oven-dried 25 mL round bottom flask equipped with magnetic spinbar was charged with 313 mg (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[3-methyl-3-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide (0.97 mmol), 10 mL dichloromethane, and cooled to 0°C. The colorless but slightly opaque solution was treated with 0.27 mL triethylamine (2.0 mmol) and 0.23 mL benzyloxyacetyl chloride (1.5 mmol) with the reaction mixture becoming clear and a pale yellow color. The cooling bath was removed and the reaction mixture was warmed to room temperature over 16 hours. The visually unchanged solution was diluted with 15 mL saturated sodium bicarbonate and extracted twice with dichloromethane (20 mL). The combined organics were washed once with 15 mL brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and

concentrated to give 521 mg of a light yellow foam. This crude material was purified by LC on 27 g (230-400) silica gel eluting with 10% methanol/ethyl acetate to afford 370 mg (81%) the title compound as a white foam.  $R_f$  0.29 (10% methanol/ethyl acetate);  $[\alpha]_D$   $-17^\circ$  (c 0.9516, methanol); IR (mull) 1754, 1654, 1631, 1548, 1516, 1438, 1411, 1226, 1193, 1122  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $J=13.0$  Hz, aromatic), 7.33 (m, 5H, aromatic), 7.15 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $J=8.5$  Hz, aromatic), 7.04 (t, 1H,  $J=8.6$  Hz, aromatic), 6.42 (bt, 1H,  $J=6$  Hz, NH), 4.79 (m, 1H, methine), 4.57 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ ), 4.50 (d, 1H,  $J=9.0$  Hz, Ph-C- $\text{CH}_{2a}$ ), 4.33 (d, 1H,  $J=9.7$  Hz, Ph-C- $\text{CH}_{2b}$ ), 4.23 (d, 1H,  $J=9.2$  Hz, Ph-C- $\text{CH}_{2b}$ ), 4.04 (m, 4H, Ph-C- $\text{CH}_{2a}$ , O- $\text{CH}_2$ , Ph-N- $\text{CH}_{2a}$ ), 3.79 (dd, 1H,  $J=6.8$  Hz,  $J=9.0$  Hz, Ph-N- $\text{CH}_{2b}$ ), 3.66 (m, 2H, NH- $\text{CH}_2$ ), 2.02 (s, 3H, O=C- $\text{CH}_3$ ), 1.61 (s, 3H, Ph-C- $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 171.1, 169.6, 160.3 (d,  $J_{\text{CF}}=246$  Hz), 154.1, 138.1 (d,  $J_{\text{CF}}=11$  Hz), 137.0, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 127.2 (d,  $J_{\text{CF}}=6$  Hz), 113.3, 106.5 (d,  $J_{\text{CF}}=26$  Hz), 73.3, 71.9, 69.0, 62.4, 59.4, 47.4, 41.8, 36.7, 28.2, 23.0; HRMS Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1$ : 470.2091. Found: 470.2101.

**EXAMPLE 16**      (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(hydroxyacetyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]methyl]-acetamide

A 250 mL Parr flask was charged with a solution of 310 mg (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[1-(benzyloxyacetyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]methyl]-acetamide (0.66 mmol) in 30 mL methanol and 31 mg 10% palladium on carbon. The black suspension was placed under 40 psi hydrogen with shaking for 16 hours with the pressure remaining constant. The reaction was monitored by TLC analysis with several additional equivalents of 10 % palladium on carbon (300 mg total amount) and prolonged time (five days) to fully consume (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[1-(benzyloxyacetyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]]-methyl]-acetamide. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite and concentrated to afford 221 mg (88%) the title compound as an off-white amorphous solid.  $R_f$  0.21 (15% methanol/ethyl acetate);  $[\alpha]_D$   $-20^\circ$  (c 0.9432, methanol); IR (mull) 1754, 1655, 1632, 1552, 1517, 1481, 1435, 1412, 1227, 1192  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (d, 1H,  $J=2.1$  Hz,  $J=13.0$  Hz, aromatic), 7.15 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $J=8.5$  Hz, aromatic), 7.07 (t, 1H,  $J=8.6$  Hz, aromatic), 6.37 (bt, 1H,  $J=6$  Hz, NH), 4.80 (m, 1H, methine), 4.38 (m, 2H, Ph-C- $\text{CH}_{2a\&b}$ ), 4.01 (m, 5H, Ph-C- $\text{CH}_{2a\&b}$ , HO- $\text{CH}_2$ , Ph-N- $\text{CH}_{2a}$ ), 3.79 (dd, 1H,  $J=6.8$  Hz,  $J=9.1$  Hz, Ph-N- $\text{CH}_{2b}$ ), 3.68 (m, 2H, HN- $\text{CH}_2$ s), 2.03 (s, 3H, O=C- $\text{CH}_3$ ), 1.65 (s, 3H, Ph-C-CH) 171.3, 170.9, 160.1 (d,  $J_{\text{CF}}=246$  Hz), 153.9, 138.1 (d,  $J_{\text{CF}}=11$  Hz), 127.6 (d,  $J_{\text{CF}}=14$

Hz), 126.9 (d,  $J_{CF}=6$  Hz), 113.1, 106.3 (d,  $J_{CF}=28$  Hz), 71.8, 60.1, 59.3, 58.5, 47.1, 41.6, 37.0, 28.0, 22.8; HRMS Calcd for  $C_{18}H_{22}N_3O_5F_1$ : 379.1543. Found: 379.1542.

5 **EXAMPLE 17**      (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-(4-piperidinyl)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Step 1:      4-Hydroxy-4-[4-[(phenylmethoxy)carbonyl]aminophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester

To a solution of N-(carbobenzyloxy)-4-bromoaniline (5.00 g) in dry  
 10 tetrahydrofuran (80 mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$  under  $\text{N}_2$  is added n-butyllithium (21.4 mL, 1.6M in hexanes) dropwise over five minutes. The resulting yellow solution is stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 30 minutes and is then treated with a solution of N-(carbobenzyloxy)-4-piperidone (3.99 g) in dry tetrahydrofuran (17 mL). The reaction mixture is stirred for three hours, during which the reaction temperature is allowed to rise to  $0^{\circ}\text{C}$ ,  
 15 and is quenched with saturated aqueous ammonium chloride (30 mL). The mixture is then diluted with water (100 mL), the layers are separated, the aqueous phase is extracted with diethyl ether, and the combined organic phase is washed with saline (50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 350 g),  
 20 eluting with ethyl acetate/hexane (25/75), and those fractions with an  $R_f = 0.38$  by TLC (ethyl acetate/hexane, 50/50) are pooled and concentrated under reduced pressure to give the title compound, mp  $156^{\circ}\text{C} - 158^{\circ}\text{C}$ .

Step 2:      3,6-Dihydro-4-[4-[(phenylmethoxy)carbonyl]aminophenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester

25 A solution of 4-hydroxy-4-[4-[(phenylmethoxy)carbonyl]aminophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 17, Step 1, 2.50 g) in dry methylene chloride under  $\text{N}_2$  is treated with trifluoroacetic acid (0.84 mL), stirred at ambient temperature for three hours, diluted with saturated aqueous potassium carbonate (25 mL) to neutralize excess trifluoroacetic acid, and the layers are  
 30 separated. The organic phase is washed with water (20 mL) and saline (20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, and the residue is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 300 g), eluting with a gradient of ethyl acetate/hexane (20/80 - 50/50). Pooling of fractions with an  $R_f = 0.69$  by TLC (ethyl acetate/hexane, 50/50) and removal of solvent under reduced  
 35 pressure gives the title compound, mp  $146 - 148^{\circ}\text{C}$ .

Step 3:      (R)-(-)-3,6-Dihydro-4-[4-[5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-

oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester

A solution of 3,6-dihydro-4-[4-[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 17, Step 2, 0.500 g) in dry tetrahydrofuran (5.7 mL) at -78°C under N<sub>2</sub> is treated with n-butyllithium (0.73 mL, 1.6M in hexanes) dropwise over five minutes. The resulting mixture is stirred at -78°C for 45 minutes and is then treated with (R)-(-)-glycidyl butyrate dropwise. The resulting solution is allowed to warm to ambient temperature over approximately 45 minutes and is stirred for an additional 20 hours, after which the reaction is quenched with saturated aqueous ammonium chloride (10 mL), diluted with water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL). The combined organic phase is washed with saline (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product which is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 40 g), eluting with methanol/methylene chloride (1/99). Pooling and concentration of those fractions with an R<sub>f</sub> = 0.37 by TLC (methanol/chloroform, 5/95) gives the title compound, mp 131.5 - 133.5°C.

Step 4: (R)-(-)-3,6-Dihydro-4-[4-[5-[(methylsulfonyl)oxylmethyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester

A solution of (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 17, Step 3, 970 mg) and triethylamine (0.50 mL) in dry methylene chloride (9.5 mL) at 0°C under N<sub>2</sub> is treated with methanesulfonyl chloride (0.20 mL) dropwise. The resulting mixture is stirred at 0°C for one hour, diluted with methylene chloride (40 mL), washed with water (10 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL) and saline (10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the title compound, mp 166 - 168°C.

Step 5: (S)-(-)-4-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester

A mixture of (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 17, Step 4, 935 mg) and concentrated aqueous ammonium hydroxide (4 mL) in isopropanol (4 mL) and tetrahydrofuran (4 mL) is placed in a sealed tube and immersed in an oil bath maintained at 95°C for 18 hours. The mixture is then diluted with methylene chloride (40 mL), washed with saline (20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the 5-aminomethyl-2-oxazolidinone intermediate (R<sub>f</sub> = 0.34 by TLC, methanol/chloroform,

10/90). A solution of this intermediate (783 mg) and pyridine (1.55 mL) in dry methylene chloride (19 mL) at 0°C under N<sub>2</sub> is treated with acetic anhydride (0.90 mL), and the resulting solution is allowed to warm to ambient temperature with stirring over 1.5 hours. The mixture is then diluted with methylene chloride (20 mL), washed with water (10 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (2 x 10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product which is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 75 g), eluting with a gradient of methanol/methylene chloride (1/99 - 2/98). Pooling and concentration of those fractions with an R<sub>f</sub> = 0.26 by TLC (methanol/chloroform, 5/95) gives the title compound, mp 166 - 169°C.

Step 6: (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-(4-piperidinyl)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

A mixture of (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 17, Step 5, 625 mg) and 10% palladium-on-carbon (300 mg) in methanol (100 mL) is shaken on a Parr apparatus under a hydrogen atmosphere at 40 psi for one hour and at 20 psi for 16 hours, the catalyst is removed by filtration through Celite and the filtrate is concentrated under reduced pressure to give the title compound, mp 169 - 171°C.

20

EXAMPLE 18 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(Benzoyloxy)acetyl]-4-piperidinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

A mixture of (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 17, 300 mg) and triethylamine (0.20 mL) in dry methylene chloride (19 mL) at 0°C under N<sub>2</sub> is treated with benzyloxyacetyl chloride (0.18 mL), and the resulting solution is stirred at 0°C for one hour and at ambient temperature for one hour. The reaction mixture is then washed with water (2 x 10 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL) and saline (10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product which is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 45 g), eluting with a gradient of methanol/methylene chloride (1/99 - 2/98). Pooling and concentration of those fractions with an R<sub>f</sub> = 0.28 by TLC (methanol/chloroform, 5/95) gives the title compound, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.45, 7.35, 7.18, 6.26, 4.75, 4.63, 4.22, 4.04, 3.78, 3.70, 3.60, 3.09, 2.70, 2.02, 1.85, 1.60 δ.

35

EXAMPLE 19 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-4-piperidinyl]phenyl]-2-oxo-5-

oxazolidinylmethylacetamide

A mixture of (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloxy)acetyl]-4-piperidinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 18, 207 mg) and 10% palladium-on-carbon (100 mg) in methanol (9 mL) is shaken on a Parr apparatus under a hydrogen atmosphere at 40 psi for 20 hours, the catalyst is removed by filtration through Celite and the filtrate is concentrated under reduced pressure to give the crude product which is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 20 g), eluting with a gradient of methanol/methylene chloride (5/95 - 10/90). Pooling and concentration of those fractions with an  $R_f = 0.26$  by TLC (methanol/chloroform, 10/90) and recrystallization from methylene chloride/diethyl ether gives the title compound, mp 155 - 157°C.

EXAMPLE 20      (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Step 1:      1-(3-Fluorophenyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane

A solution of freshly distilled diisopropylamine (22.9 mL) in dry tetrahydrofuran (175 mL) at -78°C under  $N_2$  is treated with n-butyllithium (1.6M in hexanes, 109 mL) dropwise over 15 minutes, and the resulting mixture is stirred at -78°C for 45 minutes and is then added over ten minutes via cannula to a solution of 3-fluoroaniline (8.00 mL) in dry tetrahydrofuran (166 mL) at -78°C under  $N_2$ . The resulting reaction mixture is stirred at -78°C for 50 minutes and is then treated with a solution of 1,1,4,4-tetramethyl-1,4-dichlorodisilethylene (18.3 g) in dry tetrahydrofuran (85 mL). The mixture is allowed to slowly warm to ambient temperature over four hours with stirring and is then washed with water (2 x 200 mL) and saline (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the title compound, NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 7.12, 6.65, 6.58, 0.86, 0.24  $\delta$ .

Step 2:      3,6-Dihydro-4-[[trifluoromethyl]sulfonyloxy]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

A solution of freshly distilled diisopropylamine (8.70 mL) in dry tetrahydrofuran (133 mL) at -78°C under  $N_2$  is treated with n-butyllithium (1.6M in hexanes, 41.5 mL) dropwise over ten minutes, and the resulting mixture is stirred at -78°C for one hour and is then treated with a solution of 1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidone (12.0 g) in dry tetrahydrofuran (120 mL) dropwise over 10 minutes. The resulting mixture is stirred at -78°C for 40 minutes and is then treated with a solution of N-phenyltrifluoromethanesulfonimide (22.0 g)

in dry tetrahydrofuran (62 mL) over five minutes. The reaction mixture is stirred at -78°C for 10 minutes and at 0°C for four hours and is then quenched with water (200 mL). The layers are separated, the aqueous phase is extracted with diethyl ether (100 mL) and the combined organic phase is washed with saline (50 mL),

5 dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the title compound, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 5.77, 4.05, 3.64, 2.45, 1.48 δ.

Step 3: 3,6-Dihydro-4-[4-amino-2-fluorophenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

A solution of 1-(3-fluorophenyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane (EXAMPLE 20, Step 1, 19.1 g) in dry tetrahydrofuran (150 mL) at -78°C under N<sub>2</sub> is treated with sec-butyllithium (1.3M in cyclohexane, 60.3 mL) dropwise over ten minutes, and the resulting mixture is stirred at -78°C for 2.25 hours. A solution of zinc chloride (0.5M in tetrahydrofuran, 150 mL) is then added over 15 minutes, and the mixture is allowed to warm to ambient

15 temperature over one hour with stirring. A solution of 3,6-dihydro-4-[[trifluoromethyl]-sulfonyloxy]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 20, Step 2, 20.8 g) in dry tetrahydrofuran (63 mL) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.45 g) is added, and the mixture is degassed, heated up to reflux, refluxed for five minutes, cooled to ambient

20 temperature and stirred for 12 hours. The mixture is then diluted with water (150 mL), the layers are separated, the aqueous phase is extracted with diethyl ether (2 x 100 mL) and the combined organic phase is washed with water (100 mL) and saline (100 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is then dissolved in methanol (630 mL) and treated

25 with anhydrous potassium carbonate (17.3 g), and the mixture is stirred at ambient temperature for 40 minutes, concentrated under reduced pressure, diluted with water (100 mL) and extracted with diethyl ether (2 x 150 mL). The combined organic phase is washed with water (50 mL) and saline (50 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the

30 crude product which is chromatographed on silica gel (230 -400 mesh, 1 kg), eluting with a gradient of ethyl acetate/hexane (15/85 - 50/50). Pooling and concentration of those fractions with an R<sub>f</sub> = 0.17 by TLC (ethyl acetate/hexane, 25/75) gives the title compound, mp 123 - 125°C.

Step 4: 4-[4-[(Phenylmethoxy)carbonyl]amino-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

A mixture of 3,6-dihydro-4-[4-amino-2-fluorophenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic



acid

1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 20, Step 3, 11.44 g) and 10% palladium-on-carbon (4 g) in methanol (400 mL) in four Parr bottles is shaken on the Parr apparatus under a hydrogen atmosphere at 40 psi for two hours, the catalyst is removed by filtration through Celite, and the filtrate is concentrated under reduced pressure to give the 4-[4-amino-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester intermediate. A mixture of this intermediate (11.17 g) and sodium bicarbonate (6.57 g) in dry tetrahydrofuran (390 mL) is treated with benzyl chloroformate (5.86 mL), and the resulting mixture is stirred at ambient temperature for 15 hours and washed with water (200 mL). The aqueous phase is extracted with methylene chloride (150 mL), and the combined organic phase is washed with saline (50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product which is chromatographed on silica gel (70 - 230 mesh, 800 g), eluting with a gradient of ethyl acetate/hexane (15/85 - 25/75). Pooling and concentration of those fractions with an  $R_f = 0.38$  by TLC (ethyl acetate/hexane, 25/75) gives the title compound, mp 96 - 98°C.

Step 5: (R)-(-)-4-[4-[5-(Hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

A solution of 4-[4-[(phenylmethoxy)carbonyl]amino-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 20, Step 4, 0.500 g) in dry tetrahydrofuran (5.7 mL) at -78°C under  $N_2$  is treated with n-butyllithium (0.73 mL, 1.6M in hexanes) dropwise over five minutes. The resulting mixture is stirred at -78°C for 45 minutes and is then treated with (R)-(-)-glycidyl butyrate dropwise. The resulting solution is allowed to warm to ambient temperature over approximately 45 minutes and is stirred for an additional 20 hours, after which the reaction is quenched with saturated aqueous ammonium chloride (10 mL), diluted with water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL). The combined organic phase is washed with saline (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product which is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 40 g), eluting with methanol/methylene chloride (1/99). Pooling and concentration of those fractions with an  $R_f = 0.37$  by TLC (methanol/chloroform, 5/95) gives the title compound, mp 120 - 122°C.

Step 6: (R)-(-)-4-[4-[5-[(Methylsulfonyl)oxymethyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

A solution of (R)-(-)-4-[4-[5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-

fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 20, Step 5, 970 mg) and triethylamine (0.50 mL) in dry methylene chloride (9.5 mL) at 0°C under N<sub>2</sub> is treated with methanesulfonyl chloride (0.20 mL) dropwise. The resulting mixture is stirred at 0°C for one hour, diluted with methylene chloride (40 mL), washed with water (10 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL) and saline (10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the title compound, mp 163 - 165°C.

Step 7: (R)-(-)-4-[4-[5-(Azidomethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

10 A mixture of (R)-(-)-4-[4-[5-[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 20, Step 6, 13.83 g) and sodium azide (7.62 g) in dry dimethylformamide (117 mL) under N<sub>2</sub> is stirred at 60°C for five hours and at ambient temperature for 16 hours. The mixture is then diluted with ethyl acetate  
15 (200 mL), washed with water (8 x 100 mL) and saline (100 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the title compound, mp 109 - 110°C.

Step 8: (S)-(-)-4-[4-[5-(Aminomethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

20 A solution of (R)-(-)-4-[4-[5-(azidomethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 20, Step 7, 12.05 g) in dry tetrahydrofuran (96 mL) under N<sub>2</sub> is treated with triphenylphosphine (8.29 g) over five minutes, and the resulting mixture is stirred at ambient temperature for two hours. The mixture is then treated with water (3.1  
25 mL), heated up to 40°C, stirred at 40°C for five hours and at ambient temperature for 12 hours, and then concentrated under reduced pressure to give a viscous oil which is chromatographed on silica gel (70 - 230 mesh, 500 g), eluting with a gradient of methanol/methylene chloride (2.5/97.5 - 15/85). Pooling and concentration of those fractions with an R<sub>f</sub> = 0.26 by TLC (methanol/chloroform,  
30 10/90) gives the title compound, mp 136 - 137°C.

Step 9: (S)-(-)-4-[4-[5-(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylether ester

A solution of (S)-(-)-4-[4-[5-(aminomethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 20,  
35 Step 8, 9.45 g) in dry methylene chloride (96 mL) under N<sub>2</sub> is treated with pyridine (5.82 mL) and acetic anhydride (3.40 mL), and the resulting mixture is

stirred at ambient temperature for four hours, diluted with methylene chloride (25 mL), washed with water (25 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (25 mL) and saline (25 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product which is then chromatographed on silica  
5 gel (230 - 400 mesh, 350 g), eluting with a gradient of methanol/chloroform (2.5/97.5 - 7.5/92.5). Pooling and concentration of those fractions with an  $R_f = 0.51$  by TLC (methanol/chloroform, 10/90) gives the title compound, mp 144 - 146°C.

Step 10: (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

10 A solution of (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 20, Step 9, 10.44 g) in dry methylene chloride (100 mL) at 0°C under  $N_2$  is treated with trifluoroacetic acid (24.0 mL) over one minute, and the resulting mixture is stirred at 0°C for 1.75 hours, concentrated under reduced pressure, diluted with water (100  
15 mL), cooled in an ice bath, adjusted to pH 11 with saturated aqueous potassium carbonate, and extracted with methanol/methylene chloride (5/95, 6 x 100 mL). The combined organic phase is dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the title compound, mp 163 - 164°C.

20 EXAMPLE 21 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(Benzyloxy)acetyl]-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 18, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide (EXAMPLE 20,) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-  
25 piperidinyl)phenyl]-5-oxazolidinyl]-methyl]acetamide and purifying the crude product by trituration with chloroform/diethyl ether and filtration, the title compound is obtained, mp 147 - 149°C.

EXAMPLE 22 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

30 A mixture of (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloxy)acetyl]-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 21, 5.00 g) and 20% palladium hydroxide on carbon (2.80 g) in methanol (500 mL) is stirred under a hydrogen atmosphere (balloon) for four hours, the catalyst is removed by filtration  
35 through Celite and the filtrate is concentrated under reduced pressure, triturated with methylene chloride/diethyl ether and filtered to give the title compound, mp

182 - 183°C.

EXAMPLE 23      (S)-(-)-N-[3-[4-[1-(Indole-2-carbonyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamide

5            A solution of indole-2-carboxylic acid (79 mg) and 1,1'-carbonyldiimidazole (80 mg) in dry tetrahydrofuran (2.0 mL) is stirred at ambient temperature for one hour, and a solution of (S)-(-)-N-[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methylacetamide (EXAMPLE 20, 150 mg) in dry tetrahydrofuran (6.0 mL) is added. The mixture is then stirred at ambient temperature for 19 hours,  
10 concentrated under reduced pressure, diluted with methylene chloride (20 mL), washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL), water (10 mL) and saline (10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product which is chromatographed on silica gel (70 - 230 mesh, 10 g), eluting with methanol/methylene chloride (7.5/92.5). Pooling and  
15 concentration of those fractions with an  $R_f = 0.67$  by TLC (methanol/chloroform, 10/90) and recrystallization from chloroform/diethyl ether gives the title compound, mp 223 - 225°C.

EXAMPLE 24      (S)-(-)-N-[3-[4-[1-(Isoxazole-5-carbonyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamide

20            A solution of isoxazole-5-carboxylic acid (79 mg) and 1,1'-carbonyldiimidazole (80 mg) in dry tetrahydrofuran (2.0 mL) is stirred at ambient temperature for one hour, and a solution of (S)-(-)-N-[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methylacetamide (EXAMPLE 20, 150 mg) in dry tetrahydrofuran (6.0  
25 mL) is added. The mixture is then stirred at ambient temperature for 19 hours, concentrated under reduced pressure, diluted with methylene chloride (20 mL), washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL), water (10 mL) and saline (10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product which is chromatographed on silica gel (70  
30 - 230 mesh, 10 g), eluting with methanol/methylene chloride (7.5/92.5). Pooling and concentration of those fractions with an  $R_f = 0.67$  by TLC (methanol/chloroform, 10/90) and recrystallization from chloroform/diethyl ether gives the title compound, mp 290 - 292°C.

35 EXAMPLE 25      (S)-(-)-N-[3-[4-[1-(Methylsulfonyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamide

A solution of (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 20, 125 mg) and pyridine (60  $\mu$ L) in dry methylene chloride (1.9 mL) at 0°C is treated with methanesulfonyl chloride (32  $\mu$ L), and the resulting mixture was stirred at 0°C for one hour and at ambient temperature for 16 hours. The reaction mixture is then diluted with methylene chloride (30 mL), washed with water (10 mL) and saline (10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, and the residue is recrystallized from methylene chloride/diethyl ether to give the title compound, mp 240 - 242°C.

10

**EXAMPLE 26**      (S)-(-)-4-[4-[5-(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid methyl ester

A mixture of (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 20, 150 mg) and sodium bicarbonate (75 mg) in dry tetrahydrofuran (6 mL) at 0°C under N<sub>2</sub> is treated with methyl chloroformate (38  $\mu$ L), and the resulting mixture is stirred at 0°C for one hour. The reaction is then diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with water (10 mL) and saline (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure, and the residue is recrystallized from methylene chloride/diethyl ether to give the title compound, mp 165 - 166°C.

20

**EXAMPLE 27**      (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Cyanomethyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

A mixture of (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 20, 150 mg), chloroacetonitrile (31  $\mu$ L) and anhydrous potassium carbonate (124 mg) in dry acetonitrile (4 mL) under N<sub>2</sub> was stirred at ambient temperature for 20 hours, diluted with methylene chloride (20 mL), washed with water (10 mL) and saline (10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, and the residue is recrystallized from methylene chloride/diethyl ether to give the title compound, mp 165 - 167°C.

30

**EXAMPLE 28**      (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(2-Fluoroethyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 27, and making non-critical

35

variations but substituting 2-flouroethyl 4-toluenesulfonic acid ester for chloroacetonitrile and purifying the crude product by chromatography on silica gel (70 - 230 mesh, 30 g), eluting with methanol/methylene chloride, the title compound is obtained, mp 155 - 157°C.

5

**EXAMPLE 29**      (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Formyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

A mixture of (S)-(-)-3-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 20, 150 mg), 1-(3-dimethylaminopropyl)-  
 10 3-ethylcarbodiimide hydrochloride (171 mg) and formic acid (34 µL) in dry tetrahydrofuran (6 mL) is stirred at ambient temperature for one hour, diluted with methylene chloride (10 mL), washed with water (10 mL) and saline (10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, and the residue is recrystallized from methylene chloride/diethyl ether to give the title  
 15 compound, mp 186 - 187°C.

**EXAMPLE 30**      (S)-(-)-4-[4-[5-[[2,2-Dichloroacetyl]amino]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

A solution of (S)-(-)-4-[4-[5-(aminomethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 20,  
 20 Step 8, 400 mg) in dry methylene chloride (4.1 mL) at 0°C under N<sub>2</sub> is treated with triethylamine (0.21 mL) and dichloroacetyl chloride (0.11 mL), and the resulting mixture is stirred at 0°C for three hours, diluted with methylene chloride (10 mL), washed with water (10 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL) and  
 25 saline (10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product which is then chromatographed on silica gel (70 - 230 mesh, 50 g), eluting with methanol/chloroform (5/95). Pooling and concentration of those fractions with an R<sub>f</sub> = 0.53 by TLC (methanol/chloroform, 10/90), trituration with methylene chloride/diethyl ether and filtration gives the  
 30 title compound, mp 168 - 170°C.

**EXAMPLE 31**      (S)-(-)-2,2-Dichloro-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-(4-piperidinyl)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 20, Step 10), and making non-  
 35 critical variations but substituting (S)-(-)-4-[4-[5-[[2,2-dichloroacetyl]amino]methyl]-

2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 30) for (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.37, 7.22, 7.10, 5.99, 5.29, 4.83, 4.07, 3.78, 3.71, 5 3.30, 2.98, 2.83, 2.09, 1.81 δ.

**EXAMPLE 32**      (S)-(-)-2,2-Dichloro-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-4-piperidinyl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 18, and making non-critical  
10 variations but substituting (S)-(-)-2,2-dichloro-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-(4-piperidinyl)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 31) for (S)-(-)-3-N-[4-(4-piperidinyl)phenyl]-5-acetamidomethyl-2-oxazolidinone and acetoxyacetyl chloride for benzyloxyacetyl chloride, the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.42, 7.15, 6.24, 4.77, 4.04, 3.77, 3.68, 3.20, 3.07, 2.71, 2.20, 2.02, 1.88,  
15 1.68 δ.

**EXAMPLE 33**      (S)-(-)-2,2-Dichloro-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-[1-(hydroxyacetyl)-4-piperidinyl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

A mixture of (S)-(-)-2,2-dichloro-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-4-piperidinyl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 32, 110 mg) and  
20 anhydrous potassium carbonate (60 mg) in methanol (8.8 mL) is stirred under N<sub>2</sub> at ambient temperature for one hour and then concentrated under reduced pressure and chromatographed on silica gel (70 - 230 mesh, 10 g), eluting with methanol/chloroform (10/90). Pooling and concentration of those fractions with an  
25 R<sub>f</sub> = 0.41 by TLC (methanol/chloroform, 10/90), repurification by radial chromatography (2000μ silica gel plate) eluting with methanol/methylene chloride, and trituration with chloroform/diethyl ether gives the title compound, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.46, 7.39, 7.15, 5.99, 4.84, 4.74, 4.22, 4.09, 3.77, 3.61, 3.10, 2.79, 1.89, 1.65 δ.

30

**EXAMPLE 34**      (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-4-piperidinyl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 18, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 20,) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-

35

piperidinyl)phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide and acetoxyacetyl chloride for benzyloxyacetyl chloride, the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.42, 7.15, 6.24, 4.77, 4.04, 3.77, 3.68, 3.20, 3.07, 2.71, 2.20, 2.02, 1.88, 1.68 δ.

5 **EXAMPLE 35**      (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3,5-difluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Step 1:      1-(3,5-Difluorophenyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane

Following the general procedure of Step 1 of EXAMPLE 20, and making non-critical variations but substituting 3,5-difluoroaniline for 3-fluoroaniline, the title  
10 compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 6.38, 6.31, 0.87, 0.17 δ.

Step 2:      3,6-Dihydro-4-[4-amino-2,6-difluorophenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

Following the general procedure of Step 3 of EXAMPLE 20, and making non-critical variations but substituting 1-(3,5-difluorophenyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1-aza-  
15 2,5-disilacyclopentane(EXAMPLE 35, Step 1) for 1-(3-fluorophenyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane, the title compound is obtained, mp 134 - 135°C.

Step 3:      4-[4-[(Phenylmethoxy)carbonylamino-2,6-difluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

Following the general procedure of Step 4 of EXAMPLE 20, and making non-critical variations but substituting 3,6-dihydro-4-[4-amino-2,6-difluorophenyl]-1(2H)-  
20 pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 35, Step 2) for 3,6-dihydro-4-[4-amino-2-fluorophenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester and purifying the crude product by trituration with ethyl acetate/hexane and  
25 filtration, the title compound is obtained, mp 153 -155°C.

Step 4:      (R)-(-)-4-[4-[5-(Hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2,6-difluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

Following the general procedure of Step 3 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting 4-[4-[(phenylmethoxy)carbonylamino]-2,6-  
30 difluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 35, Step 3) for 3,6-dihydro-4-[4-[(phenylmethoxy)carbonylamino]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.11, 4.75, 4.22, 3.96, 3.75, 3.06, 2.76, 2.50, 1.98, 1.65, 1.48 δ.

Step 5:      (R)-(-)-4-[4-[5-[(Methylsulfonyl)oxymethyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2,6-difluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

Following the general procedure of Step 4 of EXAMPLE 17, and making non-



critical variations but substituting (R)-(-)-4-[4-[5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2,6-difluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 35, Step 4) for (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title  
5 compound is obtained, mp 125 - 126°C.

Step 6: (R)-(-)-4-[4-[5-(Azidomethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2,6-difluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

Following the general procedure of step 7 of EXAMPLE 20, and making non-critical variations but substituting (R)-(-)-4-[4-[5-[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2,6-difluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl  
10 ester (EXAMPLE 35, Step 5) for (R)-(-)-4-[4-[5-[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester, the title compound is obtained, mp 125 - 127°C.

Step 7: (S)-(-)-4-[4-[5-(Acetylaminomethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2,6-difluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic 1,1-dimethylethyl ester  
15

A mixture of (R)-(-)-4-[4-[5-(azidomethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2,6-difluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester ((EXAMPLE 35, Step 6, 1.51 g) and 10% palladium on carbon (367 mg) in methanol (35 mL) is stirred under a hydrogen atmosphere (balloon) for 18 hours, the catalyst is removed  
20 by filtration through Celite and the filtrate is concentrated under reduced pressure to give the 5-aminomethyl-2-oxazolidinone intermediate ( $R_f = 0.10$  by TLC, methanol/chloroform, 5/95). A solution of this intermediate (1.28 g) and pyridine (2.51 mL) in dry methylene chloride (31 mL) at 0°C under  $N_2$  is treated with acetic anhydride (1.47 mL), and the resulting solution is allowed to warm to ambient  
25 temperature with stirring over 1.5 hours. The mixture is then diluted with methylene chloride (15 mL), washed with water (10 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (2 x 10 mL) and saline (10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product which is chromatographed on silica gel (70 - 230 mesh, 150 g), eluting with a gradient of  
30 methanol/methylene chloride (1/99 - 4/96). Pooling and concentration of those fractions with an  $R_f = 0.31$  by TLC (methanol/chloroform, 5/95), trituration with diethyl ether and filtration gives the title compound, NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 7.06, 6.56, 4.78, 4.22, 4.00, 3.74, 3.65, 3.05, 2.75, 2.02, 1.96, 1.64, 1.47  $\delta$ .

Step 8: (S)-(-)-N-[2-Oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3,5-difluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methylacetamide  
35

A mixture of (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylaminomethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2,6-

difluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic 1,1-dimethylethyl ester ((EXAMPLE 35, Step 7, 847 mg) and trifluoroacetic acid (12 mL) maintained at 0°C under N<sub>2</sub> is stirred for two hours and then concentrated under reduced pressure to remove excess trifluoroacetic acid. The residue is diluted with saturated aqueous potassium carbonate (70 mL) and methylene chloride (50 mL), and the layers are separated. The aqueous phase is extracted with methylene chloride (2 x 50 mL), and the combined organic phase is dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated under reduced pressure, triturated with diethyl ether and recrystallized from ethyl acetate to give the title compound, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.08, 6.10, 4.78, 4.00, 3.74, 3.64, 3.19, 3.07, 2.72, 2.03, 1.99, 1.68 δ.

**EXAMPLE 36**      (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(Benzyloxy)acetyl]-4-piperidinyl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 18, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3,5-difluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 35) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, the title compound is obtained, mp 169°C - 171°C.

**EXAMPLE 37**      (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-4-piperidinyl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

A mixture of (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloxy)acetyl]-4-piperidinyl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 36, 207 mg) and 10% palladium-on-carbon (100 mg) in methanol (9 mL) is shaken on a Parr apparatus under a hydrogen atmosphere at 40 psi for 20 hours, the catalyst is removed by filtration through Celite and the filtrate is concentrated under reduced pressure to give the crude product which is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 20 g), eluting with a gradient of methanol/methylene chloride (5/95 - 10/90). Pooling and concentration of those fractions with an R<sub>f</sub> = 0.26 by TLC (methanol/chloroform, 10/90) and recrystallization from methylene chloride/diethyl ether gives the title compound, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.07, 6.80, 4.78, 4.69, 4.18, 3.99, 3.74, 3.63, 3.60, 3.16, 3.06, 2.90, 2.72, 2.00, 1.97, 1.75 δ.

**EXAMPLE 38**      (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Step 1:      (S)-(-)-4-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-

fluorophenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

A mixture of (S)-(-)-N-[[3-[4-trimethylstannyl-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (690 mg), 3,6-dihydro-4-

5 [[(trifluoromethyl)sulfonyloxy]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (step 2 of EXAMPLE 20, 500 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (14 mg) and triphenylarsine (37 mg) in N-methyl-2-pyrrolidinone (7.5 mL) is degassed, stirred under N<sub>2</sub> at ambient temperature for 4.5 days, diluted with ethyl acetate, washed with water (3 x 40 mL) and saline (20 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is  
10 chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 120 g), eluting with a gradient of methanol/methylene chloride (1/99 - 2/98), and those fraction having an R<sub>f</sub> = 0.27 by TLC (methanol/chloroform, 2 x 5/95) are pooled and concentrated to give the title compound, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.39, 7.22, 7.13, 7.01, 5.92, 4.82, 4.06, 3.80, 3.67, 3.61, 2.47, 2.03, 1.49 δ.

15 Step 2: (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

A solution of (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 38, Step 1, 1.00g) in dry methylene chloride (9.2 mL) at 0°C under N<sub>2</sub>  
20 is treated with trifluoroacetic acid (2.3 mL) over one minute, and the resulting mixture is stirred at 0°C for three hours and added slowly to saturated aqueous potassium carbonate (30 mL) to neutralize excess trifluoroacetic acid. The resultant slurry is filtered and the precipitate is chromatographed on silica gel (70 - 230 mesh, 60 g), eluting with ammonium hydroxide/methanol/methylene chloride  
25 (0.25/19.75/80). Those fractions with an R<sub>f</sub> = 0.08 by TLC (methanol/chloroform, 20/80) are pooled and concentrated under reduced pressure to give the title compound, <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) 7.47, 7.33, 7.25, 6.02, 4.80, 4.15, 3.83, 3.58, 3.47, 3.04, 2.46, 1.98 δ.

30 EXAMPLE 39 (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-(acetoxyl)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 18, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 38) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-  
35 3-[4-(4-piperidiny)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide and acetoxyacetyl chloride for benzyloxyacetyl chloride, the title compound is obtained, mp 188 -

191°C.

**EXAMPLE 40**      (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

5            A mixture of (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 39, 475 mg) and anhydrous potassium carbonate (303 mg) in methanol (44 mL) is stirred under N<sub>2</sub> at ambient temperature for 1.5 hours and then adjusted to pH 7 with aqueous hydrochloric acid (1M) and concentrated under reduced pressure. The residue is  
10 chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 40 g), eluting with a gradient of methanol/chloroform (5/95 - 10/90), and those fractions with an R<sub>f</sub> = 0.21 by TLC (methanol/chloroform, 10/90) are pooled and concentrated under reduced pressure. The resulting foam is then triturated with methylene chloride/diethyl ether and the precipitate filtered to give the title compound, Anal. calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F: C,  
15 58.31; H, 5.67; N, 10.74. Found: C, 58.15; H, 5.64; N, 10.72.

**EXAMPLE 41**      (5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Step 1:      (S)-(-)-N-[[3-[4-Ethenyl-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide  
20            A mixture of (S)-(-)-N-[[3-[4-iodo-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (5.45 g), vinyltributyltin (5.48 g) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (303 mg) in 1,4-dioxane (72 mL) under N<sub>2</sub> is degassed, heated up to reflux, refluxed for seven hours, cooled to  
25 ambient temperature and stirred for 12 hours. The mixture is then diluted with ethyl acetate (40 mL) and water (50 mL) and the layers are separated. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate (2 x 30 mL), and the combined organic phase is washed with saline (40 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, concentrated under reduced pressure and triturated with diethyl ether.  
30 The resultant precipitate is filtered to give the title compound, mp 165 - 166°C.

Step 2:      (5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

            A solution of (S)-(-)-N-[[3-[4-vinyl-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 41, Step 1, 3.50 g) and trifluoroacetic  
35 acid (0.23 mL) in dry methylene chloride under N<sub>2</sub> is treated with a solution of N-benzyl-N-(methoxymethyl) trimethylsilylmethylamine (6.10 g) in dry methylene

chloride (50 mL) dropwise over 4.5 hours, and the resulting solution was stirred at ambient temperature for 17 hours. The reaction mixture is then washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (30 mL), water (30 mL) and saline (30 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give a residue which is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 350 g), eluting with a gradient of methanol/methylene chloride (1/99 - 10/90). Pooling and concentration of those fractions with an  $R_f = 0.19$  by TLC (methanol/chloroform, 10/90) and trituration with methanol/diethyl ether gives the title compound, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.35, 7.25, 7.13, 6.08, 4.78, 4.03, 3.76, 3.69, 3.62, 2.97, 2.78, 2.56, 2.33, 2.02, 1.85  $\delta$ .

**EXAMPLE 42**      (5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(3-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

A mixture of (5S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 41, 1.09 g) and 20% palladium hydroxide on carbon (545 mg) in methanol (30 mL) is shaken on the Parr apparatus under a hydrogen atmosphere at 40 psi for 1.5 hours and at 10 psi for 18 hours. The catalyst is then removed by filtration through Celite, and the filtrate is concentrated under reduced pressure to give the title compound, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.39, 7.24, 7.11, 6.35, 4.78, 4.04, 3.77, 3.67, 3.44, 3.37, 3.18, 3.11, 2.88, 2.21 2.02, 1.86  $\delta$ .

**EXAMPLE 43**      (5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(benzyloxy)acetyl]-3-pyrrolidinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 18, and making non-critical variations but substituting (5S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(3-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 42) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, the title compound is obtained, HRMS calculated for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F: 470.2091. Found: 470.2106.

**EXAMPLE 44**      (5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(hydroxyacetyl)-3-pyrrolidinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 22, and making non-critical variations but substituting (5S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[1-(benzyloxy)acetyl]-3-pyrrolidinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 43) for

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloxy)acetyl]-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, the title compound is obtained, FAB-HRMS calculated for  $C_{18}H_{22}N_3O_5F + H$ : 380.1622. Found: 380.1625.

5 **EXAMPLE 45**      (5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(formyl)-3-pyrrolidinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 29, and making non-critical variations but substituting (5S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(3-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 44) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-  
10 piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, the title compound is obtained, HRMS calculated for  $C_{17}H_{20}FN_3O_4$ : 349.1438. Found: 349.1444.

**EXAMPLE 46**      (5S)-3-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-pyrrolidinecarboxylic acid methyl ester

15 Following the general procedure of EXAMPLE 26, and making non-critical variations but substituting (5S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(3-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 44) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-  
piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, the title compound is obtained, HRMS calculated for  $C_{18}H_{22}FN_3O_5$ : 379.1543. Found: 379.1546.

20

**EXAMPLE 47**      (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Step 1:      3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl trifluoromethanesulfonic acid ester

Following the general procedure of Step 2 of EXAMPLE 20, and making non-  
25 critical variations but substituting tetrahydropyran-4-one for 1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidone, the title compound is obtained,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 5.82, 4.27, 3.90, 2.47  $\delta$ .

Step 2:      3-Fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzenamine

Following the general procedure of Step 3 of EXAMPLE 20, and making non-  
30 critical variations but substituting 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl trifluoromethanesulfonic acid ester (EXAMPLE 47, Step 1) for 3,6-dihydro-4-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester, the title compound is obtained, mp 86°C- 88°C.

Step 3:      3-Fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzenaminecarboxylic acid  
35 phenylmethyl ester

A mixture of 3-fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzenamine (EXAMPLE

47, Step 2, 2.28 g) and sodium bicarbonate (1.98 g) in tetrahydrofuran (59 mL) is treated with benzyl chloroformate (1.85 mL), and the resulting slurry is stirred at ambient temperature for six hours. The mixture is then washed with water (50 mL), the aqueous phase is extracted with methylene chloride (50 mL), and the  
 5 combined organic phase is washed with saline (25 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is then chromatographed on silica gel (70 - 230 mesh, 80 g), eluting with ethyl acetate/hexane (15/85), and those fractions with an  $R_f = 0.45$  by TLC (ethyl acetate/hexane, 25/75) are pooled and concentrated to give the title compound, mp  
 10 75 - 76°C.

Step 4: (R)-(-)-3-[3-Fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinone

Following the general procedure of Step 3 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting 3-fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzenaminecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 47, Step 3) for 3,6-dihydro-4-[4-[(phenylmethoxy)carbonylamino]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title compound is obtained, mp 127 - 130°C.

Step 5: (R)-(-)-3-[3-Fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-5-[[methylsulfonyl]oxymethyl]-2-oxazolidinone

20 Following the general procedure of Step 4 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting (R)-(-)-3-[3-fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinone (EXAMPLE 47, Step 4) for (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title compound is obtained, mp  
 25 166 - 169°C (decomp.).

Step 6: (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of Step 5 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting (R)-(-)-3-[3-fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-5-[[methylsulfonyl]oxy]methyl-2-oxazolidinone (EXAMPLE 47, Step 5)  
 30 for (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[methylsulfonyl]oxy]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title compound is obtained, mp 148 - 151°C.

35 EXAMPLE 48 (S)-(-)-N-[[3-[4-[Tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

A mixture of (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 47, 1.00g) and 10% palladium-on-carbon (637 mg) in methanol (60 mL) is shaken on a Parr apparatus under a hydrogen atmosphere at 40 psi for three hours, the catalyst is removed by filtration through Celite and the filtrate is concentrated under reduced pressure to give the title compound, mp 191- 192°C.

**EXAMPLE 49**      (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

10 Step 1:      3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl trifluoromethanesulfonic acid ester

Following the general procedure of Step 2 of EXAMPLE 20 , and making non-critical variations but substituting tetrahydrothiopyran-4-one for 1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidone, the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 6.01, 3.30, 2.86, 2.62 δ.

15 Step 2:      3-Fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)benzenamine

Following the general procedure of Step 3 of EXAMPLE 20, and making non-critical variations but substituting 3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl trifluoromethanesulfonic acid ester (EXAMPLE 49, Step 1) for 3,6-dihydro-4-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester, the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 6.98, 6.40, 6.35, 5.94, 3.73, 3.31, 2.84, 2.62 δ.

20 Step 3:      3-Fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)benzenaminecarboxylic acid phenylmethyl ester

Following the general procedure of Step 3 of EXAMPLE 47, and making non-critical variations but substituting 3-fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)benzenamine (EXAMPLE 49, Step 2) for 3-fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzenamine, the title compound is obtained, mp 99 - 101°C.

30 Step 4:      (R)-(-)-3-[3-Fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinone

Following the general procedure of Step 3 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting 3-fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)benzenaminecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 49, Step 3) for 3,6-dihydro-4-[4-[[[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title compound is obtained, mp 119 - 122°C.

35 Step 5:      (R)-(-)-3-[3-Fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-5-[[[(methylsulfonyl)oxylmethyl]-2-oxazolidinone



Following the general procedure of Step 4 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting (R)-(-)-3-[3-fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinone (EXAMPLE 49, Step 4) for (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-  
 5 pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title compound is obtained, mp 138 - 141°C.

Step 6: (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of Step 5 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting (R)-(-)-3-[3-fluoro-4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-5-[[[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxazolidinone (EXAMPLE 49, Step 5) for (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title  
 10 compound is obtained, mp 187 - 189°C.

15

EXAMPLE 50 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide S,S-dioxide

A solution of (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 49, 300 mg) in water/acetone  
 20 (25%, 17 mL) is treated with N-methylmorpholine N-oxide (301 mg) followed by osmium tetroxide (2.5 wt% in t-butanol, 0.54 mL), and the resulting mixture is stirred at ambient temperature overnight. The mixture is then quenched with saturated aqueous sodium bisulfite (10 mL) and extracted with methylene chloride (2 x 20 mL). The combined organic phase is washed with saline (10 mL), dried over  
 25 sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product which is then chromatographed on silica gel (70 - 230 mesh, 30 g), eluting with a gradient of methanol/methylene chloride (3/97 - 5/95). Pooling of fractions with an  $R_f = 0.49$  by TLC (methanol/chloroform, 10/90) and trituration with methylene chloride/diethyl ether gives the title compound, mp 181 - 182°C.

30

EXAMPLE 51 (S)-(-)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide S,S-dioxide

Following the general procedure of EXAMPLE 48, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-  
 35 fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide S,S-dioxide (EXAMPLE 50) for (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-

oxazolidinyl)methyl]acetamide and recrystallizing the product from methylene chloride/diethyl ether, the title compound is obtained, mp 199 - 200°C.

**EXAMPLE 52**            (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-  
5 oxazolidinyl)methyl]acetamide

Step 1:    4-[4-(Hydroxy)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]benzenaminecarboxylic acid  
phenylmethyl ester

Following the general procedure of Step 1 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting tetrahydropyran-4-one for N-(carbobenzyloxy)-4-  
10 piperidone, the title compound is obtained, mp 143 - 145°C.

Step 2:    4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)benzenaminecarboxylic acid  
phenylmethyl ester

Following the general procedure of Step 2 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting 4-[4-(hydroxy)tetrahydro-2H-pyran-4-  
15 yl]benzenaminecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 52, Step 1) for 4-hydroxy-4-[4-[[[(phenylmethoxy)carbonyl] amino]phenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester and recrystallizing the crude product from ethyl acetate/hexane, the title compound is obtained, mp  
145 - 148°C.

20 Step 3:    (R)-(-)-3-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-5-hydroxymethyl-2-  
oxazolidinone

Following the general procedure of Step 3 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting 4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-  
yl)benzenaminecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 52, Step 2) for 3,6-  
25 dihydro-4-[4-[[[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester and triturating the crude product with ethyl acetate/hexane (50/50), the title compound is obtained, Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: C: 65.44; H, 6.22; N, 5.09. Found: C: 65.05; H, 6.04; N, 4.91.

Step 4:    (R)-(-)-3-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-5-  
30 [[[(methylsulfonyl)oxymethyl]-2-oxazolidinone

Following the general procedure of Step 4 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-5-  
hydroxymethyl-2-oxazolidinone (EXAMPLE 52, Step 3) for (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-  
[5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid  
35 phenylmethyl ester, the title compound is obtained, mp 182 - 184°C.

Step 5:    (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-

oxazolidinylmethylacetamide

Following the general procedure of Step 5 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-5-[[[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxazolidinone (EXAMPLE 52, Step 4) for (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.45, 7.36, 6.63, 6.09, 4.77, 4.31, 4.05, 3.92, 3.80, 3.65, 2.48, 2.01 δ.

10 EXAMPLE 53      (S)-(-)-N-[[3-[4-[Tetrahydro-2H-pyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 48, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 52) for (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, the title compound is obtained, mp 185°C - 187°C.

EXAMPLE 54      (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

20 Step 1:      4-[4-(Hydroxy)tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]benzenaminecarboxylic acid phenylmethyl ester

Following the general procedure of Step 1 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting tetrahydrothiopyran-4-one for N-(carbobenzyloxy)-4-piperidone and recrystallizing the product from ethyl acetate/hexane, the title compound is obtained, mp 152 - 154°C.

Step 2:      4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)benzenaminecarboxylic acid phenylmethyl ester

Following the general procedure of Step 2 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting 4-[4-(hydroxy)tetrahydrothiopyran-4-yl]benzenaminecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 54, Step 1) for 4-hydroxy-4-[4-[[[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]phenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester and triturating the crude product with diethyl ether or recrystallizing from ethyl acetate/hexane, the title compound is obtained, mp 150 - 152°C.

35 Step 3:      (R)-(-)-3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-5-hydroxymethyl-2-

oxazolidinone

Following the general procedure of Step 3 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting 4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)benzenaminecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 54, Step 2) for 3,6-

5 dihydro-4-[4-[(phenylmethoxy)carbonylamino]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester and triturating the crude product with methanol/methylene chloride, the title compound is obtained, mp 182 - 184°C (decomp.).

Step 4: (R)-(-)-3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-5-[[methylsulfonyl]oxymethyl]-2-oxazolidinone

10 Following the general procedure of Step 4 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinone (EXAMPLE 54, Step 3) for (R)-(-)-3,6-

15 dihydro-4-[4-[5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester and triturating the crude product with methylene chloride/diethyl ether (25/75), the title compound is obtained, mp 171 - 174°C (decomp.).

Step 5: (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

20 Following the general procedure of Step 5 of EXAMPLE 17, and making non-critical variations but substituting (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-5-[[methylsulfonyl]oxymethyl]-2-oxazolidinone (EXAMPLE 54, Step 4) for (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[methylsulfonyl]oxy]methyl]-2-oxo-3-

25 oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester and acetonitrile for isopropanol, the title compound is obtained, mp 169°C - 173°C (decomp.).

EXAMPLE 55 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide S.S-dioxide

30 Following the general procedure of EXAMPLE 50, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 54) for (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-

35 2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide and triturating the product with ethyl acetate/methylene chloride, the title compound is obtained, mp 185 - 187°C.

EXAMPLE 56 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-

fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 29, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide (EXAMPLE 38) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide, the title compound is obtained, mp 148 - 151 °C.

EXAMPLE 57      (S)-(-)-4-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid methyl ester

Following the general procedure of EXAMPLE 26, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide (EXAMPLE 38) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide, the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.35, 7.18, 7.10, 6.85, 5.89, 4.78, 4.08, 4.02, 3.78, 3.71, 3.64, 2.45, 2.00 δ.

EXAMPLE 58      (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide

Step 1:      (S)-(-)-4-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

Following the general procedure of step 1 of EXAMPLE 38, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide for (S)-(-)-N-[[3-[4-(trimethylstannyl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide, the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.45, 7.35, 6.55, 6.00, 4.77, 4.05, 3.80, 3.63, 2.49, 2.01, 1.48 δ.

Step 2:      (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide

A solution of (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 58, step 1, 0.92g) in dry methylene chloride (8.8 mL) at 0°C under N<sub>2</sub> is treated with trifluoroacetic acid (2.2 mL) over one minute, and the resulting mixture is stirred at 0°C for four hours and added slowly to saturated aqueous potassium carbonate (30 mL) at 0°C to neutralize excess trifluoroacetic acid. The mixture is then diluted with water (50 mL) and saline (50 mL), extracted with

methanol/methylene chloride (3 x 150 mL, 25/75), and the combined organic phase is dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the title compound, mp 164 - 166°C (decomp.).

5 **EXAMPLE 59**      (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-[1-[(acetoxy)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 18, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 58) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-  
10 (4-piperidinyl)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide and acetoxyacetyl chloride for benzyloxyacetyl chloride, the title compound is obtained, HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 415.1743. Found: 415.1752.

15 **EXAMPLE 60**      (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 40, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-[1-[(acetoxy)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 59) for (S)-(-)-N-  
20 [[2-oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, the title compound is obtained, HRMS (FAB) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H: 374.1716. Found: 374.1713.

25 **EXAMPLE 61**      (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 29, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 58) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-  
30 (4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, the title compound is obtained, mp 149 - 152°C.

**EXAMPLE 62**      (S)-(-)-4-[4-[5-(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid methyl ester

Following the general procedure of EXAMPLE 26, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 58) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-  
35 (4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, the title compound

is obtained, mp 142 - 145°C.

**EXAMPLE 63**      (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide S-oxide

5            A solution of sodium periodate (192 mg) in water at 0°C is treated with a slurry of (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 49, 300 mg) in methanol (10 mL), and the resulting mixture is allowed to slowly warm to ambient temperature over approximately one hour and is stirred overnight. The mixture is then concentrated  
10 to remove methanol, diluted with water (20 mL) and extracted with methanol/chloroform (3 x 30 mL, 5/95). The combined organic phase is washed with saline (20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product which is then chromatographed on silica gel (30 g, 70-230 mesh), eluting with methanol/methylene chloride (5/95). Those  
15 fractions an  $R_f = 0.39$  by TLC (methanol/chloroform, 10/90) were pooled and concentrated and the residue was recrystallized from methylene chloride/diethyl ether to give the title compound, mp 150 - 151°C.

**EXAMPLE 64**      (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide S-oxide

20            Following the general procedure of EXAMPLE 63, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 54) for (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide,  
25 the title compound is obtained, mp 158 -162°C (decomp.).

**EXAMPLE 65**      (S)-(-)-N-[[3-[4-(Tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide S,S-dioxide

30            A mixture of (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide S,S-dioxide (EXAMPLE 55, 75 mg) and 10% palladium-on-carbon (44 mg) in tetrahydrofuran (20 mL) is stirred under a hydrogen atmosphere (balloon) for one hour, the catalyst is removed by filtration through Celite, the filtrate is concentrated under reduced pressure and the residue is recrystallized from methylene chloride/diethyl ether to give the title compound,  
35 mp 190 - 192°C (decomp.).

**EXAMPLE 66**      3-(4-amino-2-fluorophenyl)pyrrolidine**Step 1:**      2-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-dimethylmalonate

A flame-dried 500 mL round bottom flask equipped with spinbar and addition funnel was charged with sodium hydride (4.0 g, 0.10 mol). This oil dispersion was washed three times with pentane (30 mL), dried under house vacuum, diluted with 50 mL of freshly distilled tetrahydrofuran, and cooled to 0°C. The grey suspension was drop-wise treated with a 100 mL THF solution of dimethylmalonate (5.7 mL, 50 mmol) with copious gas evolution. The resulting thick suspension was treated with a 100 mL THF solution of 3,4-difluoronitrobenzene, quickly turning golden in color and was warmed to 50°C for 16 hours. At this time, the deep red wine homogenous solution was cooled to RT, quenched with 300 mL 1M hydrochloric acid, and volatiles removed *in vacuo*. The resulting aqueous acidic residue was extracted three time with ethyl acetate (200 mL) with the combined organics washed once with brine (200 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to give 13.58 g of a brown solid. This material was triturated with a mixture of ethyl acetate/hexane/dichloromethane to afford 7.60 g of the title compound as a light yellow solid. The filtrate was concentrated and purified by Prep 500 HPLC on a single silica gel cartridge eluting with 25% ethyl acetate/hexane to afford an additional 3.95 g of the title compound. Total yield 10.60 g (78%), mp 108-109. mp 108-109°C; R<sub>f</sub> 0.38 (25% ethyl acetate/hexane); IR (mull) 1744, 1736, 1532, 1438, 1357, 1345, 1273, 1243, 1232, 812 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (dt, 1H, J=2.2 & J=7.8 Hz, aromatic), 7.99 (ddd, 1H, J=2.3 & 9.4 Hz, aromatic), 7.74 (dd, 1H, J=7.1 & J=8.6 Hz, aromatic), 5.08 (s, 1H, methine), 3.81 (s, 6H, methyls); Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>1</sub>O<sub>6</sub>F<sub>1</sub>: C, 48.74; H, 3.72; N, 5.17. Found: C, 48.74; H, 3.84; N, 5.14.

**Step 2:**      2-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-2-(cyanomethyl)-dimethylmalonate

An oven-dried 100 mL round bottom flask equipped with spinbar and reflux condenser was charged with 2-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-dimethylmalonate (EXAMPLE 66, Step 1, 3.25 g, 12.0 mmol) and 60 mL acetone. This yellow homogenous solution was treated with a single portion of powdered potassium carbonate (4.98 g, 36 mmol) instantly turning red in color. This suspension was added to by bromoacetonitrile (1.3 mL, 18 mmol) and heated to reflux for 16 hours. At this time, the now brown suspension was cooled to RT, diluted with 100 mL 1M hydrochloric acid, and extracted twice with ethyl acetate (150 mL). The combined organics were washed once with brine (100 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give 4.10 g of a crude brown foam. This material was



purified by Prep 500 HPLC on a single silica gel cartridge eluting with 30% ethyl acetate/hexane to afford 3.60 g of an off-white solid. This material was recrystallized from ethyl acetate/hexanes to give 3.14 g (84%) of the title compound as white needles. mp 137-138°C; R<sub>f</sub> 0.26 (30% ethyl acetate/hexanes); IR (mull) 1749, 1730, 1527, 1355, 1290, 1276, 1262, 1234, 812, 739 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.12 (ddd, 1H, J<sub>HF</sub>=0.8, J=2.2, J=8.6 Hz, aromatic), 8.01 (dd, 1H, J=2.3 & 10.8 Hz, aromatic), 7.48 (dd, 1H, J=7.5 & J=8.7 Hz, aromatic), 3.92 (s, 6H, methyls), 3.34 (s, 2H, methine); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166.5, 159.5 (J<sub>CF</sub>=253 Hz), 148.7, 130.2 (J<sub>CF</sub>=3 Hz), 129.9 (J<sub>CF</sub>=13 Hz), 119.4 (J<sub>CF</sub>=3 Hz), 11.9 (J<sub>CF</sub>=28 Hz), 58.0, 54.1, 24.2; Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>F<sub>1</sub>: C, 50.33; H, 3.57; N, 9.03. Found: C, 50.23; H, 3.73; N, 9.06.

**Step 3: 2-(4-amino-2-fluorophenyl)-2-carbomethoxypyrrolidinone.**

A 500 mL Parr flask was charged with a solution of 2-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-2-(cyanomethyl)-dimethylmalonate (EXAMPLE 66, Step 2, 1.236 g, 4.0 mmol) in 100 mL methanol and 1.17 g 10% palladium on carbon. The black suspension was placed under 40 psi hydrogen with shaking for 64 hours. The Parr was removed from the hydrogenator, the reaction mixture was filtered through a pad of CELITE and concentrated to afford 1.02 g of a white foam. This material was purified by LC on 70 g (230-400) silica gel eluting with ethyl acetate to afford 824 mg (82%) of the compound as a white amorphous solid. R<sub>f</sub> 0.20 (75% ethyl acetate/hexanes); IR (mull) 3359, 3233, 1738, 1695, 1694, 1634, 1515, 1254, 1276, 1128, cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15 (t, 1H, J=9.0 Hz, aromatic), 6.58 (bs, 1H, O=C-NH), 6.41 (m, 2H, aromatic), 3.80 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.49 (m, 1H, N-CH<sub>2a</sub>), 3.25 (m, 2H, C-CH<sub>2s</sub>), 2.28 (m, 1H, N-CH<sub>2b</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173.6, 170.9, 161.4 (J<sub>CF</sub>=245 Hz), 147.7 (J<sub>CF</sub>=11 Hz), 128.9 (J<sub>CF</sub>=5 Hz), 115.7 (J<sub>CF</sub>=14 Hz), 110.2, 102.5, (J<sub>CF</sub>=25 Hz), 56.9, 53.2, 39.4, 34.3; K.F. Water = 0.87%; Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F<sub>1</sub> with 0.87% water: C, 56.64; H, 5.25; N, 11.01. Found: C, 56.78; H, 5.34; N, 11.01. HRMS Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F<sub>1</sub>: 252.0910. Found: 252.0902.

**Step 4: 2-(4-amino-2-fluorophenyl)-2-carbomethoxypyrrolidinone**

A 100 mL recovery flask containing 2-(4-amino-2-fluorophenyl)-2-carbomethoxypyrrolidinone (EXAMPLE 66, Step 3, 930 mg, 3.7 mmol) was charged with 26 mL DMSO and sodium cyanide (542 mg, 11.1 mmol). This rose colored suspension was heated to 150°C for 30 minutes becoming reddish/brown in color with some gas evolution. At this time, the reaction was cooled to RT, DMSO

removed under reduced pressure (approx. 60°C, 0.1 mm Hg), with the resulting residue diluted with 30 mL brine and extracted three times with dichloromethane (30 mL). The combined organics were washed once with brine (15 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give 521 m g of a red/brown oil. TLC  
5 indicated remaining product in the brine layers and they were combined and extracted three times with ethyl acetate (30 mL). These combined organics were washed once with brine (15 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give an additional 230 m g of a red/brown oil. These crude extracts were purified by LC on 49 g (230-400) silica gel eluting with 5% methanol/ethyl acetate to afford  
10 628 mg (88%) of the title compound as a light yellow solid. mp 157-160°C; R<sub>f</sub> 0.24 (ethyl acetate); IR (mull) 3465, 3363, 1680, 1630, 1614, 1515, 1447, 1285, 830, 828 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (bs, 1H, O=C-NH), 6.85 (t, 1H, J=8.4 Hz, aromatic), 6.31 (m, 2H, aromatic), 5.28 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.48 (t, 1H, J=9.4 Hz, Ph-CH), 3.24 (m, 2H, C-CH<sub>2</sub>s), 2.35 (m, 1H, N-CH<sub>2a</sub>), 1.95 (m, 1H, N-CH<sub>2b</sub>); <sup>13</sup>C NMR  
15 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 178.8, 161.9 (J<sub>CF</sub>=244 HZ), 147.5 (J<sub>CF</sub>=11 Hz), 130.4 (J<sub>CF</sub>=6 Hz), 115.7 (J<sub>CF</sub>=15 Hz), 111.1 (J<sub>CF</sub>=2 Hz), 102.3 (J<sub>CF</sub>=25 Hz), 41.5, 40.5, 30.1; HRMS Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>F<sub>1</sub> + H: 195.0134. Found: 195.0937.

Step 5: 3-(4-amino-2-fluorophenyl)pyrrolidine

100 mL round bottom flask equipped with spinbar and reflux condenser was  
20 charged with 2-(4-amino-2-fluorophenyl)-2-carbomethoxypyrrolidinone (EXAMPLE 66, Step 4, 430 mg, 2.2 mmol) and 22 mL freshly distilled THF followed by cooling to 0°C. This light yellow homogeneous solution was treated with a 1M solution of lithium aluminumhydride (11 mL, 11 mmol) instantly becoming an opaque light rose color with copious gas evolution. The reaction was warmed to RT then heated  
25 to reflux with the formation of a gelatinous precipitate. After 20 hours, the now green/yellow thick suspension was successively quenched by the addition of 0.42 mL water, 0.38 mL 5N sodium hydroxide, and 1.5 mL water. The resulting thick gelatinous suspension was diluted with ethyl acetate, filtered through a pad of Celite, and concentrated to give 392 mg of a yellow oil. This material was purified  
30 by LC on 25 g (230-400) silica gel eluting with 2:17:81 sat. NH<sub>4</sub>OH:methanol:dichloromethane to afford 295 mg (74%) of the title compound as a light yellow oil. This material was dissolved in a mixture of methanol/ethylacetate and treated with gaseous HCl with no observable change. This solution was concentrated to afford a peach colored foam that failed to  
35 recrystallize from many different solvent combinations. R<sub>f</sub> 0.20 (2:17:81 sat NH<sub>4</sub>OH:methanol:dichloromethane); IR (mull) 3139, 3042, 3016, 2766, 2562, 1514,

1485, 1444, 1266, 1108  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (t, 1H,  $J=8.2$  Hz, aromatic), 6.39 (m, 2H, aromatic), 3.70 (bs, 2H,  $\text{Ph-NH}_2\text{s}$ ), 3.27 (m, 2H, methine,  $\text{N-CH}_{2a}\text{-CH}$ ), 3.11 (m, 2H,  $\text{N-CH}_{2s}\text{-CH}_2$ ), 2.80 (dd, 1H,  $J=6.2$  & 8.9 Hz,  $\text{N-CH}_{2b}\text{-CH}$ ), 2.30 (bs, 1H, NH), 2.14 (m, 1H,  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_{2a}$ ), 1.81 (m, 1H,  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_{2b}$ );  $^{13}\text{C}$   
 5 NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 161.4 ( $J_{\text{CF}}=243$  Hz), 146.0 ( $J_{\text{CF}}=11$  Hz), 128.4 ( $J_{\text{CF}}=7$  HZ), 119.9 ( $J_{\text{CF}}=152$  HZ), 110.5 ( $J_{\text{CF}}=2$  HZ), 102.1 ( $J_{\text{CF}}=26$  HZ), 53.6, 47.0, 38.1, 32.9; Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{F}_1$ : C, 47.45; H, 5.93; N, 11.07. Found: C, 47.10; H, 6.10; N, 10.74. HRMS Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{F}_1$ : 180.1063. Found: 180.1060.

10 **EXAMPLE 67**      (S)-(-)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(dihydrothien-3-yl)-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Step 1:      3-Fluoro-4-[3-(hydroxy)tetrahydrothiophen-3-yl]benzenaminecarboxylic acid phenylmethyl ester

A solution of 1-(3-fluorophenyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane (EXAMPLE 20, Step 1, 1.00 g) in dry tetrahydrofuran (16 mL) at  
 15  $-78^\circ\text{C}$  under  $\text{N}_2$  is treated with *sec*-butyllithium (1.3 M in cyclohexane, 3.30 mL) dropwise over 2 mins, and the resulting mixture is stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 2 hrs. The mixture is then treated with a solution of tetrahydrothiophen-3-one (423 mg) in dry tetrahydrofuran (4.1 mL) dropwise over 2 mins and is stirred at  $-78^\circ\text{C}$ , allowing  
 20 the cooling bath to expire over 4 hrs. The mixture is then quenched with saturated aqueous ammonium chloride (25 mL), diluted with water (25 mL), the layers are separated, and the combined organic phase is washed with saline (20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is dissolved in methanol (16 mL) and treated with anhydrous potassium  
 25 carbonate (1.09 g), and the mixture is stirred at ambient temperature for 30 mins, concentrated under reduced pressure, diluted with water (20 mL) and extracted with diethyl ether (2 x 20 mL). The combined organic phase is washed with saline (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced  
 30 pressure to give the crude 3-fluoro-4-[3-(hydroxy)tetrahydrothiophen-3-yl]benzenamine intermediate ( $R_f = 0.37$  by TLC, ethyl acetate/hexane (50/50)). A solution of this intermediate in tetrahydrofuran (16 mL) and water (8 mL) is then treated with sodium bicarbonate (662 mg) and benzyl chloroformate (0.56 mL), and the resulting mixture is stirred at ambient temperature for 4 hrs, diluted with  
 35 water (8 mL), the layers are separated, and the organic phase is washed with saline (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 150 g),

eluting with ethyl acetate/hexane (25/75), and those fractions with an  $R_f = 0.19$  by TLC (ethyl acetate/hexane, 25/75) are pooled and concentrated to give the title compound, mp 134 - 135°C.

Step 2: 3-Fluoro-4-(dihydrothien-3-yl)benzenaminecarboxylic acid

5 phenylmethyl ester

Following the general procedure of EXAMPLE 17, Step 2, and making non-critical variations but substituting 3-fluoro-4-[3-(hydroxy)tetrahydrothiophen-3-yl]benzenaminecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 67, Step 1) for 4-hydroxy-4-[4-[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]phenyl]-1-piperidinecarboxylic acid  
10 phenylmethyl ester, the title compound is obtained as a mixture of the 2,5- and 4,5-dihydro regioisomers. NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.40, 7.21, 7.14, 7.02, 6.73, 6.69, 6.31, 5.21, 4.10, 3.94, 3.33 and 3.15 δ.

Step 3: (R)-3-[3-Fluoro-4-(dihydrothien-3-yl)phenyl]-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinone

15 Following the general procedure of EXAMPLE 17, Step 3, and making non-critical variations but substituting 3-fluoro-4-(dihydrothien-3-yl)benzenaminecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 67, Step 2, mixture of the 2,5- and 4,5-dihydro regioisomers) for 3,6-dihydro-4-[4-[[phenylmethoxy]amino]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid  
20 phenylmethyl ester, the title compound is obtained as a mixture of the 2,5- and 4,5-dihydro regioisomers. HRMS calculated for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>1</sub>F<sub>1</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub>: 295.0678. Found: 295.0676.

Step 4: (R)-3-[3-Fluoro-4-(dihydrothien-3-yl)phenyl]-5-[[methylsulfonyl]oxymethyl]-2-oxazolidinone

25 Following the general procedure of EXAMPLE 17, Step 4, and making non-critical variations but substituting (R)-3-[3-fluoro-4-(dihydrothien-3-yl)phenyl]-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinone (EXAMPLE 67, Step 3, mixture of the 2,5- and 4,5-dihydro regioisomers) for (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title  
30 compound is obtained as a mixture of the 2,5- and 4,5-dihydro regioisomers. HRMS calculated for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>1</sub>F<sub>1</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 373.0454. Found: 373.0440.

Step 5: (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(dihydrothien-3-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

35 Following the general procedure of EXAMPLE 17, Step 5, and making non-critical variations but substituting (R)-3-[3-fluoro-4-(dihydrothien-3-yl)phenyl]-5-

5  
 10  
 15  
 20

[[[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxazolidinone (EXAMPLE 67, Step 4, mixture of the 2,5- and 4,5-dihydro regioisomers) for (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-  
 [[[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title compound is obtained as a mixture of the 2,5- and  
 4,5-dihydro regioisomers. Anal. calculated for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>F<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub>: C, 57.13; H, 5.09; N, 8.33. Found: C, 56.89; H, 5.18; N, 8.24.

EXAMPLE 68      (5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(2,5-dihydro-1-oxido-3-thienyl)]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (68a) and (5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(4,5-dihydro-1-oxido-3-thienyl)]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (68b)

10  
 15  
 20

Following the general procedure of EXAMPLE 63, and making non-critical variations but substituting (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(dihydrothien-3-yl)]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 67, Step 5, mixture of the 2,5- and 4,5-dihydro regioisomers) for (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide and separating the regioisomers by chromatography on silica gel (230 - 400 mesh, methanol/methylene chloride (4/96) eluent), the title compounds are obtained. mp (68a) 208 - 210°C (decomp.); NMR (68b) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.55, 7.46, 7.27, 7.13, 6.11, 4.82, 4.07, 3.82 - 3.62, 3.43, 3.23, 3.10 and 2.03 δ.

EXAMPLE 69      (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(2,5-dihydro-1,1-dioxido-3-thienyl)]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (69a) and (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(4,5-dihydro-1,1-dioxido-3-thienyl)]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (69b)

25  
 30

Following the general procedure of EXAMPLE 50, and making non-critical variations but substituting (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(dihydrothien-3-yl)]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 67, Step 5, mixture of the 2,5- and 4,5-dihydro regioisomers) for (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide and separating the regioisomers by HPLC (Chiralpak AD, 10% isopropanol/methanol (0.05% diethylamine), 0.5 mL/min), the title compounds are obtained. mp (69a) 183 - 185°C (decomp.); (69b) 238 - 239°C (decomp.).

EXAMPLE 70      (S)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-(acetoxyl)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]-

methylacetamide

Step 1: 5,6-Dihydro-3-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

Following the general procedure of EXAMPLE 20, Step 2, and making non-critical variations but substituting 1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-3-piperidone for 1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidone and isolating the desired regioisomer by chromatography on silica gel (70 - 230 mesh, ethyl acetate/hexane (10/90) eluent), the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 5.92, 4.04, 3.49, 2.30 and 1.47 δ.

Step 2: (S)-3-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-5,6-dihydro-1(2H)-pyridine-1-carboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

Following the general procedure of EXAMPLE 38, Step 1, and making non-critical variations but substituting 5,6-dihydro-3-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 70, Step 1) for 3,6-dihydro-4-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester, the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.41, 7.25, 7.17, 6.06, 4.79, 4.19, 4.06, 3.78, 3.75 - 3.59, 3.57, 2.32, 2.03 and 1.49 δ.

Step 3: (S)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-(acetoxy)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methylacetamide

A solution of (S)-3-[4-[5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-5,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 70, Step 2, 158 mg) in dry acetonitrile under N<sub>2</sub> is treated with iodotrimethylsilane (62 μL) dropwise, and the resulting solution is stirred at ambient temperature for 50 mins, during which additional iodotrimethylsilane (25 μL) is added. The reaction is then treated with methanol (59 μL), stirred for 5 mins and concentrated under reduced pressure to give the deprotected intermediate. A mixture of this intermediate and triethylamine (0.122 mL) in dry methylene chloride (3.6 mL) at 0°C under N<sub>2</sub> is treated with acetoxyacetyl chloride (47 μL), and the resulting mixture is stirred at 0°C for 2 hrs and at ambient temperature for 2 hrs and then diluted with methylene chloride (20 mL), washed with water (10 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL) and saline (10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is chromatographed on silica gel (70 - 230 mesh, 15 g), eluting with methanol/methylene chloride (5/95), and those fractions with an R<sub>f</sub> = 0.5 by TLC (methanol/chloroform, 10/90) are pooled and concentrated to give the title

compound, HRMS calculated for  $C_{21}H_{24}N_3F_1O_6 + H_1$ : 434.1727. Found: 434.1741.

**EXAMPLE 71**      (S)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

A mixture of (S)-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 70, Step 3, 105 mg) and anhydrous potassium carbonate (67 mg) in methanol (4.8 mL) is stirred under  $N_2$  at ambient temperature for 2 hrs and is then neutralized with hydrochloric acid (1 M), diluted with water (10 mL) and methylene chloride (40 mL), and the layers are separated. The organic phase is washed with saline (10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product, which is then chromatographed on silica gel (70 - 230 mesh, 15 g), eluting with methanol/methylene chloride (5/95). Pooling and concentration of those fractions with an  $R_f = 0.30$  by TLC (methanol/chloroform, 10/90) gives the title compound, mp 188 - 190°C.

**EXAMPLE 72**      (S)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-3,4-dihydro-2H-pyridin-5-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

**Step 1:**      3-Hydroxy-3-[4-[[[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester

Following the general procedure of EXAMPLE 67, Step 1, and making non-critical variations but substituting N-(carbobenzyloxy)-3-piperidone for tetrahydrothiophen-3-one, the title compound is obtained, mp 137 - 139°C.

**Step 2:**      3,4-Dihydro-5-[4-[[[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]-2-fluorophenyl]-1-(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester

Following the general procedure of EXAMPLE 17, Step 2, and making non-critical variations but substituting 3-hydroxy-3-[4-[[[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 72, Step 1) for 4-hydroxy-4-[4-[[[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]phenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title compound is obtained, mp 138 - 139°C.

**Step 3:**      (R)-3,4-Dihydro-5-[4-[5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester

Following the general procedure of EXAMPLE 17, Step 3, and making non-critical variations but substituting 3,4-Dihydro-5-[4-

[[[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]-2-fluorophenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 72, Step 2) for 3,6-dihydro-4-[4-

[[[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title compound is obtained, HRMS calculated for

5  $C_{23}H_{23}N_2F_1O_5$ : 426.1591. Found: 426.1594.

Step 4: (R)-3,4-Dihydro-5-[4-[5-[[[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester

Following the general procedure of EXAMPLE 17, Step 4, and making non-critical variations but substituting (R)-3,4-Dihydro-5-[4-[5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester  
10 (EXAMPLE 72, Step 3) for (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.39, 7.27, 7.18, 5.23, 4.93, 4.47, 4.15, 3.95, 3.71, 3.11, 2.44 and 1.97 δ.

15 Step 5: (S)-(-)-5-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-3,4-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester

Following the general procedure of EXAMPLE 17, Step 5, and making non-critical variations but substituting (R)-3,4-Dihydro-5-[4-[5-[[[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid  
20 phenylmethyl ester (EXAMPLE 72, Step 4) for (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester, the title compound is obtained, HRMS calculated for  $C_{25}H_{26}F_1N_3O_5$ : 467.1856. Found: 467.1862.

Step 6: (S)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxyl)acetyl]-3,4-dihydro-2H-pyridin-5-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide  
25

Following the general procedure of EXAMPLE 70, Step 3, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-5-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-3,4-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid  
30 phenylmethyl ester (EXAMPLE 72, Step 5) for (S)-(-)-5-[4-[5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester, the title compound is obtained, mp 146 - 148°C.

EXAMPLE 73 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-3,4-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

35 A mixture of (S)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxyl)acetyl]-3,4-dihydro-2H-



pyridin-5-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 72, Step 6, 238 mg) and anhydrous potassium carbonate (151 mg) in methanol (27 mL) is stirred under N<sub>2</sub> at ambient temperature for 2 hrs and is then neutralized with hydrochloric acid (1 M) and concentrated under reduced pressure. The residue is  
5 then diluted with methylene chloride (100 mL) and saline (50 mL) and the resultant insoluble product is removed by filtration and dried under reduced pressure. The layers in the filtrate are separated and the organic phase is dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give additional quantities of the title compound, mp 171 - 173°C.

10

EXAMPLE 74      (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-Formyl-4-fluoro-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Step 1:      4-Hydroxy-4-[2-fluoro-4-[(phenylmethoxy)carbonylamino]phenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester

15

A solution of 1-(3-fluorophenyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane (EXAMPLE 20, Step 1, 1.00 g) in dry tetrahydrofuran (9.8 mL) at -78°C under N<sub>2</sub> is treated with sec-butyllithium (1.3 M in cyclohexane, 3.64 mL) dropwise over 3 mins, and the resulting mixture is stirred at -78°C for 2 hrs. The mixture is then treated with a solution of N-(carbobenzyloxy)-4-piperidone (919 mg)  
20 in dry tetrahydrofuran (3.9 mL) dropwise over 2 mins and is stirred at -78°C for 2 hrs. The mixture is then warmed to -20°C over 1 hr and quenched with saturated aqueous ammonium chloride (5 mL), diluted with water (20 mL), the layers are separated, the aqueous phase is extracted with diethyl ether (20 mL), and the combined organic phase is washed with saline (10 mL), dried over anhydrous  
25 sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is dissolved in methanol (15 mL) and treated with anhydrous potassium carbonate (544 mg, 3.94 mmol), and the mixture is stirred at ambient temperature for 30 mins, concentrated under reduced pressure, diluted with diethyl ether (30 mL), washed with water (20 mL) and saline (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate  
30 and concentrated under reduced pressure to give the crude 4-(hydroxy)piperidinyl benzenamine intermediate (R<sub>f</sub> = 0.25 by TLC, ethyl acetate/hexane (50/50)). A mixture of this intermediate and N,N-dimethylaniline (1.00 mL) in tetrahydrofuran (20 mL) is cooled to -20°C and treated with benzyl chloroformate (0.59 mL), and the resulting mixture is stirred at -20°C for 1 hr. The mixture is then diluted with  
35 saturated aqueous potassium carbonate (5 mL), water (25 mL) and diethyl ether (25 mL), the layers are separated, and the organic phase is washed with water (20 mL)

and saline (20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 150 g), eluting with a gradient of ethyl acetate/hexane (25/75 - 50/50), and those fractions with an  $R_f = 0.47$  by TLC (ethyl acetate/hexane, 50/50) are pooled and concentrated to give the title compound, NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.35, 7.00, 6.92, 5.20, 5.16, 4.10, 3.32, 2.15 and 1.79  $\delta$  and Anal. calculated for  $C_{27}H_{27}FN_2O_5$ : C, 67.77; H, 5.69; N, 5.85. Found: C, 67.44; H, 5.83; N, 5.65.

Step 2: 4-Fluoro-4-[4-[[[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester

10 To a solution of diethylaminosulfur trifluoride (DAST, 0.65 mL) in dry methylene chloride (49 mL) at  $-78^\circ C$  under  $N_2$  is added a solution of 4-hydroxy-4-[4-[[[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 74, Step 1, 2.25 g) in dry methylene chloride (47 mL) over 2 mins. The resulting mixture is stirred at  $-78^\circ C$  for 1 hr and at ambient  
15 temperature for 30 mins and is then adjusted to pH 8 with saturated aqueous sodium bicarbonate (50 mL), diluted with water (50 mL), and the layers are separated. The organic phase is washed with water (25 mL) and saline (25 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, and the residue is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 150 g), eluting with  
20 methanol/methylene chloride (0.5/99.5). Those fractions with an  $R_f = 0.27$  by TLC (ethyl acetate/hexane, 25/75) are pooled and concentrated to give the title compound (contaminated with approx. 15% of the elimination side product). An analytical sample is prepared by radial chromatography (1000 $\mu$  silica gel rotor, ethyl acetate/hexane (20/80) eluent), mp 116 - 118 $^\circ C$ .

25 Step 3: (R)-4-Fluoro-4-[4-[5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester

A solution of 4-fluoro-4-[4-[[[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 74, Step 2, 2.03 g, contaminated with the elimination side product) in dry tetrahydrofuran (21 mL) at  
30  $-78^\circ C$  under  $N_2$  is treated with n-butyllithium (2.80 mL, 1.6 M in hexanes) dropwise over 5 mins. The resulting mixture is stirred at  $-78^\circ C$  for 1.25 hrs and is then treated with (R)-(-)-glycidyl butyrate (0.63 mL) dropwise. The resulting solution is stirred at  $-78^\circ C$  for 1 hr, warmed to ambient temperature and stirred for an additional 20 hrs, after which the reaction is quenched with saturated aqueous  
35 ammonium chloride (10 mL), diluted with water (10 mL), and the layers are

separated. The organic phase is washed with saline (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product which is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 250 g), eluting with methanol/methylene chloride (3/97). Pooling and concentration of those  
5 fractions with an  $R_f = 0.51$  by TLC (methanol/chloroform, 10/90) and repurification by silica gel chromatography (230 - 400 mesh, 100 g, methanol/methylene chloride (4/96) eluent) gives the title compound (contaminated with the elimination side product from the starting material). An analytical sample is prepared by radial chromatography (2000 $\mu$  silica gel rotor, ethyl acetate/hexane (60/40) eluent), NMR  
10 (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.45, 7.34, 7.18, 5.16, 4.74, 4.17, 3.97, 3.72, 3.22, 2.25 and 1.90  $\delta$  and HRMS calculated for  $C_{23}H_{24}F_2N_2O_5$ : 446.1653. Found: 446.1660.

Step 4: (R)-4-Fluoro-4-[4-[5-[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester

A solution of (R)-4-fluoro-[4-[5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-  
15 fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 74, Step 3, 0.17 g) and triethylamine (0.080 mL) in dry methylene chloride (2 mL) at 0°C under  $N_2$  is treated with methanesulfonyl chloride (0.031 mL) dropwise. The resulting mixture is stirred at 0°C for 12 hrs and at ambient temperature for 1.5 hrs, diluted with methylene chloride (10 mL), washed with water (5 mL), saturated  
20 aqueous sodium bicarbonate (5 mL) and saline (5 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the title compound, HRMS calculated for  $C_{24}H_{26}F_2N_2O_7S+H_1$ : 525.1507. Found: 525.1522.

Step 5: (S)-N-[[2-Oxo-3-[4-(4-fluoro-4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

A mixture of (R)-4-fluoro-4-[4-[5-[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid phenylmethyl ester (EXAMPLE 74, Step 4, 0.190 g) and concentrated aqueous ammonium hydroxide (2 mL) in isopropanol (1 mL) and acetonitrile (2 mL) is placed in a sealed tube and immersed in an oil bath maintained at 95°C for 18 hrs. The mixture is then  
30 diluted with methylene chloride (20 mL), washed with water (10 mL) and saline (10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude 5-aminomethyl-2-oxazolidinone intermediate ( $R_f = 0.13$  by TLC, methanol/chloroform, 5/95). A solution of this intermediate and pyridine (0.088 mL) in dry methylene chloride (3.6 mL) under  $N_2$  is treated with acetic anhydride (0.051  
35 mL), and the resulting solution is stirred at ambient temperature for 18 hrs. The

mixture is then diluted with methylene chloride (10 mL), washed with water (5 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (5 mL) and saline (5 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude acetamide intermediate which, after being combined with approx. 1.5 g of crude product from previous reaction workups, is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 150 g), eluting with a gradient of methanol/methylene chloride (1/99 - 2/98). Pooling and concentration of those fractions with an  $R_f = 0.18$  by TLC (methanol/chloroform, 5/95) gives 0.80 g (approx. 70% from the mesylate) of the product (contaminated with the elimination side product) as an amorphous, white solid which is used without further purification. A mixture of this intermediate (0.75 g) and 20% palladium hydroxide on carbon (200 mg) in methanol (30 mL) is shaken on a Parr apparatus under a hydrogen atmosphere at 40 psi for 1 hr, the catalyst is removed by filtration through Celite and the filtrate is concentrated under reduced pressure. The residue is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 45 g), eluting with a gradient of triethylamine/methanol/methylene chloride (1/9/90 - 1/4/95), and those fractions having an  $R_f = 0.19$  by TLC (triethylamine/methanol/chloroform, 1/9/90) are pooled and concentrated to give the title compound, mp 163 - 165°C.

Step 6: (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-Formyl-4-fluoro-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

A mixture of (S)-3-N-[[2-oxo-3-[4-(4-fluoro-4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 74, Step 5, 205 mg), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (145 mg) and formic acid (28  $\mu$ L) in dry tetrahydrofuran (11.6 mL) is diluted with water to solubilize all reactants and stirred at ambient temperature for 6 hrs. The reaction is then diluted with methylene chloride (30 mL), washed with water (20 mL) and saline (20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, and the residue is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 40 g), eluting with a gradient of methanol/methylene chloride (3/97 - 5/95). Those fractions with an  $R_f = 0.40$  by TLC (methanol/chloroform, 10/90) are pooled and concentrated and the residue is recrystallized from chloroform/diethyl ether to give the title compound, mp 180 - 181°C (decomp.).

EXAMPLE 75 (S)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Step 1: 2,3,4,7-Tetrahydro-5-[[trifluoromethyl)sulfonyloxy]-1H-azepine-1-carboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (a) and 2,3,6,7-Tetrahydro-4-[[trifluoromethyl)sulfonyloxy]-1H-azepine-1-carboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (b)

5 Following the general procedure of EXAMPLE 20, Step 2, and making non-critical variations but substituting 1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-1,2,3,5,6,7-hexahydroazepin-4-one for 1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidone and isolating the regioisomers by chromatography on silica gel (230 - 400 mesh, ethyl acetate/hexane (5/95) eluent), the title compounds are obtained, (a) NMR (CDCl<sub>3</sub>, 10 400 MHz) 5.87, 3.95, 3.55, 2.57, 1.95 and 1.46 δ and (b) NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 5.90, 3.54, 2.69, 2.35 and 1.47 δ.

Step 2: (S)-5-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

Following the general procedure of EXAMPLE 38, Step 1, and making non-critical variations but substituting 2,3,4,7-tetrahydro-5-[[trifluoromethyl)sulfonyl oxy]-1(1H)-azepinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 75, Step 1(A)) 15 for 3,6-dihydro-4-[[trifluoromethyl)sulfonyloxy]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester, the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.31, 7.12 - 6.95, 5.84, 4.76, 4.00, 3.98, 3.76, 3.61, 3.58, 2.51, 1.97, 1.85 and 1.42 δ.

20 Step 3: (S)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 70, Step 3, and making non-critical variations but substituting (S)-5-[4-[5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepine-1-carboxylic acid 1,1- 25 dimethylethyl ester (EXAMPLE 75, Step 2) for (S)-(-)-3-[4-[5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-5,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester, the title compound is obtained, HRMS calculated for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 448.1884. Found: 448.1888.

30 EXAMPLE 76 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 71, and making non-critical variations but substituting (S)-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 75, 35 Step 3) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridin-

3-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, mixture of rotamers) 7.41, 7.09 - 7.18, 6.07, 6.00, 5.87, 4.78, 4.25, 4.21, 4.05, 3.92, 3.87, 3.78, 3.67, 3.51, 2.63, 2.03 and 1.97  $\delta$  and HRMS calculated for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 405.1700. Found: 405.1694.

5

**EXAMPLE 77**      (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Step 1:      (S)-4-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepine-1-carboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester

10      Following the general procedure of EXAMPLE 38, Step 1, and making non-critical variations but substituting 2,3,6,7-tetrahydro-4-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-1(1H)-azepinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 75, Step 1(B)) for 3,6-dihydro-4-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester, the title compound is obtained, mp 164 - 165°C.

15      Step 2:      (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

    Following the general procedure of EXAMPLE 70, Step 3, and making non-critical variations but substituting (S)-4-[4-[5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepine-1-carboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (EXAMPLE 77, Step 1) for (S)-(-)-3-[4-[5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-5,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester, the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, mixture of rotamers) 7.39, 7.15, 6.22, 5.90, 4.79, 4.04, 3.80 - 3.50, 2.70, 2.50, 2.19 and 2.02  $\delta$  and Anal. calculated for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C, 59.05; H, 5.86; N, 9.39.

25      Found: C, 58.70; H, 5.80; N, 9.43.

**EXAMPLE 78**      (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

30      Following the general procedure of EXAMPLE 71, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 77, Step 2) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, the title compound is obtained, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, mixture of rotamers) 7.41, 7.13, 6.08, 5.90, 4.78, 4.22, 4.04, 3.85 -  
35      3.59, 3.51 - 3.41, 2.70, 2.52 and 2.02  $\delta$  and Anal. calculated for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C,

59.25; H, 5.97; N, 10.36. Found: C, 58.91; H, 6.04; N, 10.19.

EXAMPLE 79 (5S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)hexahydro-1H-azepin-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (as a mixture of diastereomers)

5

Following the general procedure of EXAMPLE 48, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroxyacetyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 76, Step 3) for (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide and purifying the product by chromatography on silica gel (70 - 230 mesh, methanol/methylene chloride (7.5/92.5) eluent), the title compound is obtained, HRMS calculated for  $C_{20}H_{26}F_1N_3O_5 + H_1$ : 408.1935. Found: 408.1928.

15 EXAMPLE 80 (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Step 1: 6-(tributylstannyl)-3,4-dihydro-2H-dihydropyran

A solution of 3,4-dihydro-2H-dihydropyran (2.000 g, 23.8 mmol) and N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (0.50 mL, 3.09 mmol) under a nitrogen atmosphere was cooled to 0 °C and treated with *n*-butyllithium (19.30 mL of a 1.6 M solution in hexane, 30.94 mmol). The mixture was then warmed to ambient temperature overnight. The resultant mixture was cooled to -78 °C, dry tetrahydrofuran (20 mL) was added, and then tributyltin chloride (6.40 mL, 23.8 mmol). The mixture was stirred at -78 °C for 1 h and then warmed to ambient temperature for 2 h. The reaction mixture was diluted with diethyl ether (50 mL), transferred to a separatory funnel and washed with 5% aqueous ammonium hydroxide and brine. The organic layer was then dried, filtered and concentrated to give a crude product. Distillation of the residue under reduced pressure afforded 1.80 g (47%) of the title compound with a purity of 55%.

30 Step 2: (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

A solution of (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-iodophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (0.200 g, 0.53 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (5 mL) under a nitrogen atmosphere was treated with Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.018 g, 0.02 mmol) and tri(2-furyl)phosphine (0.009 g, 0.04 mmol). After stirring 10 min at ambient temperature, the mixture was treated with 6-(tributylstannyl)-3,4-dihydro-2H-

dihydropyran (0.538 g, 55% purity, 0.80 mmol). The atmosphere was evacuated and filled with nitrogen three times and then the mixture heated to 90 °C for 24 h. At this time the reaction mixture was cooled to ambient temperature and poured into ethyl acetate. A precipitate was noticed and removed by filtering the mixture through Celite. The filtrate was transferred to a separatory funnel and washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed over silica gel, eluting with hexane, 20% acetone/hexane, and finally 5% methanol/dichloromethane. Appropriate fractions were combined and concentrated *in vacuo* to give 0.196 g of a material containing a small amount of 1-methyl-2-pyrrolidinone. Recrystallization provided 0.128 g (68%) of the title compound. mp 161-163 °C; MS(EI): *m/z* 334.

EXAMPLE 81      (S)-N-[3-(3-Fluoro-4-[1-(carbobenzyloxy)-3-azetidinyll-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide

Step 1:      3-(4-Amino-2-fluorophenyl)-3-hydroxy-1-(1,1-diphenylmethyl)azetidine  
 Sec. butyllithium (22.5 mL of a 1.3M solution in cyclohexane, 29.5 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 1-(3-fluorophenyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane (Example 20, Step 1) (6.0 g, 23.7 mmol) at -78°C under nitrogen in dry THF (75 mL). After 2 hr a solution of 1-(1,1-diphenylmethyl)azetidin-3-one (5.6 g, 23.6 mmol) in dry THF (60 mL) was added dropwise and stirring continued at -78° for 2 hr, when the cooling bath was removed. After reaching room temperature, a solution of saturated ammonium chloride (75 mL) was added followed by water (200 mL). The mixture was extracted with ether (500 mL), washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was dissolved in methanol (150 mL) and anhydrous potassium carbonate (6.0 g, 43.5 mmol) added and then stirred overnight. The suspension was filtered and the filtrate evaporated. The residue was partitioned between ether (500 mL) and water (200 mL). The water was extracted with additional ether (200 mL) and the combined ether extracts washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to afford an orange foam. Chromatography over silica gel (150 g, 40-60 µm) eluting with 25-50% ethyl acetate-hexane gave the title compound as a pale yellow foam. <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 2.62, 3.53, 3.78, 4.41, 6.36, 6.41, 7.03, 7.14-7.30, 7.39-7.47.

Step 2:      3-(N-Carbobenzyloxy-3-fluoroanilin-4-yl)-3-hydroxy-1-(1,1-diphenylmethyl)azetidine



To a solution of 3-(4-amino-2-fluorophenyl)-3-hydroxy-1-(1,1-diphenylmethyl)azetidine (Example 81, Step 1, 5.10 g, 14.7 mmol) in acetone (75 mL) was added a solution of sodium bicarbonate (2.52 g, 30.0 mmol) in water (40 mL) to give a creamy suspension. Benzyl chloroformate (2.57 g, 15.1 mmol) was added and stirring continued overnight. The suspension was filtered and the acetone evaporated. The residue was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and water (50 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to leave an amber foam. Chromatography over silica gel (150 g, 40-60  $\mu$ M) eluting with 1-2% methanol-methylene chloride gave the title compound as a cream foam. HRMS: meas. 483.2087, theory 483.2084.

Step 3: N-Carbobenzyloxy-3-(N-carobenzyloxy-3-fluoroanilin-4-yl)-3-hydroxyazetidine

Benzyl chloroformate (3.8 mL, 26.6 mmol) was added to a solution of 3-(N-carobenzyloxy-3-fluoroanilin-4-yl)-3-hydroxy-1-(1,1-diphenylmethyl)azetidine (Example 81, Step 2, 1.60 g, 3.32 mmol) in benzene (30 mL) and then heated under reflux under nitrogen for 2 hr. The benzene was evaporated and the residue chromatographed over silica gel (150 g, 40-60  $\mu$ m) eluting with 20-60% ethyl acetate-hexane. The title compound was obtained as a white foam.  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 3.32, 4.19, 4.42, 5.08, 5.17, 6.98, 7.11, 7.19, 7.24-7.43.

Step 4: N-Carbobenzyloxy-3-(N-carobenzyloxy-3-fluoroanilin-4-yl)azetidine.

Triethylsilane (30 mL) and trifluoroacetic acid (12 mL) were added to a solution of N-carobenzyloxy-3-(N-carobenzyloxy-3-fluoroanilin-4-yl)-3-hydroxyazetidine (Example 81, Step 3, 4.3 g, 9.55 mmol) in methylene chloride (40 mL) and stirred for 2 days. Removal of the solvents at 45°/0.75 mm gave an amber oil. Chromatography over silica gel (150 g, 40-60  $\mu$ m) eluting with 1-3% methanol-chloroform yielded the title compound as a solid, m.p. 95°.

Step 5: (R)-(-)-N-Carbobenzyloxy-3-[2-fluoro-4-[5-hydroxymethyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]azetidine

n-Butyllithium (5.25 mL of a 1.6 M solution in hexane, 8.40 mmol) was added dropwise to a stirred solution of N-carobenzyloxy-3-(N-carobenzyloxy-3-fluoroanilin-4-yl)azetidine (Example 81, Step 4, 3.63 g, 8.36 mmol) at -78° under nitrogen in dry THF (30 mL), then stirred for 2 hr. A solution of R-glycidyl butyrate (1.21 g, 8.40 mmol) in dry THF (3.0 mL) was added and the cooling bath removed after 15 min. After 18 hr, the solvent was removed and the residue partitioned between ethyl acetate (150 mL) and saturated ammonium chloride

solution (50 mL). The organic layer was washed with water (50 mL) and brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated leaving an amber oil. Chromatography over silica gel (150 g, 40-60 µm) eluting with 2-5% methanol-chloroform gave the title compound as a sticky foam. FAB-HRMS: theory 401.1513 (M+1); meas 401.1521.

Step 6: (R)-(-)-N-Carbobenzyloxy-3-[2-fluoro-4-[5-[(3-nitrophenylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]azetidine

3-Nitrobenzenesulfonyl chloride (1.70 g, 7.67 mmol) was added to an ice cooled solution of (R)-(-)-N-carbobenzyloxy-3-[2-fluoro-4-[5-hydroxymethyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]-phenyl]azetidine (Example 81, Step 5, 2.79 g, 6.97 mmol) and triethylamine (1.41 g, 14.0 mmol) in methylene chloride (40 mL). After 16 hr, water (50 mL) and methylene chloride (100 mL) were added. The organic layer was washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed over silica gel (150 g, 40-60 µm) eluting with 25-100% ethyl acetate-hexane to give the title compound as a sticky foam. FAB-HRMS: theory 586.1290 (M+1); meas 586.1295.

Step 7: (S)-(-)-N-Carbobenzyloxy-3-[2-fluoro-4-[5-azidomethyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]azetidine

A mixture of sodium azide (1.44 g, 22.1 mmol) and (R)-(-)-N-carbobenzyloxy-3-[2-fluoro-4-[5-[(3-nitrophenylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]azetidine (Example 81, Step 6, 2.60 g, 4.44 mmol) in DMF (30 mL) was stirred for 16 hr, then filtered. The solvent was removed at 38°/0.75 mm and the residue extracted with ethyl acetate (100 mL) and washed with water (3 x 50 mL) and brine (50 mL). After drying over magnesium sulfate, filtration and evaporation gave a yellow oil. Chromatography over silica gel (150 g, 40-60 µm) eluting with 1-3% methanol-methylene chloride gave the title compound as a pale yellow foam. FAB-HRMS: theory 426.1577 (M+1); meas. 426.1580.

Step 8: (S)-(-)-N-Carbobenzyloxy-3-[2-fluoro-4-[5-aminomethyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]azetidine

To a stirred solution of (S)-(-)-N-carbobenzyloxy-3-[2-fluoro-4-[5-azidomethyl-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]azetidine (Example 81, Step 7, 1.63 g, 3.84 mmol) in dry THF (20 mL) was added triphenylphosphine (1.11 g, 4.23 mmol). After 3 hr, water (0.69 mL, 38.4 mmol) was added and the reaction stirred for 2 days at which time the solvents were evaporated. The residue was chromatographed over silica gel (150 g, 40-60 µm) eluting with 5-10% methanol-chloroform. The title compound was isolated as a viscous colorless oil. FAB-HRMS: theory 400.1672 (M+1); meas.

400.1676.

Step 9: (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(carbobenzyloxy)-3-azetidiny]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]methyl]acetamide

Pyridine (1.0 mL), acetic anhydride (1.0 mL) and a few crystals of 4-dimethylaminopyridine were added to a stirred solution of (S)-(-)-N-carbobenzyloxy-3-[2-fluoro-4-[5-aminomethyl-2-oxo-3-oxazolidiny]phenyl]azetidine (Example 81, Step 8, 1.42 g, 3.56 mmol) in methylene chloride (30 mL), then stirred for 1 hr. The solvents were removed at 38°/0.75 mm and the residue chromatographed over silica gel (50 g, 40-60 µm) eluting with 1-2% methanol-chloroform. The title compound was isolated as a white foam. FAB-HRMS: theory 442.1778 (M+1); meas. 442.1777.

EXAMPLE 82 (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[3-azetidiny]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]methyl]acetamide

A solution of (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[1-(carbobenzyloxy)-3-azetidiny]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]methyl]acetamide (Example 81, Step 9, 1.44 g, 3.26 mmol) in ethyl acetate (25 mL) and absolute ethanol (50 mL) was added to 10% Pd/C (1.0 g) and hydrogenated at 30 psi for 7 hr. Filtration and evaporation gave the title compound as a white glassy solid. FAB-HRMS: theory 308.1410 (M+1); meas. 308.1408.

EXAMPLE 83 (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(carboxymethyl)-3-azetidiny]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]methyl]acetamide

Triethylamine (150 µL, 1.08 mmol) and methyl chloroformate (65 µL, 0.84 mmol) were added to a chloroform (5 mL) suspension of (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[3-azetidiny]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]methyl]acetamide (Example 82, 153 mg, 0.50 mmol) and stirred overnight. Additional chloroform (25 mL) was added and the solution washed with water (15 mL) and brine (15 mL). Drying over magnesium sulfate, filtration, and evaporation gave a foam. Chromatography over silica gel (50 g, 40-60 µm) eluting with 1-3% methanol-chloroform gave the title compound as a white solid. FAB-HRMS: theory 366.1465 (M+1); meas. 366.1468.

EXAMPLE 84 (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(formyl)-3-azetidiny]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidiny]methyl]acetamide

N-Formylbenzotriazole (115 mg, 0.78 mmol) was added to a stirred suspension of (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[3-azetidiny]phenyl]-2-oxo-5-

oxazolidinyl)methyl]acetamide (Example 82, 153 mg, 0.50 mmol) in THF (5 mL) and stirred overnight. The solvent was removed and the residue chromatographed over silica gel (50 g, 40-60  $\mu$ m) eluting with 2-5% methanol-chloroform to give the title compound as a white foam. FAB-HRMS: theory 336.1356 (M+1); meas.

5 336.1357.

**EXAMPLE 85**      (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-Oxo-2-thiazolinyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

A mixture of (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 20, 310 mg), methyl thiocyanatoacetate (121 mg, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1972, 45(5), 1507) and glacial acetic acid (55 mg) in absolute ethanol (5 mL) is stirred at reflux under N<sub>2</sub> for 4 hrs and then cooled to ambient temperature, diluted with methylene chloride (45 mL), washed with water (2 x 15 mL) and saline (20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 45 g), eluting with methanol/methylene chloride (4/96), and those fractions with an R<sub>f</sub> = 0.47 by TLC (methanol/chloroform, 10/90) are pooled and concentrated to give the title compound, mp 222 - 224°C (decomp.).

**EXAMPLE 86**      (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-Oxo-2-thiazolinyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

Following the general procedure of EXAMPLE 85, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 38) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, the title compound is obtained, mp 209 - 211°C (decomp.).

**EXAMPLE 87**      (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

**Step 1:**      2-Bromo-5-methyl-1,3,4-thiadiazole

To a solution of aqueous hydrobromic acid (48%, 40 mL) containing a trace amount of copper powder at -10°C is added a mixture of 2-amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazole (2.88 g) and sodium nitrite (7.76 g) portionwise over 45 mins with vigorous stirring. The resulting mixture is stirred at -10°C for 1.5 hrs and at ambient temperature for an additional 1.5 hrs and is then cooled in an ice bath, neutralized with aqueous sodium hydroxide (50%), diluted with saturated aqueous

sodium hydrogensulfite till the mixture no longer turns potassium iodide-starch test paper blue and filtered to remove insoluble material (rinsing with hot water). The filtrate is extracted with methylene chloride (4 x 100 mL), and the combined organic phase is dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under  
5 reduced pressure to give the crude product which is then chromatographed on silica gel (70 - 230 mesh, 75 g), eluting with ethyl acetate/hexane (50/50). Pooling and concentration of those fractions with an  $R_f = 0.78$  by TLC (methanol/chloroform, 10/90) gives the title compound, mp 107 - 108°C.

Step 2: (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide  
10

A mixture of (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 20, 550 mg), 2-bromo-5-methyl-1,3,4-thiadiazole (EXAMPLE 87, Step 1, 323 mg) and potassium hydrogenphosphate (571 mg) in dimethyl sulfoxide (16 mL) is stirred under  $N_2$  at 100°C for 2 hrs, cooled to  
15 ambient temperature, diluted with water (20 mL) and extracted with methylene chloride (3 x 20 mL). The combined organic phase is washed with water (20 mL) and saline (10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to give the crude product which is then chromatographed on silica gel (230 - 400 mesh, 45 g), eluting with a gradient of methanol/methylene chloride (2/98 - 3/97). Pooling  
20 and concentration of those fractions with an  $R_f = 0.44$  by TLC (methanol/chloroform, 10/90) gives the title compound, mp 193 - 195°C.

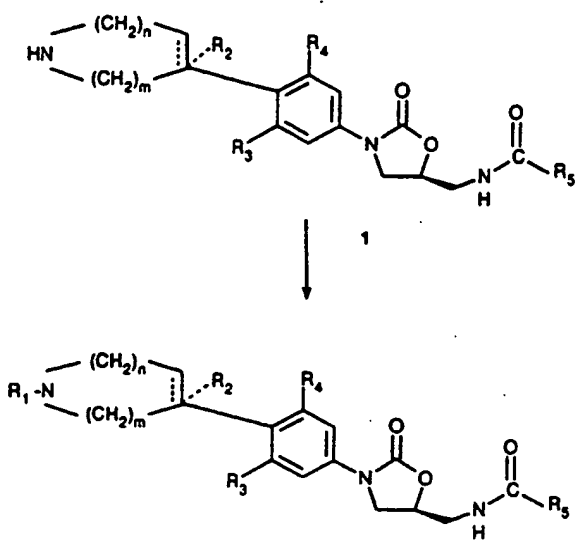
EXAMPLE 88 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

25 Following the general procedure of EXAMPLE 87, Step 2, and making non-critical variations but substituting (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (EXAMPLE 38) for (S)-(-)-N-[[2-oxo-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, the title compound is obtained, mp 229 - 231°C (decomp.).

30

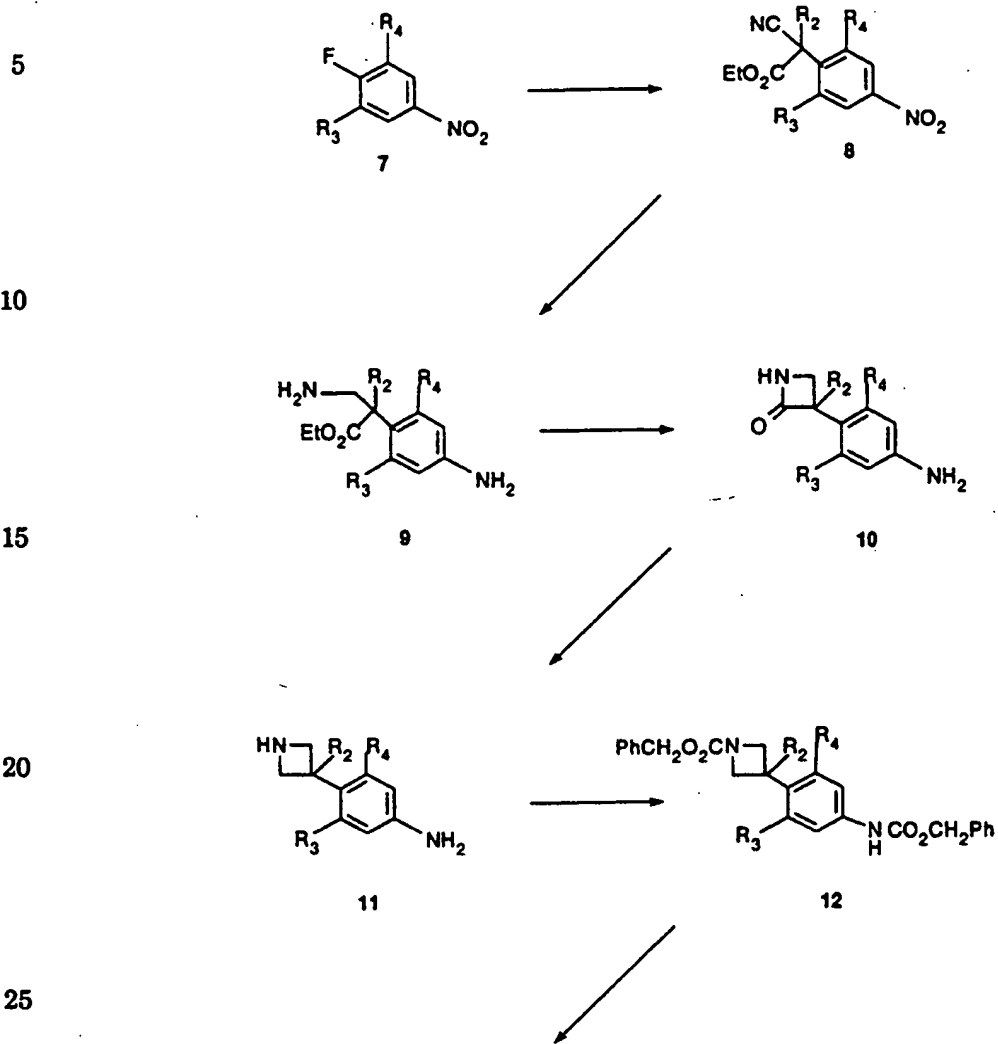
CHART A

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35



- R<sub>1</sub> = -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-OR<sub>1-3</sub> 2
- R<sub>1</sub> = -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>OH 2'
- R<sub>1</sub> = -C(=O)R<sub>1-1</sub>, or -C(=O)<sub>i</sub>-Het 3
- R<sub>1</sub> = -C(=O)OR<sub>1-2</sub> 4
- R<sub>1</sub> = C<sub>1-6</sub> alkyl optionally having one or more substituents 5
- R<sub>1</sub> = -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-aryl 6

CHART B



## CHART B (Continued)

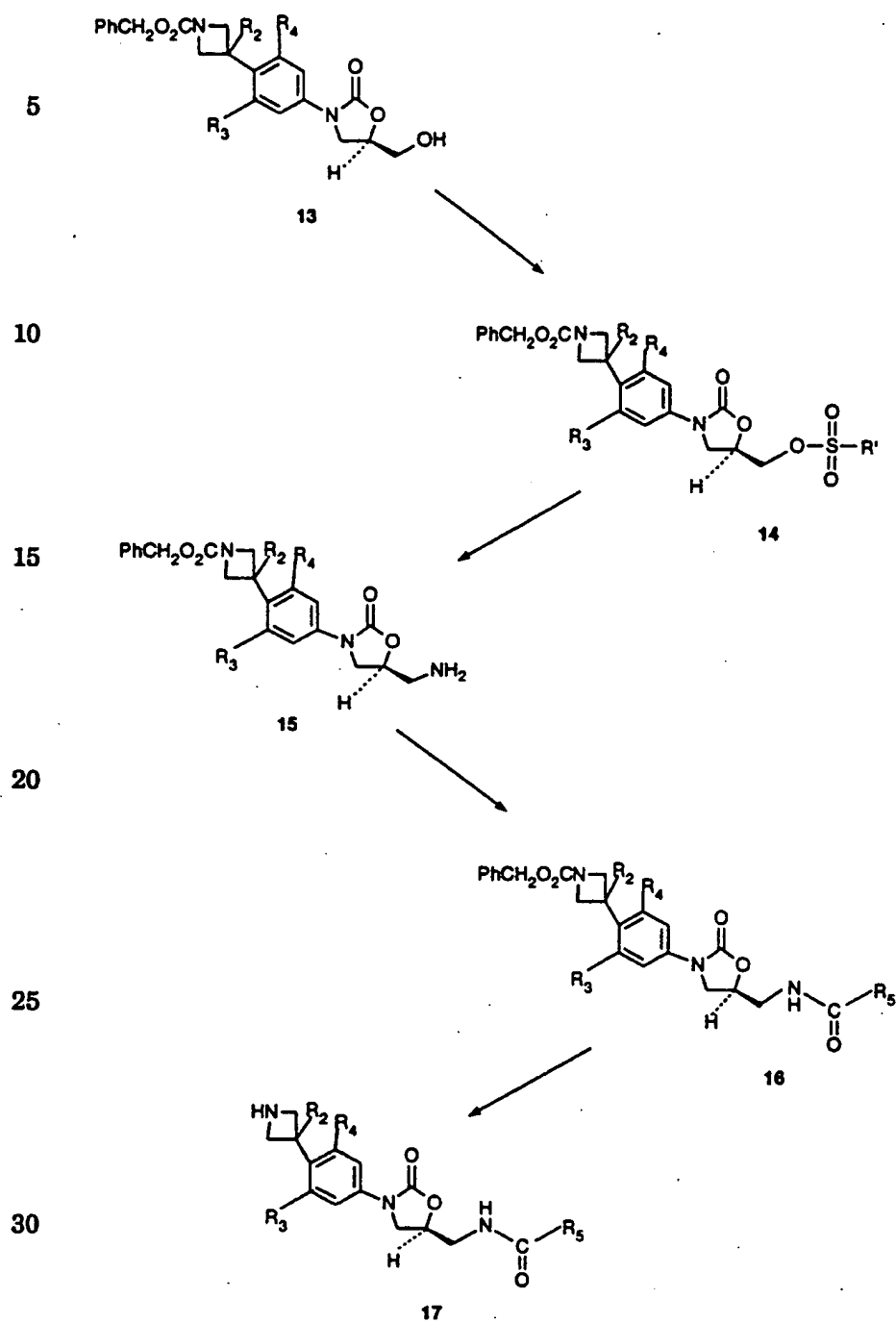




CHART C

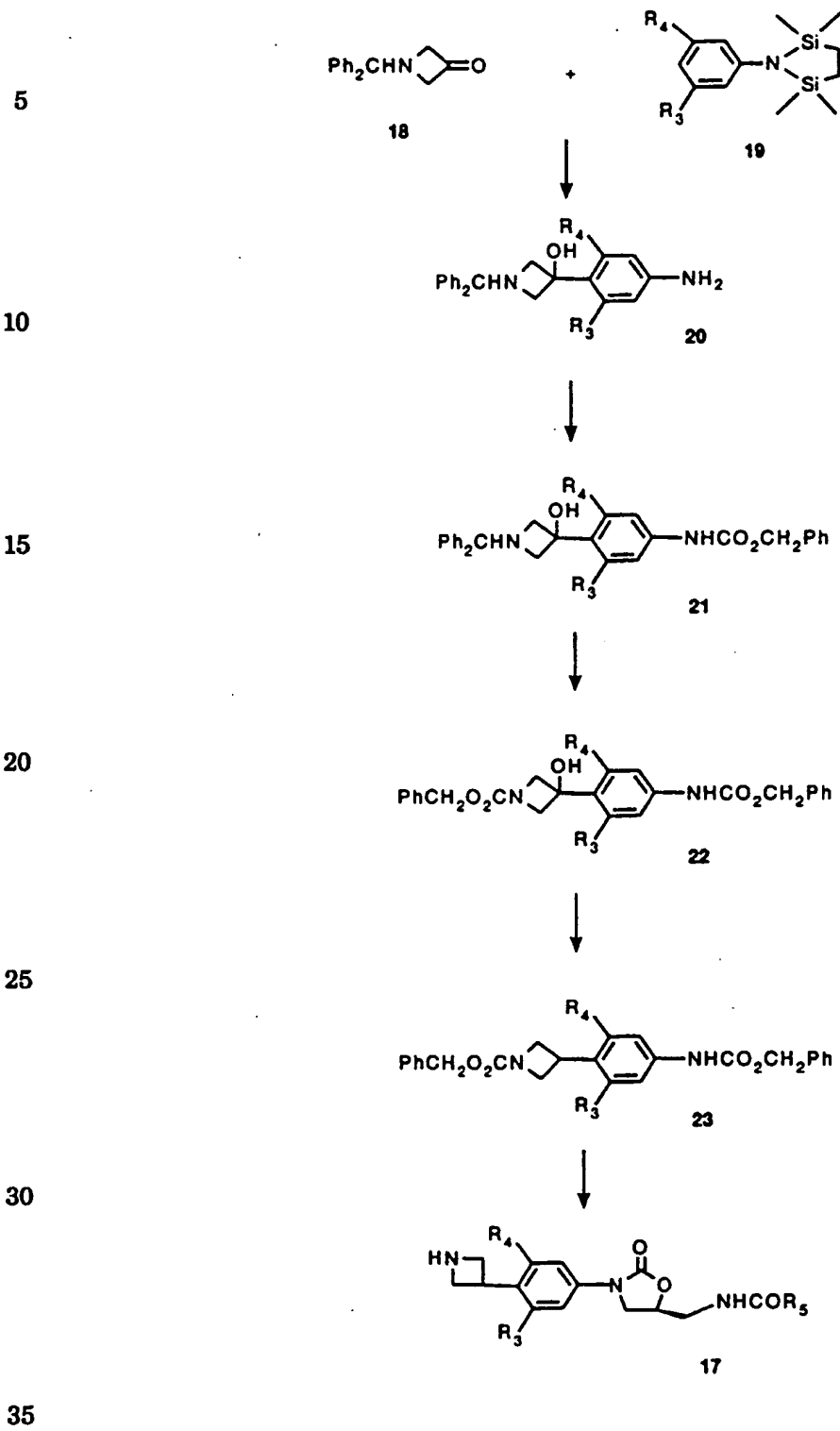


CHART D

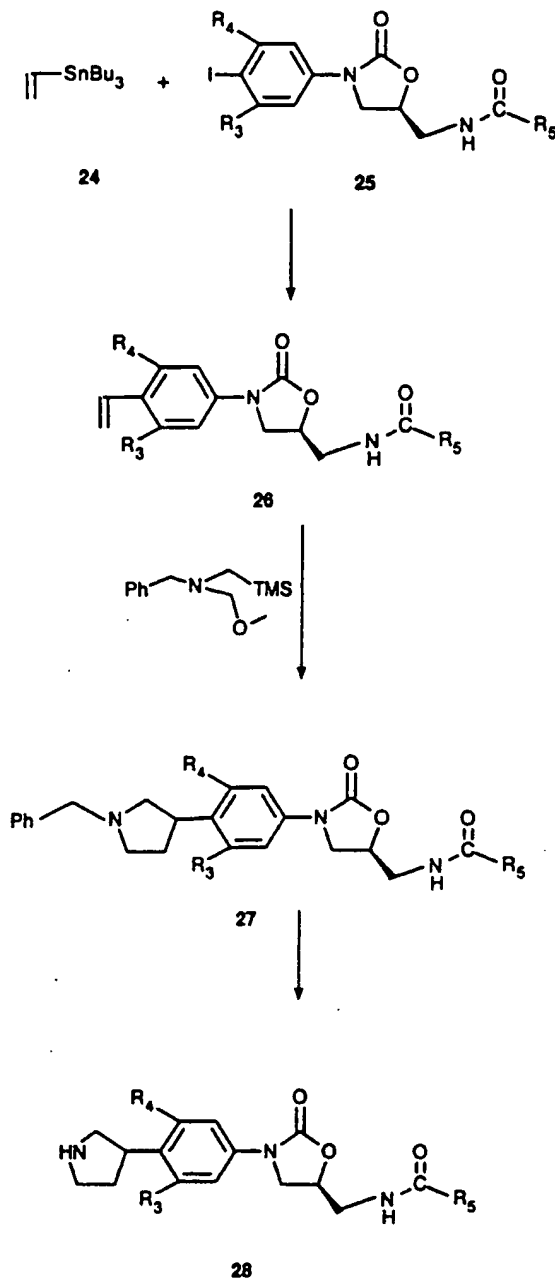


CHART E

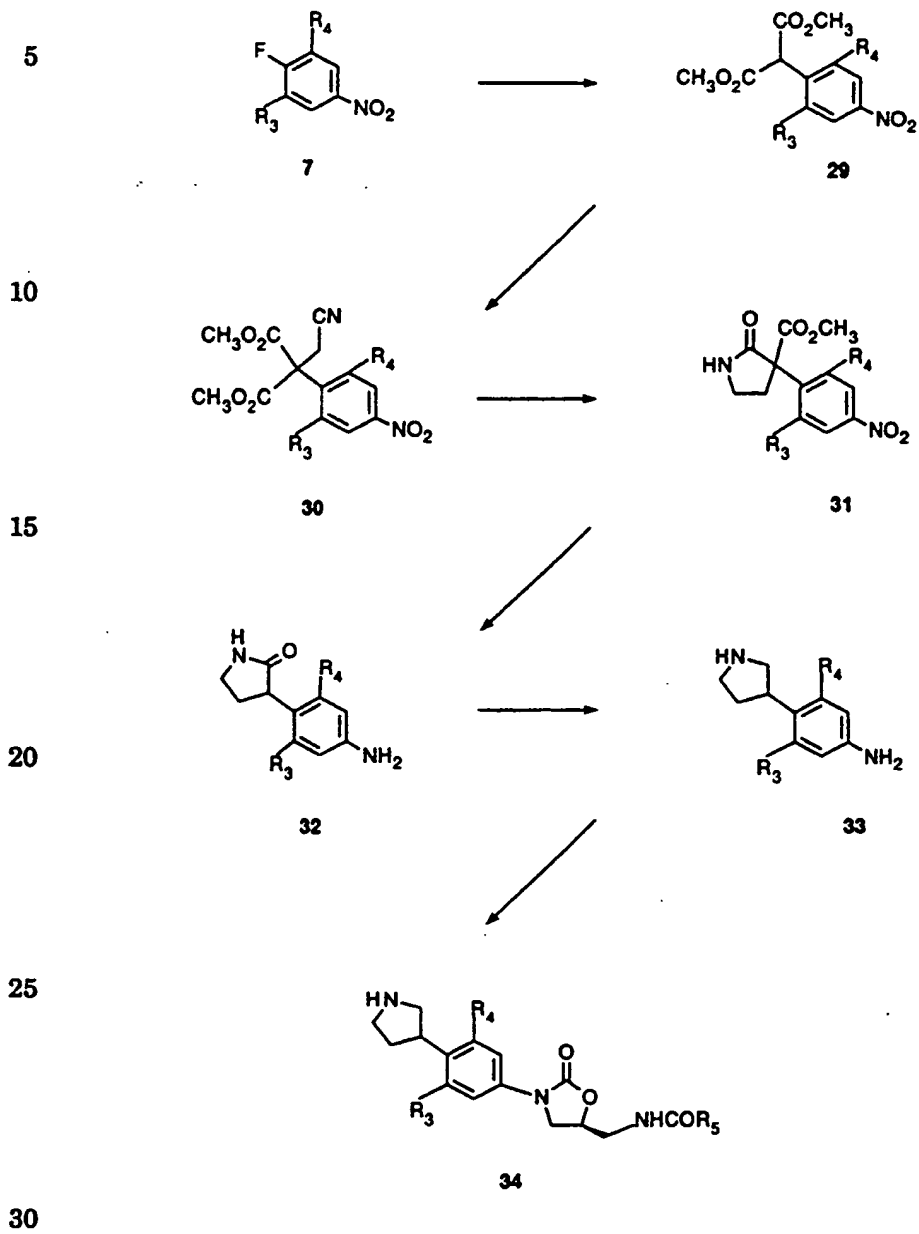


CHART F

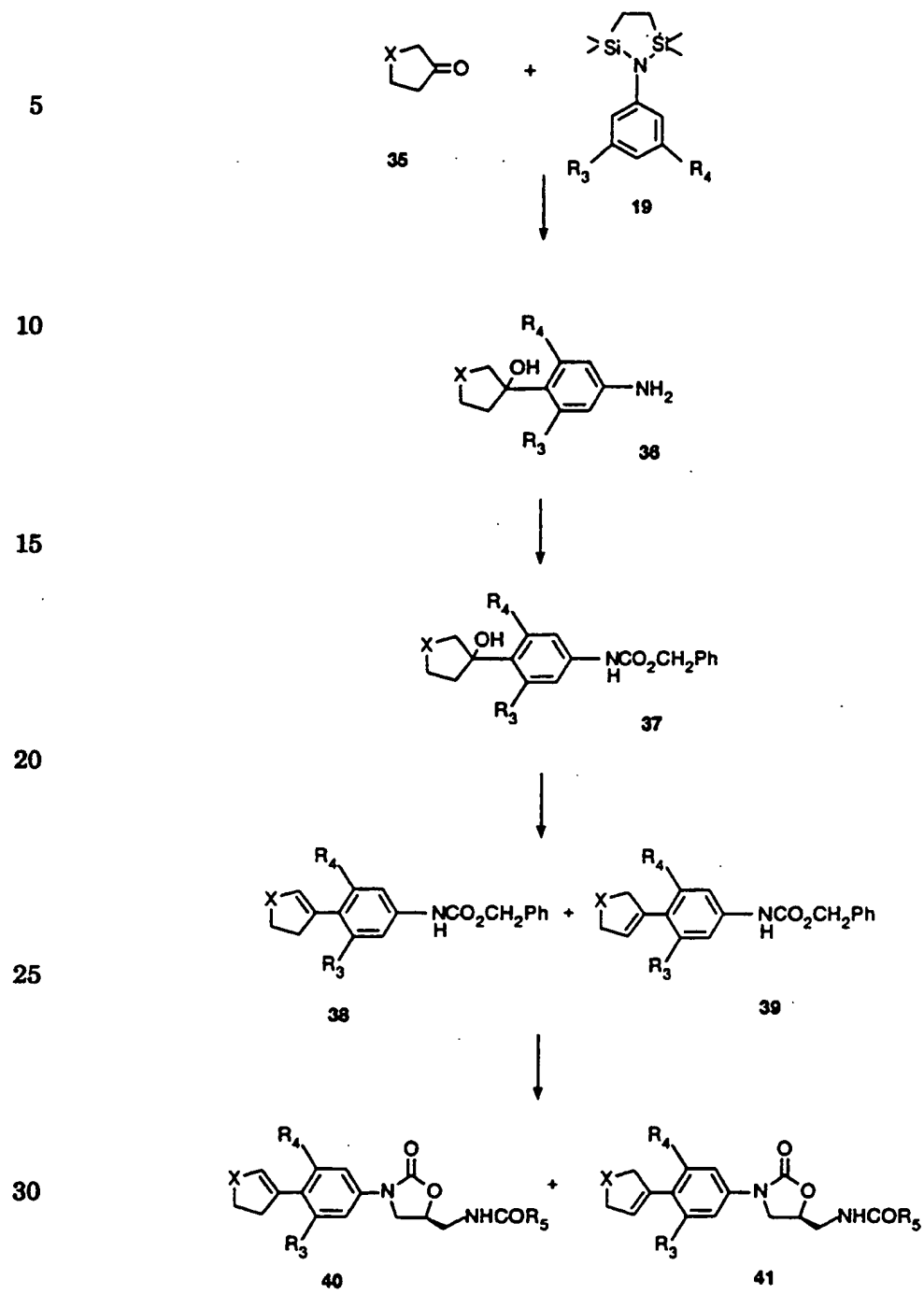


CHART G

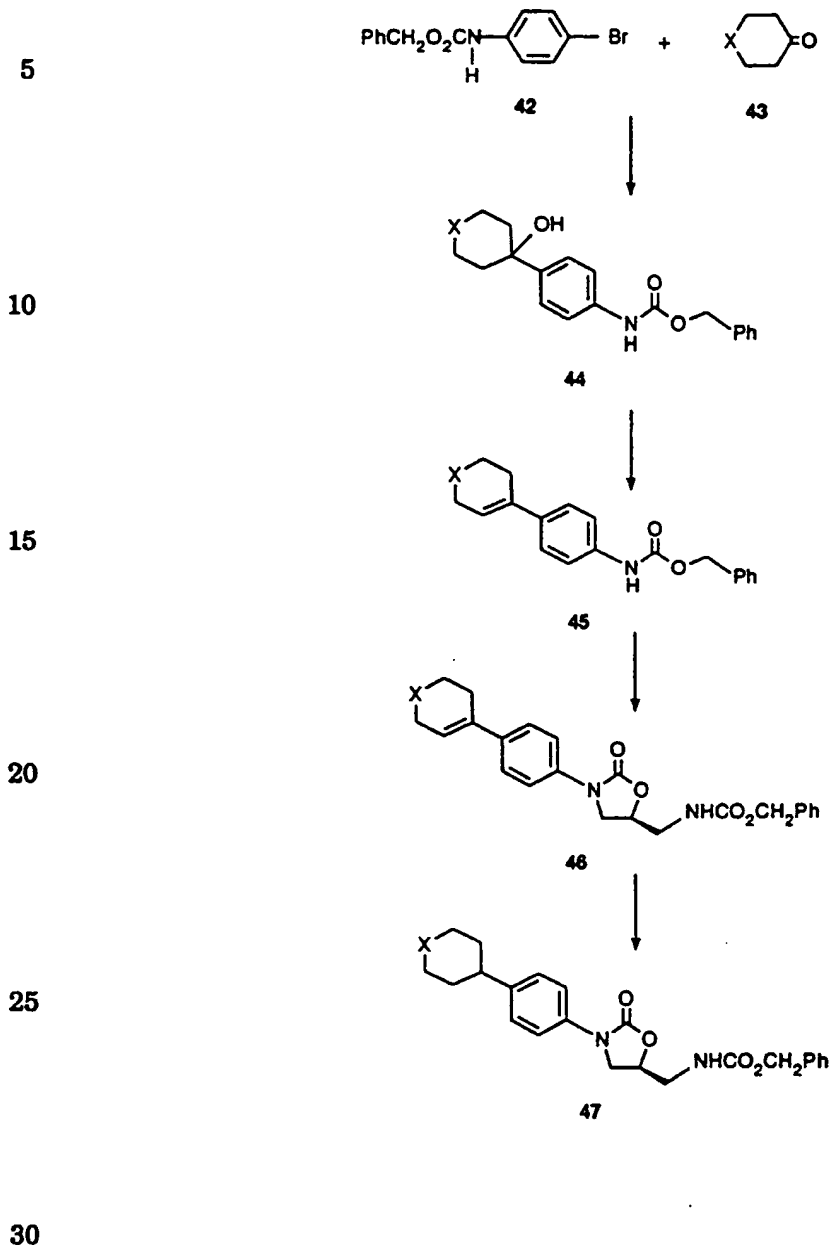
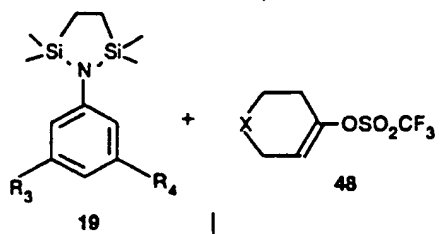
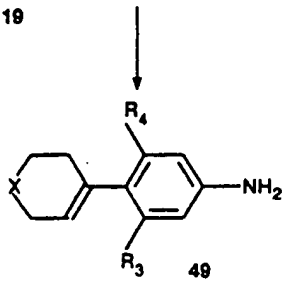


CHART H

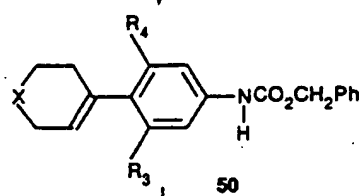
5



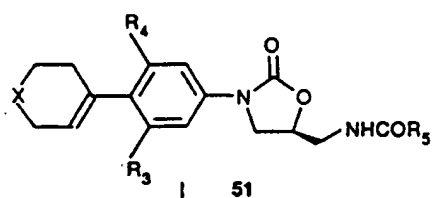
10



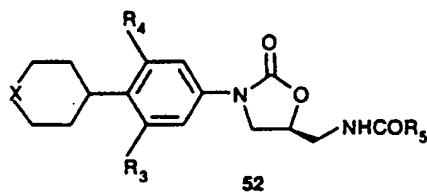
15



20



25



30

CHART I

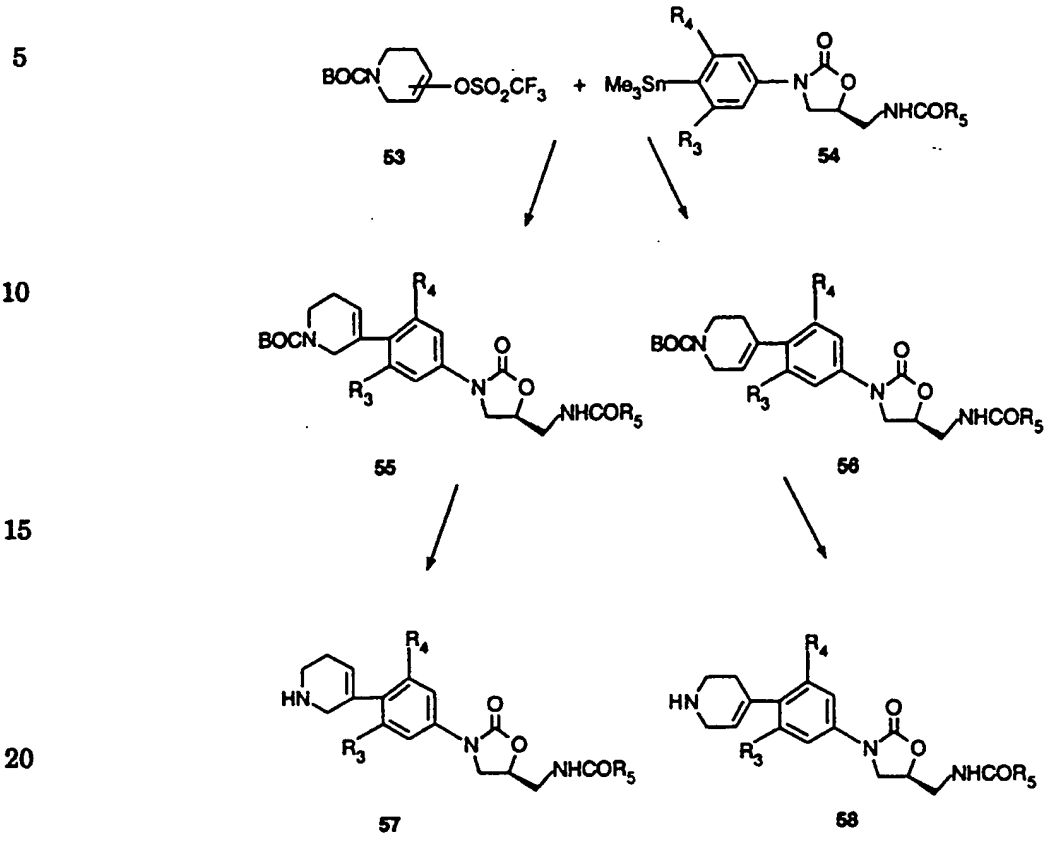
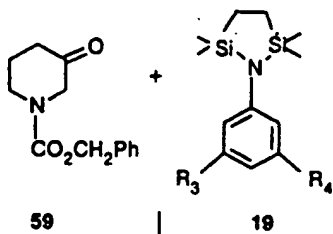
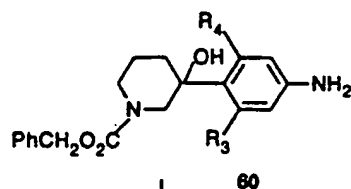


CHART J

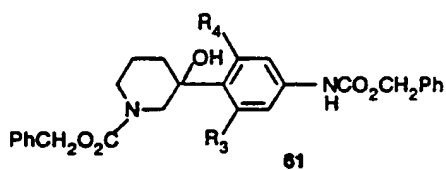
5



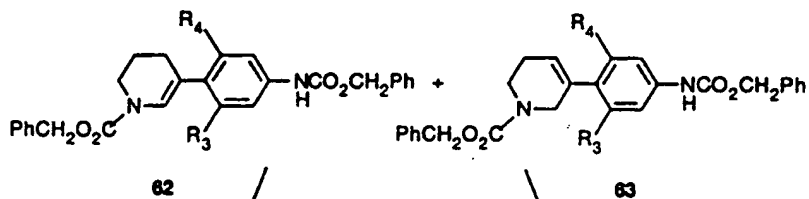
10



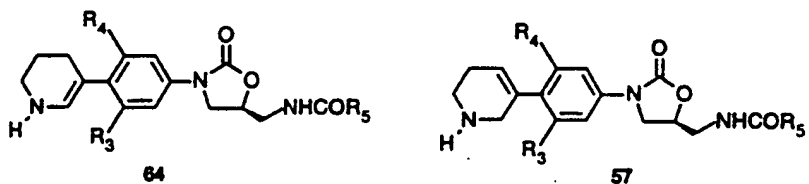
15



20



25



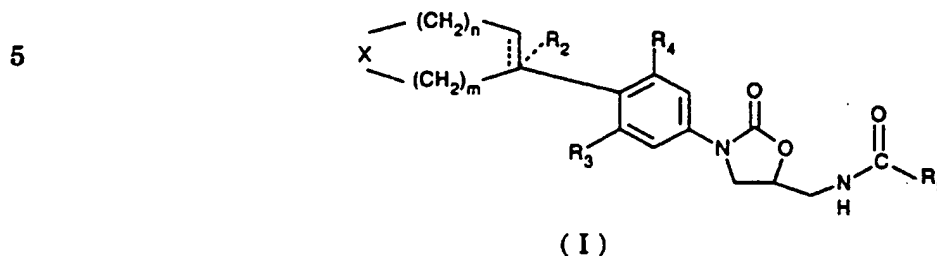
30

35



We claim:

1. A compound of the formula I:



- 10 or pharmaceutical acceptable salts thereof wherein:

X is

- a)  $NR_1$ ,  
 b)  $S(O)_g$ , or  
 c) O;

15  $R_1$  is

- a) H,  
 b)  $C_{1-6}$  alkyl, optionally substituted with one or more OH, CN, or halo,  
 c)  $-(CH_2)_h$ -aryl,  
 d)  $-COR_{1-1}$ ,  
 20 e)  $-COOR_{1-2}$ ,  
 f)  $-CO-(CH_2)_h-COR_{1-1}$ ,  
 g)  $-SO_2-C_{1-6}$  alkyl,  
 h)  $-SO_2-(CH_2)_h$ -aryl, or  
 i)  $-(CO)_i$ -Het;

25  $R_{1-1}$  is

- a) H,  
 b)  $C_{1-6}$  alkyl, optionally substituted with one or more OH, CN, or halo,  
 c)  $-(CH_2)_h$ -aryl, or  
 d)  $-(CH_2)_h-OR_{1-3}$ ;

30  $R_{1-2}$  is

- a)  $C_{1-6}$  alkyl, optionally substituted with one or more OH, CN, or halo,  
 b)  $-(CH_2)_h$ -aryl, or  
 c)  $-(CH_2)_h-OR_{1-3}$ ;

$R_{1-3}$  is

- 35 a) H,  
 b)  $C_{1-6}$  alkyl,

- c)  $-(CH_2)_h$ -aryl, or  
 d)  $-CO(C_{1-6}$  alkyl);

$R_2$  is

- 5 a) H,  
 b)  $C_{1-6}$  alkyl,  
 c)  $-(CH_2)_h$ -aryl, or  
 d) halo;

$R_3$  and  $R_4$  are the same or different and are

- 10 a) H, or  
 b) halo;

$R_5$  is

- 15 a) H,  
 b)  $C_{1-12}$  alkyl, optionally substituted with one or more halo,  
 c)  $C_{3-12}$  cycloalkyl,  
 d)  $C_{1-6}$  alkoxy;

$g$  is 0, 1, or 2;

$h$  is 1, 2, 3, or 4;

$i$  is 0 or 1;

$m$  is 0, 1, 2, 3, 4, or 5;

- 20  $n$  is 0, 1, 2, 3, 4, or 5;

and with the proviso that  $m$  and  $n$  taken together are 1, 2, 3, 4, or 5.

2. A compound of Claim 1 wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of H, fluoroethyl, cyanomethyl, methyl sulfonyl, formyl, hydroxyacetyl, acetyl,  
 25 methoxyacetyl, benzyloxyacetyl, acetoxyacetyl, dichloroacetyl, methoxy carbonyl, tert-butoxy carbonyl, benzyloxy carbonyl, 3-hydroxypropionyl, 3-methoxypropionyl, 4-oxopentanoyl, 2-indole carbonyl, 5-isoxazole carbonyl, 5-nitro-2-thiazoyl, 4-oxo-2-thiazolinyl, and 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl.

- 30 3. A compound of Claim 1 wherein  $R_2$  is H, F, or  $CH_3$ .

4. A compound of Claim 1 wherein  $R_3$  and  $R_4$  are the same and different and are H or F.

- 35 5. A compound of Claim 1 wherein  $R_5$  is methyl or methyl substituted with one or more F or Cl.

6. A compound of Claim 1 wherein m is 1 and n is 0.
7. A compound of Claim 1 wherein m and n taken together are 2.
- 5 8. A compound of Claim 1 wherein m and n taken together are 3.
9. A compound of Claim 1 wherein m and n taken together are 4.
10. A compound of Claim 1 which is an optically pure enantiomer having the S-  
10 configuration at C5 of the oxazolidinone ring.
11. A compound of Claim 1 which is  
(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(carbobenzyloxy)-(3-methyl)-3-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-  
5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- 15 (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[3-methyl-3-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-  
oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(carboxymethyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-  
5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(methoxyacetyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-  
20 5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(formyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-  
oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(dichloroacetyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-  
5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- 25 (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(3-methoxypropionyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-  
2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(3-hydroxypropionyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-  
oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(4-oxopentanoyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-  
30 5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(acetyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-  
oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(2-fluoroethyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-  
oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- 35 (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(cyanomethyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-  
oxazolidinyl]methyl]-acetamide;

- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(5-nitro-2-thiazolyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(methanesulfonyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- 5 (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(benzyloxyacetyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(hydroxyacetyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(carbobenzyloxy)-3-azetidiny]]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 10 (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[3-azetidiny]]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(carboxymethyl)-3-azetidiny]]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 15 (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(formyl)-3-azetidiny]]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(hydroxyacetyl)-3-pyrrolidiny]]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(formyl)-3-pyrrolidiny]]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 20 (5S)-3-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2 fluorophenyl]-1-pyrrolidinecarboxylic acid methyl ester;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 25 (S)-(-)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(dihydrothien-3-yl)]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(2,5-dihydro-1-oxido-3-thienyl)]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(4,5-dihydro-1-oxido-3-thienyl)]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 30 (5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(2,5-dihydro-1,1-dioxido-3-thienyl)]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(4,5-dihydro-1,1-dioxido-3-thienyl)]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 35 (S)-(-)-4-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid phenylmethyl ester;

- (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-(4-piperidinyl)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(Benzyloxy)acetyl]-4-piperidinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-4-piperidinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 5 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(Benzyloxy)acetyl]-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 10 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(Benzyloxy)acetyl]-4-piperidinyl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-4-piperidinyl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Indole-2-carbonyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 15 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Isoxazole-5-carbonyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Methylsulfonyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-4-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid methyl ester;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Cyanomethyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(2-Fluoroethyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 25 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Formyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-4-[4-[5-[[2,2-Dichloroacetyl]amino]methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-piperidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester;
- (S)-(-)-2,2-Dichloro-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-(4-piperidinyl)phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-2,2-Dichloro-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-4-piperidinyl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- (S)-(-)-2,2-Dichloro-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-[1-(hydroxyacetyl)-4-piperidinyl]phenyl]-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;
- 35 (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-4-piperidinyl]phenyl]-5-

- oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[Tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 5 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide S,S-dioxide;  
 10 (S)-(-)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide S,S-dioxide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[Tetrahydro-2H-pyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 15 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide S,S-dioxide;  
 20 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide S-oxide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide S-oxide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(Tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide S,S-dioxide;  
 25 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-Oxo-2-thiazoliny)]-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-Oxo-2-thiazoliny)]-3,6-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 30 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorophenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 35 (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-

- yl]phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 5 (S)-(-)-4-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid methyl ester;  
 (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 10 (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[4-[1-[(acetoxy)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 15 (S)-(-)-4-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylic acid methyl ester;  
 (S)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 20 (S)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 25 (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 30 (5S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)hexahydro-1H-azepin-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-[(acetoxy)acetyl]-3,4-dihydro-2H-pyridin-5-yl]phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-3,4-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide; or  
 35 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-Formyl-4-fluoro-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-

oxazolidinyl)methyl]acetamide.

12. A compound of Claim 11 which is:

- (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(carboxymethyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-  
5 5-oxazolidinyl)methyl]-acetamide;  
 (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(formyl)-3-(3-methyl)-azetidiny]]-phenyl]-2-oxo-5-  
 oxazolidinyl)methyl]-acetamide;  
 (5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(hydroxyacetyl)-3-pyrrolidinyl]]phenyl]-2-oxo-5-  
 oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 10 (5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(formyl)-3-pyrrolidinyl]]phenyl]-2-oxo-5-  
 oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (5S)-3-[4-[5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-fluorophenyl]-1-  
 pyrrolidinecarboxylic acid methyl ester;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-  
 15 oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Formyl)-4-piperidinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-  
 oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-  
 oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 20 (S)-(-)-2,2-Dichloro-N-[[2-oxo-3-[3-fluoro-4-[1-(hydroxyacetyl)-4-  
 piperidinyl]]phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[2-Oxo-3-[3-fluoro-4-[1-(acetoxyl)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-  
 yl]]phenyl]-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorophenyl]-  
 25 2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-  
 oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)]phenyl]-2-oxo-5-  
 oxazolidinyl)methyl]acetamide;  
 30 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-  
 oxazolidinyl)methyl]acetamide S,S-dioxide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[3-fluoro-4-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)]phenyl]-2-oxo-5-  
 oxazolidinyl)methyl]acetamide S,S-dioxide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)]phenyl]-2-oxo-5-  
 35 oxazolidinyl)methyl]acetamide S,S-dioxide;  
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[Tetrahydro-2H-pyran-4-yl]]phenyl]-2-oxo-5-



oxazolidinyl)methyl]acetamide;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;

5 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide S-oxide;

(5S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(2,5-dihydro-1-oxido-3-thienyl)-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(2,5-dihydro-1,1-dioxido-3-thienyl)-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;

10 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(Hydroxyacetyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-Oxo-2-thiazoliny)]-3,6-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide;

15 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)]-3,6-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide; or

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[1-(formyl)-3-azetidiny]]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide.

13. A method for treating microbial infections in patients comprising:  
20 administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Formula I as shown in Claim 1.

14. The method of Claim 13 wherein said compound of Formula I is administered orally, parenterally or topically in a pharmaceutical composition.

25

15. The method of Claim 13 wherein said compound is administered in an amount of from about 0.1 to about 100 mg/kg of body weight/day.

30

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PC1/US 96/12766

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 C07D413/10 A61K31/42 C07D417/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,93 09103 (UPJOHN CO) 13 May 1993 cited in the application see claims	1,13-15
X	EP,A,0 352 781 (E.I.DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 31 January 1990 cited in the application see claims	1,13-15

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 1996

Date of mailing of the international search report

29.10.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 96/12766

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claim 13 is directed to a method of treatment of the human body,  
the search has been carried out and based on the alleged effects of the  
compounds.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such  
an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all  
searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment  
of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report  
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is  
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 96/12766

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9309103	13-05-93	AU-B- 667198	14-03-96
		AU-A- 2689892	07-06-93
		CA-A- 2119556	13-05-93
		EP-A- 0610265	17-08-94
		JP-T- 7500603	19-01-95
		US-A- 5565571	15-10-96
-----			
EP-A-0352781	31-01-90	US-A- 4948801	14-08-90
		AU-B- 622465	09-04-92
		AU-A- 3911589	01-02-90
		CA-A- 1337526	07-11-95
		JP-A- 2124877	14-05-90
		US-A- 5130316	14-07-92
		US-A- 5043443	27-08-91
		US-A- 5254577	19-10-93
-----			

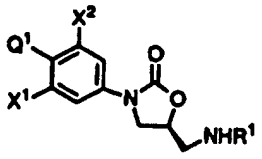
BJ

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<p>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> : C07D 263/20, A61K 31/42, C07D 417/10, 4S5/08, 491/08, 413/10, 471/04, 491/10</p>	<p>A1</p>	<p>(11) International Publication Number: <b>WO 97/10223</b>  (43) International Publication Date: 20 March 1997 (20.03.97)</p>
<p>(21) International Application Number: PCT/US96/14135 (22) International Filing Date: 9 September 1996 (09.09.96) (30) Priority Data: 60/003,838 15 September 1995 (15.09.95) US (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA &amp; UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): GADWOOD, Robert, C. [US/US]; 5232 Stonehenge, Kalamazoo, MI 49008 (US). KAMDAR, Bharat, V. [US/US]; 6639 Evergreen, Portage, MI 49002 (US). (74) Agent: GAMMILL, Martha, A.; Pharmacia &amp; Upjohn Company, Intellectual Property Legal Services, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).</p>		<p>(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Published</b> With international search report.</p>
<p>(54) Title: AMINOARYL OXAZOLIDINONE N-OXIDES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention provides for aminoaryl oxazolidinone N-oxide compounds of formula (I), wherein the variables are as defined herein. These compounds are exceedingly water soluble which is useful in preparing pharmaceutical formulations of these compounds. They are also rapidly converted back to the parent amines <i>in vivo</i>, making them useful as prodrugs of the parent amines. They are effective against a number of human and veterinary pathogens, including gram-positive aerobic bacteria such as multiply-resistant staphylococci, streptococci and enterococci as well as anaerobic organisms, such as <i>Bacteroides spp.</i> and <i>Clostridia spp.</i> species, and acid-fast organisms such as <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Mycobacterium avium</i> and <i>Mycobacterium spp.</i>, and in organisms such as <i>Mycoplasma spp.</i></p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div>		

**FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY**

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AM	Armenia	GB	United Kingdom	MW	Malawi
AT	Austria	GE	Georgia	MX	Mexico
AU	Australia	GN	Guinea	NE	Niger
BB	Barbados	GR	Greece	NL	Netherlands
BE	Belgium	HU	Hungary	NO	Norway
BF	Burkina Faso	IE	Ireland	NZ	New Zealand
BG	Bulgaria	IT	Italy	PL	Poland
BJ	Benin	JP	Japan	PT	Portugal
BR	Brazil	KE	Kenya	RO	Romania
BY	Belarus	KG	Kyrgystan	RU	Russian Federation
CA	Canada	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CF	Central African Republic	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapore
CH	Switzerland	LI	Liechtenstein	SI	Slovenia
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovakia
CM	Cameroon	LR	Liberia	SN	Senegal
CN	China	LT	Lithuania	SZ	Swaziland
CS	Czechoslovakia	LU	Luxembourg	TD	Chad
CZ	Czech Republic	LV	Latvia	TG	Togo
DE	Germany	MC	Monaco	TJ	Tajikistan
DK	Denmark	MD	Republic of Moldova	TT	Trinidad and Tobago
EE	Estonia	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Spain	ML	Mali	UG	Uganda
FI	Finland	MN	Mongolia	US	United States of America
FR	France	MR	Mauritania	UZ	Uzbekistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

## AMINOARYL OXAZOLIDINONE N-OXIDES

## FIELD OF THE INVENTION

The present invention provides for aminoaryl oxazolidinone N-oxide  
5 compounds. These compounds are exceedingly water soluble which is useful in  
preparing pharmaceutical formulations of these compounds. They are also rapidly  
converted back to the parent amines *in vivo*, making them useful as prodrugs of the  
parent amines.

These compounds have antibiotic activity comparable to the parent amines.  
10 They are effective against a number of human and veterinary pathogens, including  
gram-positive aerobic bacteria such as multiply-resistant staphylococci, streptococci  
and enterococci as well as anaerobic organisms, such as *Bacteroides spp.* and  
*Clostridia spp.* species, and acid-fast organisms such as *Mycobacterium tuberculosis*,  
*Mycobacterium avium* and *Mycobacterium spp.*, and in organisms such as  
15 *Mycoplasma spp.*

## BACKGROUND OF THE INVENTION

A variety of antibiotic oxazolidinone compounds are known in the art. For  
example, please see the following:

WO 95/07271, published 16 March 1995, "Substituted Oxazine and Thiazine  
20 Oxazolidinones Antimicrobials"; WO96/15130, published 23 May 1996, "Bicyclic  
Oxazine and Thiazine Oxazolidinone Antibacterials"; WO96/13502, published 9 May  
1996, "Phenyloxazolidinone Antimicrobials"; WO 93/23384, published 25 November  
1993, "Oxazolidinone Antimicrobials Containing Substituted Diazine Moieties"; WO  
90/02744, published 22 March 1990; U.S. Patent No. 5,164,510; U.S. Patent No.  
25 5,225,565; U.S. Patent No. 5,182,403; "5'-Indoliny-5 $\beta$ -Amidomethyloxazolidin-2-  
ones"; WO 95/25106, published 21 September 1995, "Oxazolidinone Derivatives and  
Pharmaceutical Compositions Containing Them"; WO 93/09103, published 13 May  
1993, "Substituted Aryl and Heteroaryl-Phenyloxazolidinones"; WO 95/14684,  
published 1 June 1995, "Esters of Substituted Hydroxyacetyl-Piperazine Phenyl  
30 Oxazolidinones"; PCT/US96/05202, filed 18 April 1996, "Spirocyclic and Bicyclic  
Diazinyl and Carbazinyl Oxazolidinones"; U.S. Patent Nos. 5,231,188 and 5,247,090,  
"Tricyclic [6,6,5]-Fused Oxazolidinone Antibacterial Agents;" WO 96/23788,  
published 8 August 1996, "Hetero-Aromatic Ring Substituted Phenyloxazolidinone  
Antimicrobials;" and WO 94/13649, published 23 June 1994, "Troponone-Substituted  
35 Phenyloxazolidinone Antibacterial Agents."

Nowhere do these patents, applications or publications teach or suggest N-

oxide oxazolidinone compounds.

#### INFORMATION DISCLOSURE

U.S. Patent No. 4,722,928 discloses N-oxide prodrug derivatives of 3-hydroxy morphinans and partial morphinans analgesics, agonist-antagonists, and narcotic  
5 antagonists, which are useful therapeutic entities providing enhanced bioavailability of these compounds from orally administered dosage forms. In contrast, there is no change in the bioavailability of the N-oxide compounds of the present invention.

This patent further states that there is no way to accurately predict which prodrug structure will be suitable for a particular drug. A derivative which may  
10 work well for one drug may not do so for another. Differences in the absorption, metabolism, distribution, and excretion among drugs do not permit generalizations to be made about prodrug design.

Chemical Abstracts 118:147331y (1993) discloses anti-cancer anthracene amine N-oxide prodrugs with low cytotoxicity which are bioreduced within anaerobic  
15 neoplastic tissue to the cytotoxic amine anticancer agents. There is no suggestion that N-oxide prodrugs can be bioreduced in normal tissue. These compounds are also potentially useful against anaerobic bacterial and protozoal infections.

L.H. Patterson, "Rationale for the use of aliphatic N-oxides of cytotoxic anthraquinones as prodrug DNA binding agents: a new class of bioreductive agent,"  
20 *Cancer and Metastasis Review* 12:119-134 (1993) discloses that such N-oxides are not intrinsically cytotoxic. It further states that investigations into the fate of N-oxide administration to animals show that, in general, aliphatic N-oxides are stable *in vivo* and are recovered quantitatively following intravenous dosing. Hence, the article concludes that it would appear that aliphatic N-oxides are not metabolised in  
25 oxygenated tissue to any significant extent. In contrast, the aliphatic N-oxide compounds of the present invention are surprisingly and unexpectedly reduced back to the parent amine very rapidly *in vivo*.

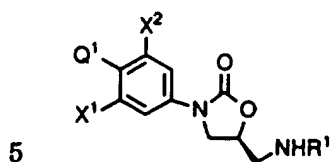
The problem in the art is difficulty in formulating the parent amine compounds for intravenous and injectable use. The N-oxide compounds of the  
30 present invention have high water solubility and are readily formulated in aqueous vehicles.

#### SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention particularly provides:



A compound of the formula I



wherein X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are independently

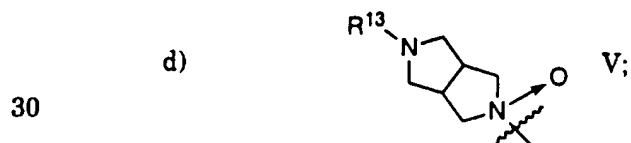
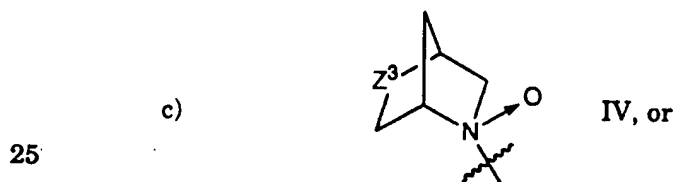
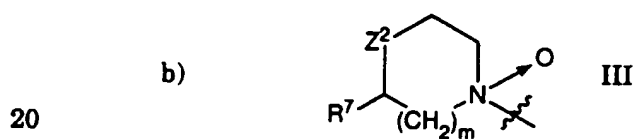
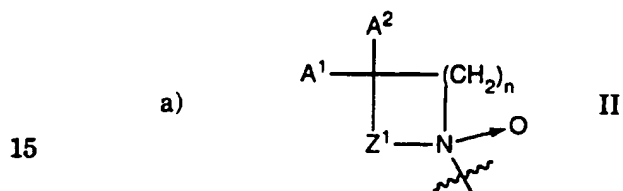
-H,

-F, or

10

-Cl;

wherein Q<sup>1</sup> is:



wherein Z<sup>1</sup> is

a) -CH<sub>2</sub>-, or

b) -CH(R<sup>5</sup>)-CH<sub>2</sub>-;

35

wherein Z<sup>2</sup> is

a) -O<sub>2</sub>S-,

- b) -O-, or
- c) -N(R<sup>8</sup>)-;

wherein Z<sup>3</sup> is

- a) -O<sub>2</sub>S-, or
- 5 b) -O-;

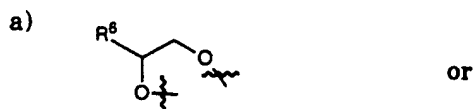
wherein A<sup>1</sup> is

- a) H-, or
- b) CH<sub>3</sub>-;

wherein A<sup>2</sup> is

- 10 a) H-,
- b) HO-,
- c) CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>-,
- d) CH<sub>3</sub>-,
- e) CH<sub>3</sub>O-,
- 15 f) R<sup>2</sup>O-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-
- g) R<sup>3</sup>O-C(O)-NH-,
- h) R<sup>4</sup>-C(O)-NH-,
- i) (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl-O-C(O)-, or
- j) HO-CH<sub>2</sub>-; or

20 A<sup>1</sup> and A<sup>2</sup> taken together are:



- 25 b) O= ;

wherein R<sup>1</sup> is

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

35 wherein R<sup>2</sup> is

- a) H-,

- b)  $\text{CH}_3-$ ,
- c) phenyl- $\text{CH}_2-$ , or
- d)  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ ;

wherein  $\text{R}^3$  is

- 5 a)  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkyl-, or
- b) phenyl-;

wherein  $\text{R}^4$  is

- a) H-,
- b)  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyl,
- 10 c) aryl  $-(\text{CH}_2)_p$ ,
- d)  $\text{ClH}_2\text{C}-$ ,
- e)  $\text{Cl}_2\text{HC}-$ ,
- f)  $\text{FH}_2\text{C}-$ ,
- g)  $\text{F}_2\text{HC}-$ , or
- 15 h)  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cycloalkyl;

wherein  $\text{R}^5$  is

- a) H-, or
- b)  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkyl;

wherein  $\text{R}^6$  is

- 20 a) H-, or
- b)  $\text{HOH}_2\text{C}-$ ;

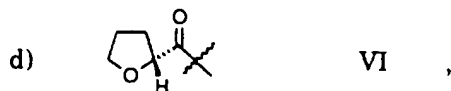
wherein  $\text{R}^7$  is

- a) H-, or
- b)  $\text{H}_3\text{C}-$ ;

25 wherein  $\text{R}^8$  is

- 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)  $\text{R}^4-\text{C}(\text{O})-$ ,

30



35

