

washed with water, brine, and dried (MgSO_4). Solvent was removed under vacuum to afford the product as a colorless oil. Yield 7.60 g (99 %). $^1\text{H NMR}$.

4-Amino-3-fluorobenzaldehyde Dimethyl Acetal

2-Fluoro-4-nitrobenzaldehyde dimethyl acetal (0.59 g, 2.74 mmol) was dissolved in
5 methanol: (20 ml), and 5% palladium on carbon (0.059 g) was added. The flask was
charged with hydrogen gas, and the mixture was stirred at room temperature for 20 h. The
catalyst was filtered through Celite, and solvent was removed under vacuum to afford the
product. Yield 0.40 g (78 %). $^1\text{H NMR}$.

O-Benzyl-N-[3-fluoro-4-(dimethoxymethyl)phenyl]carbamate

10 Benzyl chloroformate (0.34 ml, 2.38 mmol) was added dropwise with stirring to a
solution of 4-amino-3-fluorobenzaldehyde dimethyl acetal (0.40 g, 2.16 mmol) and
pyridine (0.26 ml, 3.24 mmol) in dichloromethane (10 ml) at 0 °C. The reaction mixture
was allowed to warm to room temperature, and was washed with water, brine, and dried
(MgSO_4). Solvent was removed under vacuum to give the desired product as a white solid.
15 Yield 0.56 g (81%). $^1\text{H NMR}$.

S-(R)-Hydroxymethyl-3-[4'-dimethoxymethyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

1 M Lithium bis(trimethylsilyl)amide in tetrahydrofuran (0.86 ml, 0.941 mmol)
was added dropwise with stirring at -78 °C to O-benzyl-N-[3-fluoro-4-(dimethoxymethyl)-
phenyl]carbamate (0.273 g, 0.855 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml). The mixture was
20 stirred at -78 °C for 1 h, and then (R)-glycidyl butyrate (0.145 ml, 1.03 mmol) was added
dropwise with stirring. The mixture was allowed to warm to room temperature overnight,
and was then quenched with saturated aq. ammonium chloride (5 ml). The mixture was
extracted with ethyl acetate, and the product was washed with water, brine, and dried
(MgSO_4). Solvent was removed in vacuum, and the crude product purified by silica gel
25 column chromatography (eluent: 30 % ethyl acetate in hexanes) to give the alcohol as an
oil. Yield 0.24 g, 99%. $^1\text{H NMR}$.

5-(S)-Azidomethyl-3-[4'-dimethoxymethyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Methanesulfonyl chloride (0.0664 ml, 0.858 mmol) was added with stirring to a
solution of S-(R)-hydroxymethyl-3-[4'-dimethoxymethyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-
30 one (0.233 g, 0.817 mmol) and triethylamine (0.228 ml, 1.63 mmol) in dichloromethane
(10 ml) at 0 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature, and was then

poured into water. The organic layer was separated and washed with water, saturated aq. NaHCO₃, brine, and dried (MgSO₄). Solvent was removed under vacuum to give a mesylate intermediate as an oil (0.246 g, 83%). A mixture of the mesylate (0.189 g, 0.520 mmol) and sodium azide (0.170 g, 2.60 mmol) in DMF (5 ml) was heated at 75 °C for 12 h. The reaction was cooled to room temperature, diluted with water (50 ml) and extracted with ethyl acetate (3 x 30 ml). The combined organic layers were washed with water, brine, and then dried (MgSO₄). Solvent was removed in vacuum, and the crude product was purified by silica gel column chromatography (eluent: 50% ethyl acetate in hexanes) to give the desired product as a colorless oil (0.154 g, 95%). MS (m/z): 311 [M + H]⁺. ¹H NMR.

3-Fluoro-4-thiocyananiline

N-Bromosuccinimide (1.76 g, 9.89 mmol) and potassium thiocyanate (1.75 g, 18.0 mmol) in methanol (30 ml) were stirred for 15 minutes at room temperature. The reaction mixture was cooled to 0 °C, and 3-fluoroaniline (1.00 g, 9.0 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 2 h. Solvent was removed under vacuum, and the residue was washed with dichloromethane. The mixture was filtered to remove succinimide by-product, and the solution was washed with water, brine, and dried (MgSO₄). Solvent was removed under vacuum to afford the desired product as a colorless oil. Yield 1.45 g (96%). ¹H NMR.

O-Benzyl-N-[3-fluoro-4-(thiocyano)phenyl]carbamate

Benzyl chloroformate (1.87 ml, 13.1 mmol) was added to a mixture of 3-fluoro-4-thiocyananiline (2.00 g, 11.9 mmol) and pyridine (2.12 ml, 26.2 mmol) in dichloromethane (30 ml) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 minutes at 0 °C, allowed to warm to room temperature, and then poured into water. The organic layer was separated, washed with brine, and dried (MgSO₄). Solvent was removed under vacuum. The crude product was washed with ether-hexanes and dried under vacuum to afford the desired product. Yield 3.64 g (92%); m.p. 74-75 °C. ¹H NMR.

O-Benzyl-N-[3-fluoro-4-(triphenylmethylthio)phenyl]carbamate

Sodium sulfide nonahydrate (0.794 g, 3.31 mmol) in water (3 ml) was added dropwise at room temperature to a solution of O-benzyl-N-[3-fluoro-4-(thiocyano)phenyl]carbamate (1.00 g, 3.31 mmol) in ethanol (10 ml). The reaction

mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, and then triphenylmethyl bromide (1.07 g, 3.31 mol) in 1,4-dioxane (5 ml) was added dropwise. The reaction was stirred overnight. Organic solvent was removed under vacuum, and the residue taken up in ethyl acetate. The solution was washed with water, brine, and dried (MgSO₄). Solvent was removed under vacuum, and the crude product purified by silica gel column chromatography (eluent: 10% ethyl acetate in hexanes) to give the desired compound as a white solid. Yield 1.10 g, (64%); mp 152-153 °C. ¹H NMR.

5-(R)-Hydroxymethyl-3-[4'-triphenylmethylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

1M Lithium bis(trimethylsilyl)amide in tetrahydrofuran (54 mL, 69.9 mmol) was added dropwise with stirring at -78 °C to a solution of O-benzyl-N-[3-fluoro-4-(triphenylmethylthio)phenyl]carbamate (33.0 g, 63.5 mmol) in tetrahydrofuran (250 ml). The mixture was stirred at -78 °C for 1 hour, and then (R)-glycidyl butyrate (11.0 g, 76.2 mmol) was added dropwise with stirring. The mixture was allowed to warm up to room temperature overnight, and then quenched with saturated aqueous ammonium chloride (125 ml). The mixture was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers washed with water, brine, and dried (MgSO₄). Solvent was removed under vacuum, and the crude product purified by silica gel column chromatography (gradient from 30% to 75% of ethyl acetate in hexane) to afford the product. TLC: R_f 0.2 (ethyl acetate-hexanes 1:1). MS 486 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Azidomethyl-3-[4'-triphenylmethylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Methanesulfonyl chloride (3.91 mL, 50.6 mmol) was added dropwise with stirring to a solution of 5-(R)-hydroxymethyl-3-[4'-triphenylmethylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (23.4 g, 48.2 mmol) and triethylamine (10.1 mL, 73.8 mmol) in dichloromethane (200 mL) at 0 °C over ca. 10 minutes. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and then poured into water. The organic layer was separated, washed with water, saturated aq. NaHCO₃, brine, and dried (MgSO₄). Solvent is removed under vacuum to afford the mesylate intermediate as an oil (27.2 g, 99%). The mesylate (27.2 g, 48.2 mmol) and sodium azide (15.7 g, 241.0 mmol) in DMF (150 ml) was heated with stirring at 70 °C for 12 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with water (750 mL), and extracted with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with water, brine, and dried (MgSO₄). Solvent was

removed under vacuum and the crude product purified by silica gel column chromatography (eluent: 30% ethyl acetate in hexanes) to afford the azide product as a white solid. Yield 18.1 g (73%). M.p. 77-79 °C. $[\alpha]_D^{25} = -114^\circ$ (c = 1, methanol). ^1H NMR.

5 5-Benzyloxycarbonylaminoindazole

Benzyl chloroformate (9.9 ml, ca. 66 mmol) in tetrahydrofuran (66 ml) was added dropwise with stirring to 5-aminoindazole (4.44 g, 33 mmol) in tetrahydrofuran (150 ml) and pyridine (12.0 ml, 150 mmol) at -5 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 4 h, and concentrated under vacuum. Ethyl acetate (100 ml) and
10 water (150 ml) were added, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 100 ml). The combined organic layers were washed with 0.3 N aq. HCl (2 x 100 ml), water, brine, and dried (MgSO_4). Solvent was removed under vacuum to afford the crude product as a mixture of two regioisomers. MS (m/z): 402.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 0.3 M lithium hydroxide monohydrate in methanol (250 ml, ca. 75 mmol) was added. The mixture was stirred at
15 room temperature for 45 min and then carefully acidified with 6 N aq. HCl until the pH of the solution was 2. The resulting product was filtered off, washed with water and dried under vacuum to afford the desired compound. R_t 4.2 min. MS (m/z): 268.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR.

5-Benzyloxycarbonylamino-1-triphenylmethylindazole

20 5-Benzyloxycarbonylaminoindazole (0.534 g, 2 mmol) was stirred with trityl chloride (0.556 g, 2 mmol) and tetrabutylammonium iodide (0.074 g, 0.2 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) and triethylamine (0.42 ml, 3 mmol) for 3 days at room temperature. Solvent was removed under vacuum, and the solid residue was triturated with methanol (3 ml). The solid was washed with a mixture of methanol-water (5:1, ca. 15 ml)
25 and dried under vacuum to afford the desired product. Yield 0.73 g (72%). ^1H NMR.

5-[5-(R)-Hydroxymethylloxazolidine-2-one-3-yl]-1-triphenylmethylindazole

 1 M Lithium bis(trimethylsilyl)amide in tetrahydrofuran (1.1 mL, 1.1 mmol) was added dropwise with stirring at -78 °C to 5-benzyloxycarbonylamino-1-tritylindazole (0.510 g, 1 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) under nitrogen atmosphere. The mixture
30 was stirred at -78 °C for 1.5 h. (R)-Glycidyl butyrate (0.160 mL, 1.2 mmol) was added dropwise with stirring. The mixture was allowed to warm to r.t. overnight. Saturated aq.

NH₄Cl (10 mL) was added, and the mixture was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), brine (10 mL), and dried (MgSO₄). Solvent was evaporated to 3 mL, and the residue was triturated with hexanes (50 mL). White crystalline product was filtered off, washed with hexanes, and dried in vacuo. Yield 0.440 g (93%). MS (m/z): 232.1 [M-Trt]. ¹H NMR.

5-[5-(S)-Azidomethyloxazolidine-2-one-3-yl]-l-triphenylmethylindazole

Methanesulfonyl chloride (0.066 ml, 0.85 mmol) was added dropwise with stirring to a solution of 5-[5-(R)-hydroxymethyloxazolidine-2-one-3-yl]-l-triphenylmethylindazole (0.300 g, 0.63 mmol) and triethylamine (0.18 ml, 1.3 mmol) in dichloromethane (7.0 ml) at -30 °C over 5 minutes. The reaction mixture was stirred at 5 °C for 2 h and quenched with water (15 ml). Ethyl acetate (20 ml) was added, and the organic layer was washed with water, brine, and dried (MgSO₄). Solvent was removed under vacuum to afford a mesylate intermediate. The mesylate and sodium azide (0.205 g, 3.15 mmol) in DMF (4 ml) was heated with stirring at 75 °C for 4 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with water (ca. 10 ml), and extracted with ethyl acetate (2 x 15 ml). The combined organic layers were washed with water, brine, and dried (MgSO₄). Solvent was removed under vacuum to afford the desired product as off-white crystals. Yield 0.31 g (95%). MS (m/z): 257.1 [M-Trt]. ¹H NMR.

BAL Aldehyde Resin

4-(4-Formyl-3,5-dimethoxyphenoxy)butyric acid (9.33 g, 34.8 mmol), pyridine (15 ml), and diisopropylcarbodiimide (3.00 ml, 19.1 mmol) in dichloromethane (135 ml) were stirred at room temperature for 1 h. Tentagel S-NH, resin (Rapp Polymere, 0.29 mmol/g, 8.7 mmol) was added, and the mixture was agitated at room temperature overnight. The resin was filtered, washed liberally with MeOH and dichloromethane and dried under vacuum.

5-[5-(S)-Acetamidomethyloxazolidine-2-one-3-yl]-l-indazole

Tetrahydrofuran (1.0 mL) was added to the mixture of 5-[5-(S)-azidomethyloxazolidine-2-one-3-yl]-l-triphenylmethylindazole (0.065 g, 0.13 mmol, ca. 3 eq. with respect to the resin reagent), triphenylphosphine (0.034 g, 0.13 mmol), and BAL aldehyde resin (150 mg, ca. 0.044 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 2 h. A rubber septum was replaced with a teflon-coated cap, and the mixture was agitated at 75 °C for ca.

10 h. A tetrahydrofuran-triethylorthoformate mixture (1:1, 1 mL) was added to the resulting imine resin, followed by 0.5 M NaBH₃CN (0.5 mL, 0.25 mmol). The mixture was agitated at room temperature for 3 h. The resulting amine resin was washed liberally with MeOH and dichloromethane, and dried under vacuum. An acetic anhydride-pyridine-dichloromethane solution (1 to 1.5 to 3, 4 mL) was added, and the mixture was agitated for 2 h (until negative ninhydrine test indicated completion of the acylation). The trityl protection was removed by treatment with 1% TFA in DCM (2 x 4 mL, 15 min), and the product was cleaved with 60% TFA in DCM (2 mL) over 2 h. HPLC purity for the cleaved product was 90% (R_t 2.95 min). Solvent was removed under vacuum, and the product was purified by preparative silica gel TLC (eluent: dichloromethane-MeOH 5:1). Yield 7.0 mg (58%). R_t 2.9 min. (given below). MS (m/z): 275.1 [M+H]⁺. ¹H NMR.

BAL Resin Immobilized 5-(S)-Aminomethyl-3-[4'-dimethoxymethyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Triphenylphosphine (0.130 g, 0.496 mmol) was added to a mixture of BAL aldehyde resin (0.57 g, 0.165 mmol) and 5-(S)-azidomethyl-3-[4'-dimethoxymethyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one (0.154 g, 0.496 mmol) in THF (3 ml) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 2 h, and then at 75°C for 16 h. The mixture was cooled to room temperature, and 1M sodium cyanoborohydride in THF (0.99 ml, 0.992 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was agitated for 8 h. The resulting amine resin was washed liberally with methanol and dichloromethane and dried under vacuum.

BAL Resin Immobilized 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-dimethoxymethyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Acetic anhydride-pyridine-dichloromethane solution (1 to 1.5 to 3, 4 mL) was added to BAL resin immobilized 5-(S)-aminomethyl-3-[4'-dimethoxymethyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one, and the mixture was agitated for ca. 2 h (until negative ninhydrine test indicated completion of the acylation). The resin was filtered, washed liberally with methanol and dichloromethane and dried under vacuum.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-formyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-dimethoxymethyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one (0.100 g, 0.029 mmol) was suspended in 60%

trifluoroacetic acid in dichloromethane (2 ml) for 2 h at room temperature. The mixture was filtered, and supernatant was evaporated under vacuum to give the crude product. The crude product was purified by preparative HPLC to afford the desired product as an oil. Yield 4.9 mg, (60%). R_f 3.0 min. MS (m/z): 281.1 [M + H]⁺. ¹H NMR.

5 BAL Resin Immobilized 5-(S)-Aminomethyl-3-[4'-*tert*-butoxycarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Triphenylphosphine (7.61 g, 29.0 mmol) was added to a mixture of BAL aldehyde resin (33.3 g, 9.67 mmol) and 5-(S)-azidomethyl-3-[4'-*tert*-butoxycarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one (9.76 g, 29.0 mmol) in tetrahydrofuran (170 ml) under nitrogen at room temperature. The mixture was agitated at room temperature for 2 h and then at 75 °C for 16 h. The mixture was cooled to room temperature, and 1 M sodium cyanoborohydride in THF (58.0 ml, 58.0 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was agitated for 8 h. The resulting amine resin was filtered, washed liberally with methanol and dichloromethane, and dried under vacuum.

15 BAL Resin Immobilized 5-(S)-Aminomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

A mixture of 1 M chlorotrimethylsilane in dichloromethane (290 ml, 0.29 mol) and 1M phenol in dichloromethane (290 ml, 0.29 mol) was added to BAL resin immobilized 5-(S)-aminomethyl-3-[4'-*tert*-butoxycarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one, and the reaction mixture was agitated at room temperature for 36 h. The resulting acid resin was filtered, washed liberally with methanol and dichloromethane, and dried under vacuum.

20 General Procedure for the Synthesis of Immobilized 5-(S)-Acylaminomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-ones

A selected carboxylic acid (18.0 mmol), pyridine (1.46 ml, 18.0 mmol) and diisopropylcarbodiimide (1.35 ml, 9.90 mmol) in a mixture of dimethylformamide-dichloromethane (4:1, 8 ml) were stirred at room temperature for 1 h. An appropriate BAL resin immobilized 5-(S)-aminomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (1.80 mmol) was added and the mixture was agitated at room temperature for 16 h (or until ninhydrine test indicated a completion of the acylation). The resin was filtered, washed liberally with dimethylformamide, MeOH, dichloromethane, and dried under vacuum.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Acetic anhydride-pyridine-dichloromethane solution (1:1.5:3, 200 mL). was added to an immobilized 5-(S)-acylaminomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one (33.3 g, 9.67 mmol), and the mixture was agitated overnight. The resin was filtered, washed liberally with methanol and dichloromethane and dried under vacuum. The acylated resin (0.100 g, 0.029 mmol) was suspended in 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane for 2 h at room temperature. The mixture was filtered, and the supernatant was evaporated under vacuum to give a white solid which was washed with ether and dried under vacuum. Yield 7.6 mg (88%); mp 252-253 °C. ¹H NMR.

BAL Resin Immobilized 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Pentafluorophenyl trifluoroacetate (7.10 ml, 41.3 mmol) was added to a mixture of BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (20.4 g, 5.90 mmol) and pyridine (8 ml) in N-methylpyrrolidine-2-one (35 ml). The reaction mixture was agitated at room temperature for 16 h. The resin was filtered, washed with N-methylpyrrolidine-2-one and dichloromethane, and dried under vacuum. The resin was analyzed by cleavage with 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (2 ml per 0.100 g. 0.029 mmol of the resin, 2 h). The resulting supernatant was evaporated under vacuum to give the released pentafluorophenyl ester as a white solid. The solid was purified by preparative TLC (eluent 10% MEOH in dichloromethane). Yield 8.0 mg (60%); m.p. 172-173 °C. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(4''-morpholinophenylamino)carbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.100g, 0.029 mmol) was agitated with 4-morpholinoaniline (0.155 mg, 0.87 mmol) in 10% pyridine in dimethylformamide (2 ml) for 24 h. The resin was filtered and washed liberally with dimethylformamide, MeOH, DCM, and dried under vacuum. The dry resin was cleaved in 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (2 ml) for 2 h at room temperature. The supernatant was evaporated under vacuum, and the crude product was purified by

preparative TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane to give product as a white solid. Yield 6.6 mg (50%). MS (m/z): 457.2 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(3''-pyridylamino)carbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

5 BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.100g, 0.029 mmol) was agitated with 3-aminopyridine (0.082 mg, 0.87 mmol) in 10% pyridine in dimethylformamide (2 ml) for 24 h. The resin was filtered and washed liberally with dimethylformamide, MeOH, DCM, and dried under vacuum. The dry resin was cleaved in 10 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (2 ml) for 2 h at room temperature. The supernatant was evaporated under vacuum, and the crude product was purified by preparative TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane) to give the product as a white solid. Yield 4.3 mg (40%). MS(m/z): 373.1 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(4''-morpholino)carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

15 BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.100g, 0.029 mmol) was agitated with morpholine (0.10 ml, 0.116 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (2 ml) for 16 h. The resin was filtered and washed liberally with N-methylpyrrolidine-2-one, 20 MeOH, dichloromethane, and dried under vacuum. The dry resin was cleaved in 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (2 ml) for 2 h at room temperature. The resin was filtered, the filtrate evaporated under vacuum, and the crude product was purified by preparative TLC (eluent: 10% MeOH in dichloromethane) to give the product as a white solid. Yield 5.6 mg (53%); m.p. 210-211 °C. ¹H NMR.

25 BAL Resin Immobilized Weinreb Amide: 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-N-methoxy-N-methylaminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (1.00 g, 0.29 mmol) was agitated with N-methoxy-N-methylamine hydrochloride (0.59 g, 6.0 mmol) and 30 triethylamine (0.84 ml, 6.0 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one for 16 h at room temperature. The resin was filtered, washed liberally with N-methylpyrrolidine-2-one,

MeOH, dichloromethane, and dried under vacuum. A small portion of the resin (ca. 10 mg) was cleaved in 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (0.20 ml) for 2 h at room temperature. The supernatant was concentrated under vacuum to afford the cleaved Weinreb amide as an oil. R_f 2.8 min. MS (m/z): 340.1 [M + H]⁺. ¹H NMR.

5 BAL Resin Immobilized Aldehyde 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-formyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

0.1 M Lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran (0.52 ml) was added dropwise with stirring to BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-N-methoxy-N-methylaminocarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.150 g, 0.044 mmol) in
10 tetrahydrofuran (2 ml) at -78 °C. The mixture was agitated at -78 °C for 4-6 h. It was then allowed to warm to room temperature overnight. The resin was filtered, washed liberally with tetrahydrofuran, MeOH, dichloromethane, and dried under vacuum. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-formyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-formyl-3'-fluorophenyl]-
15 oxazolidine-2-one (0.150 g, 0.0435 mol) was cleaved with 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (2 ml) for 2 h at room temperature. Supernatant was evaporated under vacuum to give the crude product as an oil. MS (m/z): 281.1 [M + H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-acetyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

3.0 M Methylmagnesium iodide in diethyl ether (0.022 ml, 0.066 mmol) is added
20 dropwise with stirring to BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-N-methoxy-N-methylaminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one (0.150 g, 0.044 mmol) in tetrahydrofuran (2 ml) at -78 °C. The mixture is agitated at 78 °C for 5-10 h, and then allowed to warm to room temperature overnight. The resin is filtered, washed liberally with tetrahydrofuran, MeOH, dichloromethane, and dried under vacuum. The
25 resulting ketone resin is cleaved with 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (2 ml) for 2 h at room temperature. The supernatant is evaporated under vacuum to afford the desired product.

BAL Resin Immobilized Acyl Azide 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-azidocarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Method A: with azidotrimethylsilane and tetrabutylammonium fluoride. 1 M Tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (0.609 ml, 0.609 mmol) was added to
 5 azidotrimethylsilane (0.34 ml, 2.6 mmol) in tetrahydrofuran (3.5 ml), and the mixture was kept at room temperature for 0.5 h. The resulting solution was added to BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one, and the mixture was agitated at room temperature for 4-5
 10 h. The acyl azide resin was filtered, washed with dichloromethane and acetone. IR (cm⁻¹): 2136 (N₃). The resin was further analyzed by cleavage with 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (2 ml per 0.100 g, 0.029 mmol of the resin, 2 h). The resulting supernatant was evaporated under vacuum to give the released acyl azide product. R_t 3.3 min. IR (cm⁻¹): 2138 (N₃). MS (m/z): 278.1 [M-N₂+H]⁺. ¹H NMR.

Method B: with tetrabutylammonium azide. BAL resin immobilized 5-(S)-
 15 acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (Tentagel HL NH₂ resin, 1.00 g, ca. 0.40 mmol/g) was agitated with tetrabutylammonium azide (0.797 g, 2.8 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) for 5 h at room temperature. The resin was filtered, washed liberally with dichloromethane and acetone, and dried under vacuum.

20 BAL Resin Immobilized Protected Amine 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(9''-fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

BAL resin immobilized acyl azide 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-azidocarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.75 g, 0.22 mmol) and (9-fluorenyl)methanol (1.18 g, 6.0 mmol) in tetrahydrofuran (7.0 ml) were agitated at 80 °C for 4 h. The resulting Fmoc-protected amine resin was washed with tetrahydrofuran, MeOH, dichloromethane, and
 25 dried under vacuum.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(9''-fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Method A. BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(9''-
 30 fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.200 g) was cleaved with 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (2 ml) for 2 h. The resulting

supernatant was evaporated under vacuum to give the released Fmoc carbamate product. R_f 4.3 min. MS (m/z): 490.2 [M +H]⁺. ¹H NMR.

Method B. 9-Fluorenylmethyl chloroformate (0.039 g, 0.15 mmol) in dichloromethane (0.300 ml) and pyridine (0.05 ml, 0.62 mmol) was added to BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one, and the mixture was agitated at room temperature for 2 h. The resulting resin was worked up and cleaved as described above for Method A. R_f 4.3 min. MS (m/z): 490.2 [M +H]⁺. ¹H NMR.

BAL Resin Immobilized Amine 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-amino-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Method A. BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(9''-fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (ca. 0.200 g) was deprotected with 20% piperidine in dimethylformamide (2 ml) for 20 min. The resulting amine resin was washed liberally with MeOH, dichloromethane, and dried under vacuum. The resin was analyzed by cleavage with 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (2 ml, 2 h). The resulting supernatant was evaporated under vacuum to give the released amine product. MS (m/z): 268.1 [M+H]⁺. ¹H NMR.

Method B. BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)-oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.200 mg), azidotrimethylsilane (0.240 ml, 1.74 mmol) and catalytic tetrabutylammonium fluoride (0.05 ml, 0.05 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) were agitated at 80 °C for 4 h. The resulting amine resin was washed liberally with MeOH and dichloromethane. It was dried under vacuum and analyzed as described above for Method A. MS (m/z): 268.1 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(para-nitrobenzene)sulfonamido-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-amino-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one (0.200 g) was agitated with para-nitrobenzenesulfonyl chloride (0.108 g, 0.50 mmol) in dichloromethane (2.0 ml) with N-methylmorpholine (0.200 ml) for 14 h at room temperature. The resulting sulfonamide resin was filtered, washed liberally with dimethylformamide, MeOH, dichloromethane, and dried under vacuum. The dry resin was

cleaved with 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (2 ml, 2 h). The resulting supernatant was evaporated under vacuum to give the sulfonamide product. MS (m/z): 453.1 [M+H]⁺. ¹H NMR.

N¹-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-N²-[4'-(5''-(S)-acetamidomethylloxazolidine-2-one-3''-yl)-3'-fluorophenyl]thiourea

5
BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-amino-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one (0.200 g) was agitated with 9-fluorenylmethoxycarbonylisocyanate (0.140 g, 0.50 mmol) in dichloromethane (2.0 ml) for 14 h at room temperature. The resulting thiourea resin was filtered, washed liberally with dimethylformamide, MeOH,
10 dichloromethane, and dried under vacuum. The dry resin was cleaved with 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (2 ml, 2 h). The resulting supernatant was evaporated under vacuum to give the sulfonamide product. R_t 4.5 min. MS (m/z): 549.1 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(4''-phenylthiazole-2''-yl)amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

15
BAL resin immobilized N¹-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-N²-[4'-(5''-(S)-acetamidomethylloxazolidine-2-one-3''-yl)-3'-fluorophenyl]thiourea was deprotected with 20% piperidine in dimethylformamide (2 ml) for 40 min, filtered, washed liberally with MeOH, dichloromethane, and dried under vacuum. 2-Bromoacetophenone (0.100 g, 0.50
20 mmol) in tetrahydrofuran (2.0 ml) was added, and the mixture was agitated at room temperature for 2 h. The resulting thiazole resin was washed liberally with MeOH, dichloromethane, and dried under vacuum. The dry resin was cleaved with 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (2 ml, 2 h). The resulting supernatant was evaporated under vacuum to give the thiazole product. R_t 3.9 min. MS (m/z): 427.1
25 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(5''-amino-4''-cyanooxazole-2''-yl)-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

30
BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)-oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.100 g) was agitated with aminomalonitrile tosylate (0.253 g, 1 mmol) in a mixture of dry pyridine and N-methylpyrrolidine-2-one (1:1, 2.0 ml) at 60 °C for 8-10 h. The resulting aminooxazole

resin was washed liberally with MeOH, dichloromethane, and dried under vacuum. The dry resin was cleaved with 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (2 ml, 2 h). The resulting supernatant was evaporated under vacuum to give the oxazole product. R_f 3.2 min. MS (m/z): 360.1 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-triphenylmethylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Triphenylphosphine (2.82 g, 10.8 mmol) was added portionwise to a solution of 5-(S)-azidomethyl-3-[4'-triphenylmethylthio-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one (5.00 g, 9.79 mmol) in THF (40 mL), and the mixture stirred for 2 h at room temperature. Water (1.41 mL, 78.3 mmol) was added, and the mixture heated at 40 °C overnight. Solvent was removed under vacuum, and the oily residue dissolved in dichloromethane (50 mL). Acetic anhydride (4.62 ml, 49.0 mmol) and pyridine (7.92 ml, 97.9 mmol) were added, and the mixture stirred for 8 h at r.t. Solvent was removed under vacuum and the crude product purified by silica gel flash column chromatography (eluent: 30% ethyl acetate in hexanes) to give the product as a foam (4.98 g, 97 %); MS: 527 [M+H]⁺. ¹H NMR.

15 BAL Resin Immobilized 5-(S)-Aminomethyl-3-[4'-triphenylmethylthio-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Diisopropylcarbodiimide (4.24 ml, 27.0 mmol) was added to 4-(4-formyl-3,5-dimethoxyphenoxy)butyric acid (13.19 g, 49.2 mmol) and pyridine (20 mL) in dichloromethane (190 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Tentagel S-NH₂ resin (Rapp Polymere, 30.0 g, 12.3 mmol) was added, and the mixture agitated at room temperature overnight. Resulted BAL resin was filtered, washed liberally with methanol and dichloromethane and dried under vacuum. Triphenylphosphine (7.97 g, 0.0304 mol) was added to a mixture of above BAL aldehyde resin (50.9 g, 0.0209 mol) and 5-(S)-azidomethyl-3-[4'-triphenylmethylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (15.5g, 30.4 mmol) in THF (200 ml) under nitrogen at r.t. (room temperature). The mixture was agitated at r.t. for 2 h and then heated at 75 °C for 16 h. The mixture was cooled to r.t., and 1M sodium cyanoborohydride in THF (62.7 ml, 62.7 mmol) was added. The mixture was agitated for 8 h at r.t. The resin was filtered, washed liberally with methanol and dichloromethane and dried under vacuum.

BAL Resin Immobilized 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-acetylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

BAL resin immobilized 5-(S)-Aminomethyl-3-[4'-triphenylmethylthio-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one (5.00 g, 2.05 mmol) was suspended in 5% trifluoroacetic acid and 2.5% triisopropylsilane in dichloromethane (50 mL), and the mixture was agitated for 1 h. The resin was filtered and the procedure repeated with fresh 5% trifluoroacetic acid and 2.5% triisopropylsilane in dichloromethane (50 mL) for another 30 minutes. The resin was filtered and washed liberally with dichloromethane. Resulted thiol resin was immediately suspended in a mixture of acetic anhydride (20 mL) and pyridine (30 mL) in DCM (50 mL), and the mixture was agitated overnight at r.t. The resin was filtered, washed liberally with dichloromethane and dried under vacuum.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-acetylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-acetylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one. (0.15 g, 0.041 mmol) was suspended in 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane for 2 at r.t. Supernatant was evaporated under vacuum and the crude product was purified by TLC (10% methanol in dichloromethane). Yield 8.7 mg (67 %). MS: 327 [M+H]⁺. ¹H NMR.

Ester Oxazolidinone Derivatives

General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones

Method A. 4.37 M Sodium methoxide in methanol (0.0927 ml, 0.405 mmol) was added to an appropriate BAL resin immobilized 5-(S)-amidomethyl-3-[4'-acylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (prepared as described above; 0.15 g, 0.041 mmol) in a polar aprotic solvent (preferably, N-methylpyrrolidine-2-one, 1.5 mL), and the mixture was agitated for 5-25 min (typically completed within 5 min for acetylated compounds). Optionally, an organic base was used instead of sodium methoxide (e.g., tetramethylguanidine or alkylamine). An appropriate alkylating or (hetero)aryllating reagent (0.8-1.6 mmol) was added, and the mixture agitated at r.t. for 12-36 h (typically, complete overnight). The resin wash washed thoroughly with N-methylpyrrolidine-2-one, dichloromethane, and methanol. The resin was suspended in 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane and agitated at room temperature for 2 h. Supernatant was evaporated

under vacuum and the crude product purified by TLC (methanol-dichloromethane mixtures).

Method B. 5% Trifluoroacetic acid and 2.5% triisopropylsilane in dichloromethane (2.0 mL) was added to 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-triphenylmethylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.10, 0.19 mmol), and the mixture was stirred at r.t. for 1 h. and the mixture stirred for 1 h at room temperature. Solvent was removed under vacuum, and the residue dissolved in methanol (3 mL). An appropriate alkylating or (hetero)aryllating reagent (19-0.38 mmol) was added, followed by dropwise addition of 4.37 M sodium methoxide in methanol (0.087 ml, 0.380 mmol). Optionally, an organic base was used instead of sodium methoxide (e.g., tetramethylguanidine or alkylamine). The mixture was stirred at 20-70 °C for 2-24 h (typically, 2 h at r.t.). Solvent was removed under vacuum and the crude product purified by TLC (methanol-dichloromethane mixtures).

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(6"-chloropyridazine-3"-yl)thio-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Prepared according to Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-acetylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with 3,6-dichloropyridazine (0.12 g, 0.81 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. overnight, and the crude cleaved product purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 3.9 mg (24%). MS: 397 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(4'',6''-dimethoxy-1'',3'',5''-triazine-2''-yl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from
5 BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-acetylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (0.1 g, 0.81 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. overnight, and the crude cleaved product purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 6.1 mg (36%). MS: 424 [M+H]⁺. ¹H NMR.

10 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(5''-nitropyridine-2''-yl)thio-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Prepared according to Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from
15 BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-acetylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with 2-chloro-5-nitropyridine (0.13 g, 0.81 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. overnight, and the crude cleaved product purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 7.0 mg (44%). MS: 407 [M+H]⁺. ¹H NMR.

20 5-(S)-Acetamidomethyl-3-(4'-[2''-(4'''-morpholino)ethyl]thio-3'-fluorophenyl)-oxazolidine-2-one

Prepared according to Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from
25 BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-acetylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with 4-(2-chloroethyl)morpholine hydrochloride (0.28 g, 0.81 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. overnight, and the crude cleaved product purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 2.4 mg (15%). MS: 398 [M+H]⁺. ¹H NMR.

30 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(pyridine-3''-yl)methylthio-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Prepared according to Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from

BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-acetylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with 3-(chloromethyl)pyridine hydrochloride (0.13 g, 0.81 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. overnight, and the crude cleaved product purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 3.6 mg (24%). MS: 376 [M+H]⁺.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-(4'-methylthio-3'-fluorophenyl)oxazolidine-2-one

Prepared according to Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-acetylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with methyl iodide (0.05 mL, 0.81 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. overnight, and the crude cleaved product purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 6.3 mg (52%). MS: 299 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(2''-methylthiazole-4''-yl)methylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-acetylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with 4-chloromethyl-2-methylthiazole hydrochloride (0.15 g, 0.81 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. overnight, and the crude cleaved product purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 6.9 mg (43%). MS: 396 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(1'',2'',4''-oxadiazole-3''-yl)methylthiazole-4''-yl)methylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(triphenylmethyl)thio-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one with 3-chloromethyl-1,2,4-oxadiazole (0.045 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.043 g (62%). MS: 367 [M+H]⁺.

10 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(methoxycarbonyl)methylthio-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(triphenylmethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with methyl bromoacetate (0.058 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.056 g (83%). M.p. 119-120 °C. MS: 357 [M+H]⁺. ¹H NMR.

20 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(2''-methoxyethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(triphenylmethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with 2-chloroethyl methyl ether (0.036 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.034 g (52%). MS (m/z): 343 [M+H]⁺. ¹H NMR.

30 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(3''-nitrothien-2''-yl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones

from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(triphenylmethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with 2-chloro-3-nitrothiophene (0.062 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.066 g (85%). M.p. 194-195 °C. MS (m/z): 412 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5
5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(acetylmethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(triphenylmethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with chloroacetone (0.062 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.039 g (61%). MS (m/z): 341 [M+H]⁺. ¹H NMR.

15
5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(2''-hydroxyethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(triphenylmethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with 2-bromoethanol (0.048 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.045 g (72%). MS (m/z): 329 [M+H]⁺. ¹H NMR.

25
5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(5''-carboxypyridine-3''-yl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(triphenylmethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with t-butyl 2-chloronicotinate (0.081 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The intermediate t-butyl ester of the product was deprotected with 20% trifluoroacetic acid in dichloromethane (1 mL, 2 h at

r.t.). Solvent was evaporated under vacuum, and the crude product washed with diethyl ether. Yield 0.050 g (65%). MS (m/z): 406 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-(4'-cyclopropylmethylthio-3'-fluorophenyl)oxazolidine-2-one

5 Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(triphenylmethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with chloromethyl cyclopropane (0.051 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by
10 TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.053 g (82%). MS (m/z): 339 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(3''-cyanoethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

15 Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(triphenylmethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with 3-bromopropionitrile (0.051 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by TLC
20 (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.032 g (50%). MS (m/z): 338 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(5''-nitrothiazole-2''-yl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

25 Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(triphenylmethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with 2-bromo-5-nitrothiazole (0.079 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by TLC
(eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.061 g (78%). MS (m/z): 413 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(5''-phenyl-1'',2'',4''-oxadiazole-3''-yl)methylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamido-methyl-3-[4'-(triphenylmethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with 3-chloromethyl-5-phenyl-1,2,4-oxadiazole (0.074 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.040 g (47%). MS (m/z): 443 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(3''-methoxycarbonylpropane-2''-one-1''-yl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamido-methyl-3-[4'-(triphenylmethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with methyl 4-chloroacetoacetate (0.057 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.027 g (35%). MS (m/z): 399 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(2''-chloroethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(triphenylmethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with 1-bromo-2-chloroethane (0.055 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.047 g (72%). MS (m/z): 347 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(1''-ethoxycarbonyl-1'',1''-dimethyl)methylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones

from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(triphenylmethyl)lthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with ethyl 2-bromoisobutyrate (0.074 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.061 g (80%). MS (m/z): 399 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(2''-diethoxyphosphinoyl)ethylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(triphenylmethyl)lthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with diethyl (2-bromoethyl)phosphonate (0.093 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.043 g (50%). MS (m/z): 449 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(thiocyano)methylthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(triphenylmethyl)lthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with chloromethyl thiocyanate (0.041 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.022 g (35%). MS (m/z): 324 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(3''-methyltetrahydrofuran-2''-one-3''-yl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamido-methyl-3-[4'-(triphenylmethyl)lthio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with α -bromo- α -methyl- γ -butyrolactone (0.068 g, 0.38 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified

by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.035 g (48%). MS (m/z): 383 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(2''-diethylamino)ethylthio-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

5 Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(substituted)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamido- methyl-3-[4'-(triphenylmethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one with 2-(diethylamino)ethyl chloride hydrochloride (0.065 g, 0.38 mmol) and 4.37 M sodium methoxide (0.174 mL, 0.760 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1 mL). The
10 synthesis was performed at r.t. for 2 h. The crude product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.011 g (15%). MS (m/z): 383 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(2''-hydroxyethyl)sulfinyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

15 Sodium periodate (0.014 g, 0.065 mmol) in water (0.5 mL) was added to 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(2''-hydroxyethyl)thio-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one (0.020 g, 0.061 mmol) in methanol (1 mL), and the mixture was stirred at r.t. overnight. Solvent was removed under vacuum, and the residue dissolved in ethyl acetate (ca. 5 mL). Resulting solution was washed with water, brine, and dried (MgSO₄). Solvent was
20 removed under vacuum, and the crude product purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.018 g (86%). MS (m/z): 345 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(2''-hydroxyethyl)sulfonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

25 30% Hydrogen peroxide (0.023 mL, 0.244 mmol) was added to 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(2''-hydroxyethyl)thio-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.020 g, 0.061 mmol) in acetic acid (1 mL), and the mixture was stirred at 60 °C overnight. Solvent was removed under vacuum, and the residue dissolved in ethyl acetate (ca. 5 mL). Resulting solution was washed with water, brine, and dried (MgSO₄). Solvent was removed under vacuum, and the crude product purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield
30 0.017 g (77%). M.p. 162-163 °C. MS (m/z): 361 [M+H]⁺. ¹H NMR.

Ester Oxazolidinone Derivatives5-(S)-(N-Acetylaminoethyl)-3-[4'-(*tert*-butoxy)carbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one.

Triphenylphosphine (0.521 g, 1.99 mmol) was added portionwise to a solution of
5 5-(S)-(N-azidomethyl)-3-[4'-(*tert*-butoxy)carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one
(0.607 g, 1.80 mmol) in THF (10 ml), and the mixture was stirred at r.t. for 2 h. Water
(0.259 ml, 14.4 mmol) was added, and the mixture heated at 40 °C overnight. Solvent was
removed under vacuum. The oily residue was dissolved in a mixture of acetic anhydride
(0.849 ml, 9.00 mmol) and pyridine (0.146 ml, 18.0 mmol) in dichloromethane (10 ml) and
10 stirred for 4 h. Solvent was removed under vacuum, and the crude product was purified by
TLC (eluent: 10 % methanol in dichloromethane). Yield 0.62 g (98 %). MS (m/z): 353
[M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-(N-Acetylaminoethyl)-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

5-(S)-(N-Acetylaminoethyl)-3-[4'-(4''-(*tert*-butoxy)carbonyl-3'-
15 fluorophenyl]oxazolidine-2-one (6.20 g, 17.5 mmol) was dissolved in 20 % trifluoroacetic
acid in dichloromethane, and the mixture stirred at r.t. overnight. Solvent was removed
under vacuum, and the residue triturated with ether to give product as a white solid. Yield
5.20 g (99 %). M.p. 252-253 °C; MS: 297 [M+H]⁺. ¹H NMR.

General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminoethyl)-3-[4'-[alkyl]or
20 (hetero)aryl]oxy]carbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-ones

Method A. An appropriate 5-(S)-(N-acylaminoethyl)-3-[4'-(4''-
(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one resin of the type 5 (0.1
mmol; prepared from resin 4 *via* two step acylation with an appropriate N-acylating
reagent, and subsequent Pfp-activation as described above) was mixed with a selected
25 alcohol reagent (1-3 mmol, typically, 1-2 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.2-1
mmol; typically, 1 mmol) in aprotic solvent (N,N-dimethylformamide, dichloromethane,
or dimethylsulfoxide; preferably, N,N-dimethylformamide, 4-6 mL). The mixture was
agitated at 20-70 °C for 6-48 h (typically, at r.t. overnight). The resin was filtered, washed
liberally with N,N-dimethylformamide, dichloromethane, methanol, dried *in vacuo*, and
30 cleaved with 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (5 ml, 2 h). Resulting
supernatant was evaporated *in vacuo*, and the crude product purified by HPLC or TLC.

Method B. An appropriate alkylating reagent (0.35-1.2 mmol; preferably, 1 mmol) was added to 5-(S)-(N-acetamidomethyl)-3-[4'-(pentafluoro-phenyloxy)carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.100 g, 0.34 mmol) and potassium carbonate (0.187 g, 1.35 mmol) in N,N-dimethylformamide (2 mL), and the mixture agitated at 20-80 °C for 6-24 h (typically, at r.t. overnight). Water (ca. 10-15 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate (ca. 3 x 20 mL). Combined organic solvents were washed with water, brine, and dried (MgSO₄). Solvent was evaporated *in vacuo*, and the crude product purified by HPLC or TLC.

5-(S)-(N-Acetylaminoethyl)-3-[4'-cyclopropylmethoxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-[alkyl[or (hetero)aryl]oxy]carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from BAL resin 5-(S)-(N-acylaminoethyl)-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.1 mmol) and hydroxymethylcyclopropane (0.144 g, 2 mmol) with 4-dimethylaminopyridine (1 mmol) in N,N-dimethylformamide (4 mL). Reaction performed at r.t. overnight. Crude cleaved product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). MS (m/z): 350 [M+H]⁺. Alternatively, the compound was made according to Method B of aforementioned General Procedure from 5-(S)-(N-acetamidomethyl)-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one (0.100 g, 0.34 mmol) and (bromomethyl)cyclopropane (0.098 mL, 1 mmol). Reaction was performed at 70 °C overnight. Crude product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.100 g (85%). MS (m/z): 350 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-(N-Acetamidomethyl)-3-[4'-methoxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-[alkyl[or (hetero)aryl]oxy]-carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-(N-acetamidomethyl)-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.100 g, 0.34 mmol) and methyl iodide (0.063 mL, 1 mmol). Reaction was performed at r.t. overnight. Crude product was purified by TLC

(eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 104 mg (99%). MS (m/z): 311
[M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-(N-Acetamidomethyl)-3-[4'-isopropoxycarbonyl-3'-fluorophenyl]-
oxazolidine-2-one

5 Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-[alkyl[or (hetero)aryl]oxy]-carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-(N-acetamido-methyl)-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.100 g, 0.34 mmol) and 2-bromopropane (0.095 mL, 1 mmol). Reaction was performed at 70 °C overnight. Crude product was purified by TLC
10 (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 105 mg (92%). MS (m/z): 339
[M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-(N-Acetamidomethyl)-3-[4'-ethoxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

15 Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-[alkyl[or (hetero)aryl]oxy]-carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-(N-acetamido-methyl)-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.100 g, 0.34 mmol) and ethyl iodide (0.081 mL, 1 mmol). Reaction was performed at r.t. overnight. Crude product was purified by TLC
20 (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 107 mg (98%). MS (m/z): 325
[M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-(N-Acetamidomethyl)-3-[4'-[(N-isopropylidene)imino]oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

25 A mixture of 5-(S)-(N-acetamidomethyl)-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.100 g, 0.34 mmol), 4-(dimethylamino)-pyridine (0.041 g, 0.34 mmol), diisopropylcarbodiimide (0.053 ml, 0.34 mmol) and acetone oxime (0.025 g, 0.34 mmol) in N,N-dimethylformamide (2 ml) was stirred at r.t. overnight. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic layers were washed with brine, and dried (MgSO₄). Solvent was removed under vacuum, and the residue was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.098 g
30 (83 %). MS (m/z): 352 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-(N-Acetamidomethyl)-3-[4'-(pyridine-3''-yl)methoxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

A mixture of 5-(S)-(N-acetamidomethyl)-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.100 g, 0.34 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (0.041 g, 0.34 mmol), diisopropylcarbodiimide (0.053 ml, 0.34 mmol) and 3-pyridylcarbinol (0.033 g, 0.34 mmol) in N, N-dimethylformamide (2 ml) was stirred at r.t. overnight. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic layers were washed with brine, and dried (MgSO₄). Solvent was removed under vacuum, and the residue was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.094 g (72 %). MS (m/z): 388 [M+H]⁺. ¹H NMR.

Amide Oxazolidinone Derivatives

General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-[(un)substituted amino]carbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-ones 7

Method A. An appropriate 5-(S)-(N-acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one resin of the type 5 (prepared from BAL resin immobilized 5-(S)-aminomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one 4 via two step acylation with an appropriate N-acylating reagent, and subsequent Pfp-activation as described above (0.029 mmol) was agitated with a selected amine compound (0.1-0.2 mmol; preferably 0.116 mmol) in a polar non-protic solvent such as N-methylpyrrolidine-2-one, N,N-dimethylformamide (2-4 ml) for 16-48 h at 25-70 °C (preferably, at 60 °C overnight) containing 10-20% v/v of an organic base (pyridine, 2,6-lutidine, or diisopropylethylamine). Optionally, dimethylsulfoxide (0.5-1 mL) was added for less soluble amine reagents. Also optionally, functionalized amines (such as amino acids or amino alcohols) were pre-dissolved with addition of a silylating reagent (such as bis-trimethylsilylacetamide, 0.2-0.6 mmol) prior to addition to the resin, and the reaction was performed under inert gas atmosphere (nitrogen). Resulted resin was filtered and washed liberally with N-methylpyrrolidine-2-one, MeOH, dichloromethane, and dried under vacuum. The dry resin was cleaved in 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (2 ml) for 2 h at room temperature. The resin was filtered, the filtrate evaporated under vacuum, and crude product purified by preparative TLC (MeOH - dichloromethane) or reverse phase HPLC.

Method B. 60% Trifluoroacetic acid in dichloromethane (5 mL) was added to 5-(S)-azidomethyl-3-[4'-*tert*-butoxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.336 g, 1 mmol), and the solution kept at r.t. for 1 h. Solvents were removed *in vacuo* to afford 5-(S)-azidomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one dried (0.280 g, 99%).

5 N-Trimethylsilyl-N,N-diethylamine (0.23 mL, 1.2 mmol) was added to above product in dry dichloromethane (3 mL) under nitrogen atmosphere, and the solution stirred for 15 min. Solvents and excess reagent were removed *in vacuo*, and residue dissolved in dichloromethane (4 mL). The solution was cooled to ca. 0 °C, and oxalyl chloride (1.5 mmol, 0.13 mL) was added dropwise, followed by catalytic N,N-dimethylformamide (ca.

10 0.01 mL). The mixture was allowed to warm up to r.t., and stirred at r.t. for another 2 h. Solvents were removed *in vacuo*, and the resulting 5-(S)-azidomethyl-3-[4'-chlorocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one redissolved in dry aprotic solvent (preferably, tetrahydrofuran, pyridine, or acetonitrile, 3-10 mL). Resulted solution (0.8 mL, ca. 0.2 mmol) was added to an appropriate amine reagent (1 mmol) in aprotic solvent

15 (preferably, acetonitrile, or pyridine, 1-5 mL) optionally containing an organic base (preferably, pyridine, 0.5-2 mL). The mixture was stirred at r.t. for 1-5 h. Solvent was removed *in vacuo*, and resulting 5-(S)-azidomethyl-3-[4'-(substituted)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one was typically washed with water, and dried *in vacuo*.

Triphenylphosphine (0.262 g, 1.0 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was added to above

20 azide intermediate, and the mixture stirred at 45-55 °C for 2 h. Water (0.5 mL) was added, and the mixture stirred overnight at 50-60 °C. Solvents were removed *in vacuo*, and resulting crude amine intermediates typically washed with excess diethyl ether. Aprotic solvent was added (preferably, tetrahydrofuran, 5-15 mL) was added, followed by pyridine (0.25-0.5 mL) and acetic anhydride (0.2-0.5 mL), and the mixture stirred at r.t. for 0.5-2 h

25 (typically, 1 h). Solvents were removed *in vacuo*, and resulting product typically washed with excess diethyl ether and dried *in vacuo*.

Method C. N,N-Diisopropyl-N-ethylamine (0.34 mL, 2 mmol) was added to 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.296 g, 1 mmol) and a coupling reagents, [preferably, O-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-

30 tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU)] in a polar aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide (3 mL) and tetrahydrofuran (2 mL), and the solution was kept at r.t.

for 20 min. An appropriate amine (1 mmol) was added, followed by an organic base (preferably, N,N-diisopropyl-N-ethylamine, 0.17 mL, 1 mmol), and the mixture stirred at 20-60 °C for 1-24 h (typically, at r.t. for 1-2 h). Additional base (typically, 1 mmol) was added when amine salts were employed. Optionally, catalytic 4-dimethylaminopyridine (0.05-0.2 mmol) was added for acylation of less reactive amines. Volatile organic solvents were removed *in vacuo*. The product was typically isolated by precipitation with excess of water (5-60 mL), or by extraction from aqueous solutions with ethyl acetate (20-40 mL). In the latter case, organic layers were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, water, 3% aqueous citric acid, water, brine, and dried (MgSO₄). Organic solvent was removed *in vacuo*, and the product further purified by washing with excess of diethyl ether, or by crystallization from an appropriate solvent (typically, methanol or ethanol).

Method D. N-Ethyl-N'-(3-diethylaminopropyl)carbodiimide (0.92 g, 4.8 mmol) was added to 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (1.18 g, 4.0 mmol) and pentafluorophenol (0.81 g, 4.4 mmol) in N,N-dimethylformamide (50 mL) and the solution stirred at r.t. for 24 h. Most of solvent was removed *in vacuo*, the residue dissolved in acetonitrile (ca. 40 mL), and this solution added dropwise with stirring into 3% aqueous citric acid (ca. 150 mL). Precipitated 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one was filtered off, washed with water, and dried *in vacuo* (yield 1.30 g, 70%; M.p. 172-173 °C; Rt 5.2 min). The resulting ester (1 mmol) was dissolved in a polar solvent (preferably, tetrahydrofuran or acetonitrile 10 mL), and an appropriate amine (1-5 mmol) added. The mixture was stirred at r.t. for 1-10 h (typically, 1-2 h). Solvent and excess reagent were removed *in vacuo*, and the product purified by chromatography or crystallization from an appropriate solvent.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(6"-chloropyridine-3"-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Method A. Prepared according to Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4"-substituted amino)carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one and 2-chloro-5-amino-pyridine in 10% pyridine in N-methylpyrrolidine-2-one (70 °C, 48 h). MS: 407

[M+H]⁺. To obtain the hydrochloride form of this compound, above material (41 mg, ca. 0.1 mmol) was dissolved in methanol (10 mL) with 2M HCl in 1,4-dioxane (5 mL). Resulted solution was filtered, solvents removed *in vacuo*, and the crude salt washed with excess of diethyl ether.

5 Method B. Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)-carbonyl-3'-fluoro-phenyl]-oxazolidine-2-ones by amide coupling of 5-(S)-azidomethyl-3-[4'-chlorocarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one and 2-chloro-5-aminopyridine in pyridine (3 mL, r.t., 1 h). Solvent was removed *in vacuo*, and resulting 5-(S)-azidomethyl-
10 3-[4'-(6''-chloropyridine-3''-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one was washed with water (5 x 3 mL mL), and dried *in vacuo*. Triphenylphosphine (0.262 g, 1.0 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was added to above azide intermediate, and the mixture stirred at 45 °C for 2 h. Water (0.5 mL) was added, and the mixture stirred overnight at 50 °C. Solvents were removed *in vacuo*, and resulting crude amine intermediate washed with
15 excess diethyl ether. Tetrahydrofuran (15 mL) was added, followed by pyridine (0.25 mL) and acetic anhydride (0.2 mL), and the mixture stirred at r.t. for 1 h. Solvents were removed *in vacuo*, and resulting product washed with excess diethyl ether. MS: 407 [M+H]⁺. ¹H NMR.

20 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(thiazole-2''-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

 Method A. Prepared according to Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)carbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-ones from BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one and 2-
25 aminothiazole in 10% pyridine in N-methylpyrrolidine-2-one (r.t., 24 h). MS: 379 [M+H]⁺. Rt 3.8 min. To obtain the hydrochloride form of this compound, above material (38 mg, ca. 0.1 mmol) was dissolved in methanol (10 mL) with 2M HCl in 1,4-dioxane (5 mL), filtered, solvents removed *in vacuo*, and the residue washed with excess of diethyl ether.

30 Method B. Prepared according to Method C of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)-carbonyl-3'-

fluorophenyl]-oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one and 2-aminothiazole (0.10 g, 1 mmol). The synthesis was performed at r.t. overnight. Tetrahydrofuran was removed *in vacuo*, and the residue added to water (60 mL). Resulted suspension was kept at r.t. for 1 h, filtered, and the product washed with excess water and dried *in vacuo*.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(4,5-dimethylthiazole-2''-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Method A. Prepared according to Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)-carbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-ones from BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one and 2-amino-4,5-dimethylthiazole in 10% pyridine in N-methylpyrrolidine-2-one (r.t., 24 h). MS: 407 [M+H]⁺. Rt 4.1 min. ¹H NMR.

Method B. Prepared according to Method C of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)-carbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one and 2-amino-4,5-dimethyl-thiazole. The synthesis was performed at r.t. for 3 h. MS: 407 [M+H]⁺. Rt 4.1 min. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(pyrimidine-4''-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Method A. Prepared according to Method A of the the General Procedure for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)carbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-ones from BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one and 4-aminopyrimidine in 10% pyridine in N-methylpyrrolidine-2-one (70 °C, 48 h). MS: 374 [M+H]⁺. Rt 3.4 min. ¹H NMR.

Method B. Prepared according to Method C of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)-carbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one and 4-aminopyrimidine. The synthesis was performed at

r.t. for 24 h. Water (15 mL) was, and the mixture kept at r.t. for 3 days to allow for product crystallization. MS: 374 [M+H]⁺. Rt 3.4 min. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(thiazole-2''-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

5 Method A. Prepared according to the General Procedure for preparation of 5-(S)-(N-acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)carbonyl-3'-fluoro-phenyl]oxazolidine-2-ones from BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)-oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one and 5-chloro-2-aminothiazole in 10% pyridine in N-methylpyrrolidine-2-one (70 °C, 48 h). MS: 413
10 [M+H]⁺. ¹H NMR.

Method B. Prepared according to Method B of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)-carbonyl-3'-fluoro-phenyl]-oxazolidine-2-ones by amide coupling of 5-(S)-azidomethyl-3-[4'-chlorocarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one and 5-chloro-2-aminothiazole
15 hydrochloride in tetrahydrofuran (ca. 4 mL) and acetonitrile (2.5 mL) with pyridine (0.5 mL). The mixture was stirred for 2 h at r.t., and methanol (ca. 7 mL) was added. Resulted precipitate of 5-(S)-azidomethyl-3-[4'-(thiazole-2''-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one was filtered, washed with methanol (8 mL), diethyl ether, and dried *in vacuo*. Triphenylphosphine (0.31 g, 1.2 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (1.25 mL)
20 and tetrahydrofuran (1.25 mL) was added to above azide intermediate, and the mixture stirred at r.t. for 2 h. Water (0.1 mL) was added, and the mixture stirred overnight at 50 °C. Solvents were removed *in vacuo*, and resulting crude amine intermediate washed with excess diethyl ether. Tetrahydrofuran (8 mL) was added, followed by pyridine (0.5 mL) and acetic anhydride (0.5 mL), and the mixture stirred at r.t. for 30 min. Solvents were
25 removed *in vacuo*, and resulting product washed with excess diethyl ether, water (2 x 3 mL), diethyl ether, and dried *in vacuo*. MS: 413 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-(Methylthio)acetamidomethyl-3-[4'-(6''-chloropyridine-3''-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

30 Prepared according to Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)-carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from BAL resin immobilized 5-(S)-(methylthio)acetamidomethyl-3-

[4'-(pentafluorophenyl)-oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one and 2-chloro-5-aminopyridine. MS: 453 [M+H]⁺. To obtain the hydrochloride form of this compound, above material (45 mg, ca. 0.1 mmol) was dissolved in methanol (10 mL) with 2M HCl in 1,4-dioxane (5 mL), filtered, solvents removed *in vacuo*, and the residue washed with excess of diethyl ether.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(benzothiazole-2''-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Prepared according to Method C of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one and 2-aminobenzothiazole. The synthesis was performed at r.t. over 3 h. MS: 429 [M+H]⁺. Rt 4.6 min. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(6''-methoxybenzothiazole-2''-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Prepared according to Method C of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one and 6-methoxy-2-aminobenzothiazole. The synthesis was performed at r.t. over 3 h. MS: 459 [M+H]⁺. Rt 4.7 min. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(6''-methoxybenzothiazole-2''-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Prepared according to Method C of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)-carbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one and 5-methylthio-3-aminopyridine. The synthesis was performed at r.t. overnight. MS: 419 [M+H]⁺. Rt 3.8 min. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(4''-amino-5''-phenylthiazole-2''-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Prepared according to Method C of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-carboxy-3'-

fluorophenyl]oxazolidine-2-one and 2,4-diamino-5-phenylthiazole hydrobromide. The synthesis was performed at r.t. overnight. MS: 470 [M+H]⁺. Rt 4.5 min. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(5''-ethylthio-1,3,4-thiadiazole-2''-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

5 Prepared according to Method C of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one and 5-ethylthio-2-amino-1,3,4-thiadiazole. MS: 440 [M+H]⁺. R_t 4.4 min. ¹H NMR.

10 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(1,3,4-thiadiazole-2''-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method C of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one and 2-amino-1,3,4-thiadiazole. MS: 380 [M+H]⁺. R_t 3.6 min. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(imidazole-2''-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

20 Prepared according to Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from BAL resin immobilized 5-(S)-(methylthio)acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.400 g, ca. 0.1 mmol) and 2-aminoimidazole sulfate (0.234 g, 2 mmol). The amine reagent was pre-dissolved in a mixture of 10% pyridine in N-methylpyrrolidine-2-one (4 mL), bis-(trimethylsilyl)acetamide (0.5 mL), and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.15 mL, 1 mmol) at 70 °C over 2 h. Coupling with the resin reagent was performed at r.t. over 48 h. The crude product after cleavage from resin was purified by reverse-phase HPLC. MS: 362 [M+H]⁺. ¹H NMR.

30 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(1,3,4-triazole-2''-yl)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from BAL resin immobilized 5-(S)-(methylthio)acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.400 g, ca. 0.1 mmol) and 2-amino-1,3,4-triazole (0.168 g, 2 mmol). The amine reagent was pre-dissolved in a mixture of 10% pyridine in N-methylpyrrolidine-2-one (4 mL), bis-(trimethylsilyl)acetamide (0.5 mL) at 70 °C over 2 h. Coupling with the resin reagent was performed at 60 °C over 48 h. The crude product after cleavage from resin was purified by reverse phase HPLC. MS: 363 [M+H]⁺. R_t 3.1 min. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(pyridine-3''-yl-1''-oxide)aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

30% Aqueous hydrogen peroxide (0.05 mL) was added to 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(3''-pyridylamino)carbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one (7 mg, ca. 0.02 mmol) and methylrhenum trioxide (MTO, 0.9 mg) in N-methylpyrrolidine-2-one (0.15 mL). The mixture was stirred for 30 min at r.t., and solvents removed *in vacuo* (0.1 Torr, r.t.). The crude product was washed with methanol (0.5 mL) and diethyl ether. MS: 389 [M+H]⁺. R_t 3.3 min. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-hydroxyaminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Prepared according to Method D of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one (0.046 g, 0.1 mmol) and O-trimethylsilylhydroxylamine (0.052 mL, ca. 0.5 mmol) in tetrahydrofuran (1 mL). The synthesis was performed for 2 h at r.t. Diethyl ether (4 mL) was added, the precipitated product washed with diethyl ether, tetrahydrofuran (2 x 0.5 mL), excess ether, and dried *in vacuo*. MS: 312 [M+H]⁺. R_t 2.8 min. ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-methylaminocarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one

Prepared according to Method D of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acetamido-methyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one (0.046 g, 0.1 mmol) and 2 M methylamine in tetrahydrofuran (1 mL, 2 mmol). The synthesis was performed at r.t. for 45 min. Diethyl ether (4 mL) was added, the precipitated product washed with diethyl ether, tetrahydrofuran (2 x 0.5 mL), excess ether, and dried *in vacuo*. MS: 310 [M+H]⁺. R_f 3.2 min. ¹H NMR.

5-(S)-trans--[4''-Methoxyimino]cinnamoyl]methyl-3-[4'-aminocarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(4''-(un)substituted amino)carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from BAL resin immobilized 5-(S)-[trans--(4''-methoxyimino)cinnamoyl]methyl-3-[4'-(pentafluorophenyl)oxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.400 g, ca. 0.1 mmol) and 2 M ammonia in 1,4-dioxane (5 mL, ca. 10 mmol). The synthesis was performed at r.t. overnight. The crude product after cleavage from resin was purified by reverse phase HPLC. MS: 441 [M+H]⁺. ¹H NMR.

General Procedure for Preparation of 5-(S)-Amidomethyl-3-[4'-(un)substituted 1'',3'',5''-triazine-2''-yl]amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

An appropriate BAL resin immobilized 5-(S)-acylaminomethyl-3-[4'-(9''-fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.06-0.1 mmol) was deprotected by agitation with 20% piperidine in DMF (4 mL) for 45 min. Resulted aniline resin was washed liberally with N,N-dimethylformamide, dichloromethane, methanol, and dried *in vacuo*. A solution of an appropriate halogen-substituted triazine reagent (preferably, a chlorotriazine derivative, 1-3 mmol) and organic base (preferably N,N-diisopropyl-N-ethylamine or 2,6-di-t-butylpyridine, 3-6 mmol) in aprotic solvent (preferably, N-methylpyrrolidine-2-one, dichloromethane, 1,4-dioxane, or acetonitrile) was added, and the mixture agitated at 0-80 °C for 12-36 h (typically, at 0-40 °C overnight). Resulted aniline resin was washed liberally with N,N-dimethylformamide, dichloromethane, methanol, and dried *in vacuo*. When the triazine oxazolidinone contained

more than one halogen substituent, the reaction was optionally repeated using amine, thiol, or alcohol reagents as described above (40-80°C, 12-36 h). Washed and dry resin was cleaved with 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (5 ml, 2 h). Resulted supernatant was evaporated *in vacuo*, and the crude product purified by HPLC or TLC.

5 5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(4''-chloro-6''-1'',2'',3''-triazine-2''-yl)amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(9''-fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophen-yl]oxazolidine-2-one (0.06 mmol) was deprotected by agitation with 20% piperidine in DMF (4 mL) for 45 min. Resulted aniline resin was washed liberally with N,N-dimethylformamide, dichloromethane, methanol, and dried *in vacuo*. A solution of cyanuric trichloride (0.194 g, 1.0 mmol) and 2,6-di-
10 butylpyridine (0.36 mL, 1.5 mmol) in dichloromethane (4 mL) was added, and the mixture agitated at r.t. for 24 h. Resulted aniline resin was washed liberally with N,N-dimethylformamide, dichloromethane, methanol, and dried *in vacuo*. 0.5 M Ammonia in
15 1,4-dioxane (5 mL, 2.5 mmol) was added, and the mixture agitated at r.t. for 24 h. The resin was washed liberally with N,N-dimethylformamide, dichloromethane, methanol, dried *in vacuo*, and cleaved with 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (5 ml, 2 h). Resulting supernatant was evaporated *in vacuo*, and the crude product purified by preparative TLC (eluent methanol - dichloromethane 1:10). MS: 396 [M+H]⁺. R_f 3.6 min.
20 ¹H NMR.

5-(S)-Acetamidomethyl-3-[4'-(4'',6''-dimethoxy-1'',3'',5''-triazine-2''-yl)amino-3'-fluoro-phenyl]oxazolidine-2-one

Prepared according to the General Procedure for Preparation of 5-(S)-Amidomethyl-3-[4'-[(un)substituted triazinyl]-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one from
25 BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(9''-fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophe-nyl]oxazolidine-2-one (0.06 mmol) and 2-chloro-4,6-dimethoxytriazine (0.275 g, 1.5 mmol). Reaction of the immobilized aniline and the triazine reagent was repeated twice in a mixture of N-methylpyrrolidine-2-one and dichloromethane (1:1, 4 mL) at r.t. overnight. The crude cleaved product was purified by
30 preparative TLC (eluent methanol - dichloromethane 1:10). MS: 407 [M+H]⁺. ¹H NMR.

Acylamino Oxazolidinone DerivativesGeneral Procedure for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-acylamino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones

An appropriate BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(9''-fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.1 mmol) was deprotected by agitation with 20% piperidine in DMF (4 mL) for 45 min. Resulting aniline resin was washed liberally with N,N-dimethylformamide, dichloromethane, methanol, and dried *in vacuo*. Separately, N,N-diisopropyl-N-ethylamine (3-6 mmol; typically, 3 mmol) was added to selected carboxylic acid (1-2 mmol; typically, 1 mmol) and a coupling reagent [preferably, O-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate or diisopropylcarbodiimide; 3-6 mmol; typically, 3 mmol) in a polar aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide (7-10 mL, and the mixture agitated at r.t. for 20-30 min. Resulted solution of the pre-activated acid reagent was added to above aniline resin, and the mixture agitated at 20-60 °C for 6-24 h (typically, at r.t. overnight). The resin was washed liberally with N,N-dimethylformamide, dichloromethane, methanol, dried *in vacuo*, and cleaved with 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (5 ml, 2 h). Resulting supernatant was evaporated *in vacuo*, and the crude product purified by HPLC or TLC.

5-(S)-(N-Acetamidomethyl)-3-[4'-acetamido-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones

Prepared according to the General Procedure for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-acylamino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(9''-fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.1 mmol). The intermediate aniline was acylated with the mixture of acetic anhydride - pyridine - dichloromethane (1:1.5:3, 2 mL). Crude cleaved product was purified by TLC (eluent: 10 % methanol in dichloromethane). Yield 0.014 g (46 %). MS: 310 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-(N-Acetamidomethyl)-3-[4'-(2'',4''-thiazole-5''-yl)carbonylamino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones

Prepared according to the General Procedure for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-acylamino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(9''-fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-

fluorophen-yl]oxazolidine-2-one (0.1 mmol). Acylation was performed with 2,4-dimethylthiazole-5-carboxylic acid (0.157 g, 1 mmol) pre-activated with diisopropylcarbodiimide (0.086 mL, 0.55 mmol) and pyridine (0.081 mL, 1 mmol) in a mixture of N,N-dimethylformamide - dichloromethane 4:1 (2 mL) at r.t. overnight. Crude cleaved product was purified by TLC (eluent: 10 % methanol in dichloromethane). Yield 0.028 g (68 %). MS: 407 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-(N-Acetamidomethyl)-3-[4'-(pyridine-3''-yl)carbonylamino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones

Prepared according to the General Procedure for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-acylamino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(9''-fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophen-yl]oxazolidine-2-one (0.02 mmol). Acylation was performed with nicotinic acid (0.049 g, 0.40 mmol) pre-activated with O-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (0.160 g, 0.20 mmol) and N,N-diisopropyl-N-ethylamine (0.21 mL, 1.20 mmol) in N,N-dimethylformamide (1 mL) at r.t. overnight. Crude cleaved product was purified by TLC (eluent: 10 % methanol in dichloromethane). Yield 0.023 g (62 %). MS: 373 [M+H]⁺. ¹H NMR.

Sulfonamido Oxazolidinone Derivatives

General Procedure for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-sulfonamido-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones

An appropriate BAL resin immobilized 5-(S)-acylaminomethyl-3-[4'-(9''-fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.1 mmol) was deprotected by agitation with 20% piperidine in DMF (4 mL) for 45 min. Resulted aniline resin was washed liberally with N,N-dimethylformamide, dichloromethane, methanol, and dried *in vacuo*. The resin was suspended in 20% pyridine in dichloromethane (2 mL), and a solution of selected sulfonyl chloride reagent (1-2 mmol; preferably, 1.25 mmol) in dichloromethane was added. The mixture was agitated at 20-40 °C for 12-36 h (typically, at r.t. overnight). Resin was filtered, washed with methanol, and suspended in 0.1M lithium hydroxide monohydrate in methanol (4 mL). The mixture was agitated at r.t. for 30-90 min (typically, for 90 min). The resin was filtered, washed liberally with N,N-dimethylformamide, dichloromethane, methanol, dried *in vacuo*, and cleaved with 60%

trifluoroacetic acid in dichloromethane (5 ml, 2 h). Resulted supernatant was evaporated *in vacuo*, and the crude product purified by HPLC or TLC.

5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-methylsulfonamido-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-ones

5 Prepared according to the General Procedure for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-sulfonamido-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acylaminomethyl-3-[4'-(9"-fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.1 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.2 mL, 1.25 mmol). The crude cleaved product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.022 g (65%). MS (m/z): 346 [M+H]⁺. ¹H NMR.

5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-(benzo-2",1",3"thiadiazole-4"-yl)sulfon-amido-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones

15 Prepared according to the General Procedure for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-sulfonamido-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from 5-(S)-acylaminomethyl-3-[4'-(9"-fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.1 mmol) and benzo-2,1,3-thiadiazole-4-sulfonyl chloride (0.295 g, 1.25 mmol). The crude cleaved product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.024 g (52%). MS (m/z): 466 [M+H]⁺.

20 5-(S)-(N-Acetamidomethyl)-3-[4'-(4",5"-dibromothiophene-2"-yl)sulfonami-do-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one.

25 Prepared according to the General Procedure for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-sulfonamido-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from from BAL resin immobilized 5-(S)-acylaminomethyl-3-[4'-(9"-fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophen-yl]oxazolidine-2-one (0.1 mmol) and 2,3-dibromothiophene-5-sulfonyl chloride (0.43 g, 1.25 mmol). The crude cleaved product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.044 g (77%). ¹H NMR. MS (m/z): 572 [M+H]⁺.

30 5-(S)-(N-Acetamidomethyl)-3-[4'-(6"-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5"-yl)sulfonamido-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one.

Prepared according to the General Procedure for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-sulfonamido-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from from BAL resin immobilized 5-(S)-acylamino-methyl-3-[4'-(9''-fluorenylmethoxycarbonyl)-amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.1 mmol) and 6-chloro-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonyl chloride (0.32 g, 1.25 mmol). The crude cleaved product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.019 g (39%). ¹H NMR. MS (m/z): 572 [M+H]⁺.

5-(S)-(N-Acetamidomethyl)-3-[4'-(2''-acetamido-4''-methylthiazole-5''-yl)-sulfonamido-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one.

Prepared according to the General Procedure for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-sulfonamido-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones from from BAL resin immobilized 5-(S)-acylamino-methyl-3-[4'-(9''-fluorenylmethoxycarbonyl)-amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.1 mmol) and 2-acetamido-4-methyl-5-thiazolesulphonyl chloride (0.32 g, 1.25 mmol). The crude cleaved product was purified by TLC (eluent: 10% methanol in dichloromethane). Yield 0.025 g (52%). ¹H NMR. MS (m/z): 486 [M+H]⁺.

5-(S)-(N-Acetamidomethyl)-3-[4'-(N-methyl)methylsulfonamido-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one

BAL resin immobilized 5-(S)-(N-acetamidomethyl)-3-[4'-methylsulfonamido-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one was prepared from from BAL resin immobilized 5-(S)-acylamino-methyl-3-[4'-(9''-fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one (0.1 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.2 mL, 1.25 mmol) as described above in the synthesis of 5-(S)-(N-acetamidomethyl)-3-[4'-methylsulfonamido-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one. N-Methylpyrrolidine-2-one (2 ml) was added, followed by methyl iodide (0.16 ml, 2.5 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.37 ml, 2.5 mmol). The mixture was agitated overnight at r.t. The resin was filtered, washed thoroughly with dichloromethane and methanol, and dried under vacuum. Product was cleaved with 60% trifluoroacetic acid in dichloromethane (5 mL, 2 h), solvent

removed under vacuum, and the crude product purified by TLC (eluent: 10 % methanol in dichloromethane). Yield 0.017 g (48 %). ¹H NMR. MS (m/z): 360 [M+H]⁺.

Procedures for Preparation of 3-(Heteroaryl)oxazolidine-2-one Derivatives.

5-(S)-Azidomethyloxazolidine-2-one

5 5-(R)-Chloromethyloxazolidine-2-one (prepared according to [Danielmeier et al. Efficient Pathways to (R)- and (S)-hydroxymethyl-2-oxazolidinone and some derivatives. Tetrahedron: Asymmetry. 1995, vol. 6, pp. 1181-1190] (5 mmol) is reacted with sodium azide (7-10 mmol) in acetone (ca. 40-50 mL) at r.t. for ca. 24 h (until the reaction is completed). Solids are filtered off, and supernatant evaporated under vacuum to afford the product which is immediately used for the next step. Optionally, the synthesis is
10 performed in dry N,N-dimethylformamide under inert atmosphere with sodium azide (5-10 mmol) or tetrabutylammonium azide (5-10 mmol), and the resulting solution of the crude 5-(S)-azidomethyloxazolidine-2-one is employed for the next step without solvent removal.

15

5-(S)-Azidomethyl-3-(heteroaryl)oxazolidine-2-ones and Application Thereof for Preparation of 3-(Heteroaryl)oxazolidine-2-ones

An appropriate heteroarylchloride or heteroarylbromide (e.g. pyridyl, pyrimidyl, thienyl, thiazolyl, or thiadiazolyl halide; 5 mmol) is added to the solution of 5-(S)-
20 azidomethyloxazolidine-2-one (ca. 5 mmol) in dry N,N-dimethylformamide (ca. 30-50 mL) at 0-20 °C (typically, at 10 -15 °C), followed by addition of a strong base (typically, sodium hydride, 5-15 mmol). The mixture is stirred at 20-120 °C for 2-24 h (typically, for 6 h at r.t.). Excess base is carefully quenched with acetic acid (to pH ca. 5-7), and most of the solvent is removed under vacuum. Water is added, and the mixture extracted with
25 ethyl acetate. Combined organic layers are washed with water, 3% aq. citric acid, water, and the crude product purified by crystallization from appropriate solvents or by silica gel chromatography. Resulted 5-(S)-azidomethyl-3-(hetero-aryl)oxazolidine-2-ones are immobilized on BAL resin just as described above for the synthesis of BAL resin immobilized 5-(S)-aminomethyl-3-[4'-*tert*-butoxycarbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-
30 one, and the polymeric reagents thus obtained are used for synthesis of 3-

(heteroaryl)oxazolidine-2-ones analogously to described above procedures for the synthesis of respective 3-(fluorophenyl)oxazolidinones.

5-(S)-Azidomethyl-3-[5'-methoxycarbonyl-6'-trifluoromethylpyrimidine-2'-yl]oxazolidine-2-one

5 The compound is prepared according to above protocol for the synthesis of 5-(S)-azidomethyl-3-heteroaryloxazolidine-2-ones from 2-chloro-5-methoxycarbonyl-6-trifluoromethylpyrimidine (1 mmol) and 5-(S)-azidomethyloxazolidine-2-one (1.2 mmol) in N,N-dimethylformamide (5 mL). The reaction is performed with 60% sodium hydride in oil (3 mmol) at 15-20 °C for ca. 2 h. The crude product is purified by silica gel
10 chromatography.

5-(S)-Azidomethyl-3-[5'-carboxy-6'-trifluoromethylpyrimidine-2'-yl]oxazolidine-2-one

0.2 M Lithium or sodium hydroxide in a mixture of tetrahydrofuran - water (ca. 10 mL, 2 mmol) is added to 5-(S)-azidomethyl-3-[5'-methoxycarbonyl-6'-
15 trifluoromethylpyrimidine-2'-yl]oxazolidine-2-one (1 mmol), and the mixture stirred at r.t. until the reaction is completed (by TLC analysis). Tetrahydrofuran is removed under vacuum, 3% aq. citric acid is added (to pH ca. 2-4), and the acid product is extracted with ethyl acetate. Organic layers are washed with water, brine, and dried (MgSO₄). Solvent removed under vacuum and the crude product is purified by silica gel chromatography.

20 BAL Resin Immobilized 5-(S)-Aminomethyl-3-[5'-carboxy-6'-trifluoromethylpyrimidine-2'-yl]oxazolidine-2-one and Its Application Its Preparation of 3-(Pyrimidyl)oxazolidine-2-ones.

Triphenylphosphine (3 mmol) is added to a mixture of BAL aldehyde resin (0.3 mmol) and 5-(S)-azidomethyl-3-[5'-hydroxy-6'-trifluoromethylpyrimidine-2'-
25 yl]oxazolidine-2-one (3 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) with bis(trimethylsilyl)acetamide (ca. 6 mmol) under nitrogen at r.t.. The mixture is agitated at room temperature for 2 h and then at 75 °C for 16 h. The mixture is cooled to room temperature, and 1M sodium cyanoborohydride in THF (6 mL, 6 mmol) is added in one portion. The reaction mixture is agitated for 6-8 h, resulted amine resin filtered, washed
30 liberally with methanol and dichloromethane, and dried under vacuum. BAL resin immobilized 5-(S)-aminomethyl-3-[5'-carboxy-6'-trifluoromethylpyrimidine-2'-

yl]oxazolidine-2-one thus obtained is further used for synthesis of 3-(pyrimidyl)oxazolidine-2-ones just as described above for the synthesis of respective 3-(fluorophenyl)oxazolidinones from BAL resin immobilized 5-(S)-aminomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one.

5 3-(Pyridine-2-yl)oxazolidinone Derivatives

t-Butyl 6-chloronicotinate.

Thionyl chloride (25 mL) was added to 6-chloronicotinic acid (5.00 g, 0.0317 mol) containing 1 drop of N,N-dimethylformamide, and the mixture heated under reflux for 2 h. The solution was evaporated under vacuum, and residue thoroughly dried under vacuum.
10 The acid chloride thus obtained was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL), and 1 M lithium t-butoxide in tetrahydrofuran (66.6 mL, 0.0666 mol) added dropwise at r.t. The mixture was stirred overnight, diluted with water (100 mL) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with sat. aqueous NaHCO₃, brine and dried (MgSO₄). Solvent was removed under vacuum to afford the pure ester as an off white solid. Yield 6.23 g (92%).
15 ¹H NMR. MS (m/z): 214 [M+H]⁺.

3-(t-Butoxycarbonyl)-6-[(R)-propane-1,2-diol-3-yl]aminopyridine

A mixture of t-butyl 6-chloronicotinate (4.69 g, 0.0220 mol) and (R)-3-amino-1,2-propanediol (5.00g, 0.0549 mol) in isopropanol (20 ml) was heated at 100 °C overnight. Solvent was removed under vacuum, and the residue taken up in ethyl acetate, washed with
20 water, brine, dried (MgSO₄), and evaporated to give nearly pure product as a yellow oil. Yield 5.90 g (99%). ¹H NMR. MS: 269 [M+H]⁺.

5-(R)-Hydroxymethyl-3-[3''-(t-butoxycarbonyl)pyridine-6''-yl]oxazolidine-2-one

Triethylamine (0.0518 mL, 0.558 mmol) was added to a solution of 3-(t-butoxycarbonyl)-6-[(R)-propane-1,2-diol-3-yl]aminopyridine (0.100 g, 0.372 mmol) in
25 dichloromethane (3 mL). The mixture was cooled in an ice bath, and 20% phosgene in toluene (0.236 mL, 0.446 mmol) was added dropwise with stirring. The reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for at r.t. for 2 h. Water (3 mL) was added, and the organic layer separated, washed with brine and dried (MgSO₄). Evaporation under vacuum afforded a white solid residue which was purified by flash column chromatography (eluent:
30 ethyl acetate - hexanes 1:1). Yield 0.093 g (85%). ¹H NMR. MS (m/z): 295 [M+H]⁺.

5-(S)-Azidomethyl-3-[3''-(t-butoxycarbonyl)pyridine-6''-yl]oxazolidine-2-one

Methanesulfonyl chloride (1.38 mL, 0.0179 mol) was added dropwise with stirring to a solution of 5-(R)-hydroxymethyl-3-[3'-(t-butoxycarbonyl)pyridine-6''-yl]oxazolidine-2-one (5.00 g, 0.0170 mol) and triethylamine (3.55 mL, 0.0255 mol) in dichloromethane (50 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to r.t. and then poured into
 5 water. The organic layer was separated, washed with water, sat. aq. NaHCO₃, brine, and dried (MgSO₄). Solvent was removed under vacuum to afford the mesylate intermediate. The intermediate thus obtained was heated with sodium azide (5.53 g, 0.085 mol) in N,N-dimethylformamide (ca. 40 mL) at 65 °C for 12 h. The reaction mixture was diluted with
 10 water (ca. 100 mL) and extracted with ethyl acetate. Organic layers was washed with water and brine, and dried (MgSO₄). The solvent was removed under vacuum and the residue purified by column chromatography (ethyl acetate - hexanes) to afford the pure product. Rt 5.0 min. ¹H NMR. MS (m/z): 320 [M+H]⁺.

5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[3''-[(un)substituted amino]carbonylpyridine-6''-yl]oxazolidine-2-ones

15 5-(S)-Azidomethyl-3-[3'-(t-butoxycarbonyl)pyridine-6''-yl]oxazolidine-2-one is immobilized on BAL-type resin with triphenylphosphine and sodium cyanoborohydride as described above for preparation of BAL resin immobilized 5-(S)-aminomethyl-3-[4'-*tert*-butoxycarbonyl-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-one. The polymeric reagent thus obtained is deprotected as described for the preparation of BAL resin immobilized 5-(S)-
 20 aminomethyl-3-[4'-carboxy-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one, and resulting BAL resin immobilized 5-(S)-(N-acylaminomethyl)-3-(3''-carboxypyridine-6''-yl)oxazolidine-2-one employed for the synthesis of 5-(S)-(N-acylaminomethyl)-3-[3''-[(un)substituted amino]carbonylpyridine-6''-yl]-oxazolidine-2-ones analogously to the Method A of the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-[(un)substituted
 25 amino]-carbonyl-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones 7.

BAL Resin Immobilized 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[3''-(9''-fluorenylmethoxycarbonyl)amino]pyridine-6''-yl]oxazolidine-2-ones and Application Thereof for Preparation of 3-(Pyridyl)oxazolidinones

The compound prepared from BAL resin immobilized 5-(S)-(N-acylaminomethyl)-
 30 3-(3''-carboxypyridine-6''-yl)oxazolidine-2-on as described above in the procedure for preparation of BAL resin immobilized 5-(S)-acetamidomethyl-3-[4'-(9''-

fluorenylmethoxycarbonyl)amino-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-one. The polymeric reagent thus obtained is further employed, e.g., for synthesis of respective 3''-acylated and 3''-sulfonylated 3-(pyridyl)oxazolidinones just as described above in the General Procedures for Preparation of 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-acylamino-3'-fluorophenyl]-oxazolidine-2-ones 5-(S)-(N-Acylaminomethyl)-3-[4'-sulfonamido-3'-fluorophenyl]oxazolidine-2-ones [except that resulting products incorporate 3-(pyridyl)oxazolidinone group instead of 3-(fluorophenyl)oxazolidinone group].

Preparation of immobilized epoxide (12a). To PNP resin (23a) (0.5 g, 0.77 mmol/g loading) at room temperature was added allylamine (125 μ L, 1.67 mmol) in 2mL of DMF. The resin was shaken overnight and then filtered. It was sequentially washed with DMF and DCM. After being dried *in vacuo*, the olefin resin (24a, 100 mg) was treated with *m*CPBA (80%, 72 mg, 0.355 mmol) in DCM for 16 hrs. The reaction mixture was filtered, and the resin was washed with DCM. Epoxide resin 12a was provided upon drying *in vacuo*. See Figure 25.

General method for the reaction of immobilized epoxide 5 with an amine. To epoxide resin 12a at room temperature was added lithium triflate (LiOTf, 5 equivalents) and the amine (1 M in ACN, 10 equivalents). The mixture was shaken at room temperature for 15 hours, providing resin bound amino alcohol. The resin was filtered and sequentially washed with ACN and DMF. Treatment of the resin with TFA in DCM cleaved the amino alcohol. The reaction mixture was filtered and the resin washed with DCM. Concentration of the filtrate *in vacuo* provided the free amino alcohol.

Amino Alcohol Library. To an array of individual reaction chambers each containing particles or beads of epoxide resin 12a (25 mg) in ACN was added lithium triflate and an amine unit (0.5 mmol). The amine units of Table 2 were used. The array was shaken at room temperature for 15 hours, filtered and sequentially washed with ACN and DMF. The amino alcohol resin was cleaved upon treatment with TFA. The resin was filtered and washed with DCM. A plurality of amino alcohols was provided upon concentration of the filtrate array *in vacuo*.

General method for the preparation of oxazolidinones. To the resin bound amino alcohol 8a in DMF at room temperature was added N-methylmorpholine (NMM, 10 equivalents) and carbonyldiimidazole (CDI, 5 equivalents). The resin was shaken for 10

hrs, filtered and sequentially washed with DMF and DCM. Treatment of the resin with TFA in DCM for 0.5 hr cleaved the oxazolidinone. The resin was filtered and washed with DCM. The filtrate was concentrated *in vacuo* to yield an oxazolidinone amine residue **16a**. Semi-preparative HPLC provided pure oxazolidinone amine.

5 Acetylation of Oxazolidinone Amine. To the crude oxazolidinone amine residue **16a** in DCM at room temperature was added pyridine (30 equivalents) and acetic anhydride (20 equivalents). The solution was stirred for 2 hrs and concentrated *in vacuo*. The oxazolidinone acetamide residue was purified by HPLC to provide pure oxazolidinone acetamide.

10 Oxazolidinone Library. To an array of individual reaction chambers each containing particles or beads of epoxide resin **12a** (25 mg) in CAN was added lithium triflate and an amine unit (0.5 mmol). The amine units of Table 2 were used. The array was shaken at room temperature for 15 hours, filtered and sequentially washed with CAN and DMF. To the array of amino alcohol resin was added NMM (10 equivalents) and CDI
15 (5 equivalents). The array was shaken at room temperature for 10 hours, filtered and sequentially washed with DMF and DCM. The oxazolidinone resin was cleaved upon treatment with TFA. The resin was filtered and washed with DCM. The filtrate array was concentrated *in vacuo* and dissolved in DCM, and treated with pyridine (20 equivalents) and acetic anhydride (10 equivalents) for 30 min. A plurality of oxazolidinones was
20 provided upon concentration of the solution array *in vacuo*.

Preparation of N-[(3-phenyl-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide (**22a**).

To epoxide resin **12a** (100 mg) in ACN at room temperature was added LiOTf (50 mg, 0.32 mmol) followed by aniline (61 μ L, 0.66 mmol). After 16 hrs, the mixture was filtered and the resin sequentially washed with ACN and DMF. The resin (50 mg) in DMF
25 (0.5 mL) was treated with CDI (27 mg, 0.17 mmol) and NMM (50 μ L) to provide resin bound oxazolidinone **20a**. The mixture was allowed to stand for 2 hours, after which the resin was filtered and sequentially washed with DMF and DCM. The resin was treated with TFA (90% in DCM, 1 mL) for 1h, filtered and washed with DCM. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide a residue (**21a**). The residue was treated for 1 h at 0 °C
30 with triethylamine (18 μ L, 0.13 mmol) and acetyl chloride (10 μ L, 0.13 mmol). *In vacuo*

concentration of the reaction mixture provided crude product, which was purified by semi-preparative HPLC to give oxazolidinone **22a** (3.6 mg).

Direct preparation of oxazolidinone **20a**.

To a solution of N-phenyl O-benzyl carbamate (152 mg, 0.67 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C was added n-butyl lithium (1.5 M, 0.6 mL, 0.9 mmol). After stirring for 10 min, epoxide resin **12a** (100 mg) was added to the reaction mixture. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. Saturated ammonium chloride solution was added to the reaction mixture. The resin was filtered and sequentially washed with water, DMF and DCM. A portion of the resin was treated with TFA (90% in DCM, 1 mL) to cleave the oxazolidinone, which was isolated upon *in vacuo* concentration.

Preparation of N-[(3-(4-bromophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]-acetamide.

To epoxide resin **12a** (300 mg) in ACN (2 mL) at room temperature was added LiOTf (219 mg, 1.41 mmol) followed by 4-bromoaniline (0.5 g, 2.9 mmol). The reaction mixture allowed to stand overnight. The resin was then filtered, washed sequentially with ACN, DMF and DCM and dried *in vacuo*. The resin (230 mg) was suspended in DMF (2 mL) at room temperature and treated with CDI (125 mg, 0.77 mmol) and NMM (84 μ L, 0.77 mmol). After shaking overnight, the resin was filtered and sequentially washed with DMF and DCM. To a portion of the resin (20 mg) was added TFA (50% in DCM, 1 mL) at room temperature and the resulting mixture was stirred for 30 min. The resin was filtered and washed with DCM. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide a residue. Acetic anhydride (0.1 mL) and pyridine (0.1 mL) were added to the residue in DCM (2 mL). The mixture was concentrated and purified by semi-preparative HPLC to give N-[(3-(4-bromophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]-acetamide (2 mg, 41% theoretical yield). ¹H NMR.

Preparation of N-[[3-(3-fluoro-4-morpholinylphenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]-methyl]acetamide (**28a**).

To epoxide resin **5a** (100 mg) in ACN (1.0 mL) at room temperature was added LiOTf (78 mg, 0.5 mmol) followed by 3-fluoro-4-morpholinylaniline (197 mg, 1.0 mmol). The reaction mixture was allowed to stir overnight. The resin was then filtered, sequentially washed with ACN, DMF and DCM and dried *in vacuo*. A portion of the resin (**25a**) was suspended in DMF (0.8 mL) and treated with CDI (60 mg, 0.38 mmol) and

NMM (100 μ L, 0.91 mmol). After shaking overnight, the resin was filtered and washed sequentially with DMF and DCM. To a portion of the resin (**26a**, 48 mg) was added TFA (90% in DCM, 1 mL) and the resulting mixture was allowed to stand for 1 h. The resin was filtered and washed with DCM. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide a residue. Acetyl chloride (12 μ L, 0.17 mmol) and triethylamine (37 μ L, 0.268 mmol) were added to the residue in DCM (2 mL) at 0 °C. The mixture was concentrated and purified by semi-preparative HPLC to give N-[[3-(3-fluoro-4-morpholinylphenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide **28a** (1.8 mg, 15% theoretical yield). ¹H NMR.

Preparation of N-[[3-(4-fluoro-2-morpholinylphenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide. To epoxide resin **12a** (50 mg) in methanol (0.5 mL) was added 4-fluoro-2-morpholinylaniline (50 mg, 0.255 mmol). The reaction mixture was heated to 60 °C overnight and then allowed to cool to room temperature. The resin was filtered, sequentially washed with methanol and DCM and dried *in vacuo*. To the resin in DMF (0.5 mL) was added CDI (25 mg, 0.15 mmol) and NMM (50 μ L, 0.45 mmol). The reaction mixture was shaken for 4 hrs. The mixture was filtered, and the resin was sequentially washed with DMF and DCM. A portion of the resin (19 mg) was treated with TFA (90% in DCM, 1 mL) for 1h. The reaction mixture was filtered, and the resin was washed with DCM. The filtrate was concentrated to provide a residue. The residue was dissolved in DCM (2 mL) and treated with pyridine (100 μ L) and acetic anhydride (100 μ L) at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and purified by semi-preparative HPLC to give N-[[3-(4-fluoro-2-morpholinylphenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (1.8 mg, 36% theoretical yield). ¹H NMR.

Attachment of Amine **32a** to a solid support. To dry Peg HS HCl resin (30 g, Perseptive Inc.) was added DIEA (30% in DCM, 150 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30 min. The resin was filtered, sequentially washed with DCM, methanol and DCM and dried *in vacuo*. To 30 g. (18 mmol) of the resin in DMF (80 mL) were added Bal Linker **30a** (8.04 g, 1.7 eq., Perseptive Inc.), HATU (11.3 g, 1.6 eq.) and DIEA (18 mL, 3.5 eq.). The reaction mixture was allowed to stand overnight at room temperature. The mixture was filtered and the resin was sequentially washed with DMF, MeOH, DCM and TMOF. To the resin was added amine **32a** (18.2 g, 3 eq.) in 100 mL of TMOF. The mixture was stirred for 1 h, after which 50 mL of a NaBH₃(CN)-THF solution

(1 M) was added. The reaction mixture was stirred for 30 min., filtered and sequentially washed with methanol and DCM. *In vacuo* concentration of the filtrate afforded amine resin **33a**. Cleavage of a portion of the resin with TFA provided a 70% theoretical loading yield (0.6 mmol/g) of amine **32a**. ¹H NMR.

5 Preparation of amides derived from amine **33a**. To amine resin **33a** (25 mg) in DMF (1 mL) at room temperature was added a solution of carboxylic acid (0.5 mmol) and diisopropylcarbodiimide (0.25 mmol). After 16 hrs, the reaction mixture was filtered, and the resin **36a** was sequentially washed with DMF and DCM. The resin was treated with TFA (90% in DCM) to provide the free amide **37a**, which was obtained upon filtration and
10 *in vacuo* concentration. HPLC and MS analysis of the amide residue showed that it was of greater than 80% purity.

Preparation of sulfonamides derived from amine **33a**.

To amine resin **33a** (25 mg) was added a solution of sulfonyl chloride (0.5 mmol) in DCM at room temperature. After standing for 16 hrs, the reaction mixture was filtered,
15 and the resin was sequentially washed with DMF and DCM. The resin was treated with TFA (90% in DCM) to provide the free sulfonamide **35a**, which was obtained upon filtration and *in vacuo* concentration. HPLC and MS analysis of the amide residue showed that it was of greater than 80% purity.

Preparation of ureas derived from amine **33a**.

20 To amine resin **33a** (25 mg) was added a solution of isocyanate (0.5 mmol) in DCM at room temperature. After standing for 16 hrs, the reaction mixture was filtered, and the resin was sequentially washed with DMF and DCM. The resin was treated with TFA (90% in DCM) to provide the free urea **39a**, which was obtained upon filtration and *in vacuo* concentration. HPLC and MS analysis of the amide residue showed that it was of
25 greater than 80% purity.

Preparation of phenylsulfide derivatives from amine **33a**.

To amine resin **33a** was added a solution of bromoacetic acid (3 eq.) and DIC (1.5 eq.) in DMF at room temperature. After 16 hrs, the reaction mixture was filtered to provide the bromoacetyl derivative **40a**. The resin was sequentially washed with DMF and
30 DCM and dried *in vacuo*. To the resin (50 mg) in DMF was added potassium carbonate (50 mg) and thiophenol (0.5 mmol). The mixture was shaken overnight, filtered and

sequentially washed with DMF, water, DMF and DCM. The resin was treated with TFA (90% in DCM) to afford the sulfide (5.0 mg, 40% theoretical yield).

Method of Wittig Reaction from Acetyl Bromide 40a.

To the bromoacetyl resin (40, 50 mg) in DMF (1mL) was added
5 triphenylphosphine (10 equivalents). After 16 hrs at room temperature, the resin was washed with DMF, and treated with potassium carbonate (20 equivalents) and benzaldehyde (10 equivalents) for 16 hrs at room temperature. The resin was washed with DMF, water, DMF and DCM, and cleaved with TFA (50% in DCM) to give (S)-N-[[3-(3-fluoro-4-morpholinylphenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl] cinnamamide (44): ¹H NMR
10 (300 MHz) 7.62 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.54-7.33 (m, 6H), 7.09 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J =15.6 Hz, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.08 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 3.86 (t, J=4.2 Hz, 4 H), 3.84-3.63 (m, 3H), 3.05 (t, J=4.2 Hz, 4H); MS (m/z) 426 (M⁺+1).

Arylsulfide Library.

To an array of individual reaction chambers each containing particles or beads of
15 bromoacetyl resin 40a in DMF is added potassium carbonate and a thiol unit at room temperature. The thiol units designated in Table 1 are used. The array is shaken for 10 hrs, filtered and sequentially washed with DMF, water, DMF and DCM. The thio alcohol resin is cleaved upon treatment with TFA. The resin is filtered and washed with DCM. A plurality of sulfides is provided upon concentration of the filtrate array *in vacuo*.

20 Preparation of an amide library derived from amine 33a.

To an array of individual reaction chambers each containing particles or beads of amine resin 33a in DMF was added a solution of a carboxylic acid unit and diisopropylcarbodiimide. The carboxylic acid units designated in Table 4 were used. The array was shaken at room temperature for 16 hrs, filtered and sequentially washed with
25 DMF and DCM. The amide resin was cleaved upon treatment with TFA. The resin was filtered and washed with DCM. A plurality of amides was provided upon concentration of the filtrate array *in vacuo*.

Preparation of a sulfonamide library derived from amine 33a.

To an array of individual reaction chambers each containing particles or beads of
30 amine resin 33 in DCM was added a solution of a sulfonyl chloride unit. The sulfonyl chloride units designated in Table 3 were used. The array was allowed to stand for 16 hrs.

It was then filtered and sequentially washed with DMF and DCM. The sulfonamide resin was cleaved upon treatment with TFA. The resin was filtered and washed with DCM. A plurality of sulfonamides was provided upon concentration of the filtrate array *in vacuo*.

Preparation of a urea library derived from amine 33a.

5 To an array of individual reaction chambers each containing particles or beads of amine resin 33a in DCM was added a solution of an isocyanate unit. The isocyanates of Table 3 were used. The array was allowed to stand for 16 hrs. It was then filtered and sequentially washed with DMF and DCM. The urea resin was cleaved upon treatment with TFA. The resin was filtered and washed with DCM. A plurality of ureas was
10 provided upon concentration of the filtrate array *in vacuo*.

Preparation of an amide library using the amine units in Figure 30

To an array of individual reaction chambers each containing particles or beads of aldehyde functionalized resin 31a is added an amine subunit in TMOF. The subunits listed in Figure 30 are used. The mixture is stirred for 1 h, after which a NaBH₃(CN)-THF
15 solution is added. The reaction is stirred for 30 min., filtered and sequentially washed with methanol and DCM. *In vacuo* concentration of the filtrate affords the respective amine resins. The respective amine resin is placed in an array of individual reaction chambers. To the individual reaction chambers is added a solution of a carboxylic acid unit and diisopropylcarbo-diimide. The carboxylic acid units designated in Table 4 are used. The
20 array is shaken at room temperature for 16 hrs, filtered and sequentially washed with DMF and DCM. The amide resin is cleaved upon treatment with TFA. The resin is filtered and washed with DCM. A plurality of amides is provided upon concentration of the filtrate array *in vacuo*.

Preparation of an amide library using the amine units in Figures 29, 30, and 31

25 To epoxide resin 7a (X = NH) in DMF is added a solution of a carboxylic acid unit and diisopropylcarbodiimide. The carboxylic acid units designated in Table 4 are used. After 3 hours, the resin is filtered, sequentially washed with DMF and DCM, and dried *in vacuo*. The respective resin is placed in an array of individual reaction chambers. To the resin in CAN in the individual reaction chambers is added LiOTf followed by an amine
30 unit. The amine units shown in Figures 29, 30, and 31 are used. The array is shaken at room temperature for 15 hours, filtered and sequentially washed with CAN and DMF. To

the array of amino alcohol resins is added NMM (10 equivalents) and CDI (5 equivalents). The array is shaken at room temperature for 10 hours, filtered and sequentially washed with DMF and DCM. The oxazolidinone resin is cleaved upon treatment with TFA. The resin is filtered and washed with DCM. A plurality of oxazolidinones is provided upon concentration of the solution array *in vacuo*. (The amines of Figures 29, 30, and 31 can be made according to procedures described in the following publications: U.S. Pat. No. 4,948,801; U.S. Pat. No. 4,705,799; U.S. Pat. No. 5,164,510; U.S. Pat. No. 4,975,538; U.S. Pat. No. 5,225,565; U.S. Pat. No. 5,182,403; U.S. Pat. No. 5,247,090; U.S. Pat. No. 5,231,188; U.S. Pat. No. 4,461,773; EP 0 785 201 A1; WO 97/19089; DE 196 01 265 A1; WO 97/27188; EP 0 789 026 A1; DE 196 01 264 A1; DE 196 04 223 A1; WO 97/30995; WO 97/09328; Van Delft *et al.* (1997) *Synthesis* 450-454; Wang *et al.* (1989) *Tetrahedron* 45:1323-1326; and Denis *et al.* (1994) *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 4:1925-1930; which are hereby incorporated by reference.)

Assay Protocol for β -Lactamase Inhibition. The lactamase (20-120 ng/mL) was incubated with a potential inhibitor with 1% DMSO in 50 mM potassium phosphate buffer, pH 7.0, with 0.005% Brij-35 for 30 min at room temperature. 100 μ M of nitrocefin was then added to the reaction mixture and the hydrolysis of the nitrocefin was monitored by measuring the absorption increase at 490 nm. Inhibition of the potential compounds was calculated by comparing the rate of absorption increase with the control sample which containing the identical mixture except inhibitors. The IC_{50} , was obtained by fitting the inhibition data into a standard 2-parameter IC_{50} equation with a non-linear least-square fitting program (DeltaGraph).

Assay Protocol for Antimicrobial Activity. Minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined using the microdilution method in 96-well format plates. Compounds were suspended in DMSO at 5 or 10 mg/ml and stored at 4°C until used. They were diluted in Mueller-Hinton Broth (MHB) or Trypticase Soy Broth (TSB) and used for MIC determination. The range of concentrations tested was 64-0.0625 μ g/ml final concentration using a two-fold dilution system.

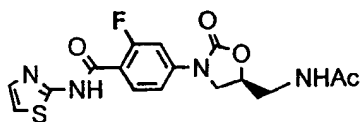
The inoculum was prepared from cells grown on Trypticase Soy Agar (TSA) and incubated overnight at 35 °C, 5 to 10 colonies were used to inoculate MHB or TSB broths,

and the culture was incubated overnight at 35°C. The overnight culture was diluted 1:10, incubated for one hour at 35°C, diluted to the appropriate inoculum size and applied to the wells containing broth and test compound. Inoculum sizes were 1×10^5 to 5×10^5 CFU/ml. Strains used included *P. aeruginosa* VP AE1001, *E. faecium* V VEFA1001, *E. faecium* VanA VEFA1002, *S. aureus* VSAU1003, *S. aureus* MRSA VSAU1004, *E. coli* VEC05, and *E. coli* (arc-) VEC05.

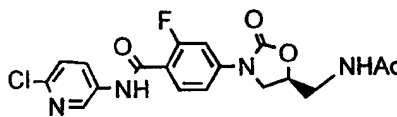
Plates were incubated at 35°C for 48 hours and MIC were recorded after 18 hours of incubation, for bacteria, and 48 for yeasts. MIC was defined as the lowest concentration of compound that does not produce visible growth after incubation.

Antimicrobial Activity for Representative Compounds in Animals

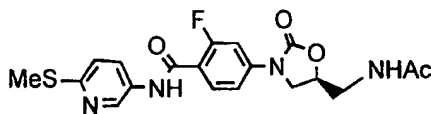
In vivo data was obtained for representative compounds i, ii, and iii to demonstrate the practical utility of the oxazolidinone compounds for treatment of a bacterial infection in animals.



i



ii



iii

CD1 female mice (Charles River Laboratories) weighing 18-22 grams were injected intraperitoneally with 0.2 ml of a suspension containing 3×10^7 cfu of *S. aureus* (Smith strain) in 7% hog gastric mucosa (mucin). The mice were treated, either intravenously (i.v.) or orally (p.o.), 1 h and 5 h after infection. Five groups of six mice each were given different dosage levels representing two-fold dilutions of each compound (range of 25 mg/kg - 1.56 mg/kg). The compounds were all formulated in 40% aqueous hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in PBS and untreated controls were dosed with vehicle alone.

Mortality in each group was monitored daily for 6 days and cumulative mortality was used to determine the 50% protective doses (PD₅₀) which were calculated using the method of Reed and Muench [(a) Lorian, V. Antibiotics in laboratory medicine. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996, p. 635-636; (b) Reed, L. J.; Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. Am. J. Hyg. 1938, 27, pp. 493-497] (Table 1). For animals receiving vehicle alone, there was a 79% mortality rate (19/24) in the p.o. dosing group and an 88% mortality rate (15/17) in the i.v. group; giving a total mortality rate for untreated controls of 83%.

PD₅₀ for above compounds was in a range 2.3-7.2 mg/kg for i.v. administration and 7.5-14.9 mg/kg for p.o. administration, with compound iii being the most preferred.

Table 1: Thiols

15	2-mercaptobenzothiazole
	2-mercapto-4-methylpyrimidine HCl
	2-mercaptothiazoline
	2-mercaptopyridine
	2-mercapto-(3H)-quinazoline
	2-mercapto-1-methyl imidazole
20	5-(methylthio)-1,3,4-thiodiazole-2-thiol
	2-mercapto-6-thien-2-yl-4-(trifluoromethyl)pyridine-3-carbonitrile
	thiazolo[4,5-b]pyridine-2-thiol
	4-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-2-thiol
	2-mercapto-3-(trifluoromethyl)pyridine
25	4,6-dimethyl-2-mercaptopyridine-3-carbonitrile
	4-trifluoromethylpyrimidine-2-thiol
	ethyl 3-cyano-2-mercapto-6-methylpyridine-4-carboxylate
	2-mercapto-5-(trifluoromethyl)pyridine
	5-chloro-2-mercaptobenzothiazole
30	4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol
	2,4,6-trimethylbenzylmercaptan
	2-quinolinethiol
	8-quinolinethiol HCl
	3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridine-2-thiol
35	7-trifluoromethyl-4-quinidine-thiol
	2,4,6-trichlorobenzenethiol
	5-[3-(trifluoromethyl)benzylthio]-1,3,4-thiadiazole-2-thiol
	4-(4-chlorophenyl)pyrimidine
	thiomalic acid

	2,6-dichlorobenzenethiol
	4-hydroxythiophenol
	5-(4,5-dichloroimidazole)
	3-mercaptopropionic acid
5	3,4-dichlorobenzenethiol
	2,6,-dichlorobenzenethiol
	2-methoxybenzenethiol
	2-bromothiophenol
	4-fluorothiophenol
10	4-bromo-2-(trifluoromethoxy)benzenethiol
	3-(trifluoromethyl)benzenethiol
	thiolactic acid
	3,4-dimethoxybenzenethiol
	4-methoxybenzenethiol
15	2-(trifluoromethyl)benzenethiol
	4-(trifluoromethoxy)benzylthiol

Table 2: Amines

	4-iodoaniline
20	2-iodoaniline
	4-phenoxyaniline
	3-trifluoromethylamine
	m-anisidine
	o-anisidine
25	2-trifluoromethylaniline
	3-chloroaniline
	1,4-benzodioxane-6-amine
	5-aminoindan
	3,4-(methylenedioxy)-aniline
30	3-phenoxyaniline
	4-morpholinoaniline
	4-amino-1-benzyl-piperidine
	2-Bromoaniline
	3-fluoroaniline
35	4-trifluoromethoxyaniline
	4-methylmercaptoaniline
	3-bromoaniline
	2-fluoroaniline
	4-fluoroaniline
40	2,4-difluoroaniline
	3,4-difluoroaniline
	2,5-difluoroaniline
	1-amino-5,6,7,8,-tetrahydronaphthalene
	3,5-difluoroaniline
45	3-fluorobenzylamine

- 4-fluorobenzylamine
- 4-aminoacetophenone
- 4-aminobenzophenone
- 3-benzyloxyaniline
- 5 1-(3-aminopropyl)imidazole
- 4-(2-aminoethyl)-morpholine
- m-phenetidine
- 3-chloro-4-fluoroaniline
- 2-bromo-5-(trifluoromethyl)aniline
- 10 2-amino-3-benzyloxy pyridine
- 2'-aminoacetophenone
- 4-aminobenzoic acid
- 4-aminobiphenyl
- 3'-aminocetophenone
- 15 4-(3'-aminopropyl)morpholine
- aminopyrazine
- 2-aminopyridine
- 3-aminopyridine
- 4-aminopyridine
- 20 6-aminoquinoline
- 8-aminoquinoline
- 4-aminoveratrole
- 4-bromo-2,6-difluoroaniline
- 4-bromo-2-fluoroaniline
- 25 4-bromo-3-(trifluoromethyl)aniline
- 4-bromo-3-methylaniline
- 2-bromo-4-fluoroaniline
- 2-bromo-4-methylaniline
- 3-bromo-4-methylaniline
- 30 4-butoxyaniline
- 3-fluoro-4-methylaniline
- 4-aminoquinaldine
- 2-chloro-4,6-dimethylaniline
- 2-chloro-4-aminotoluene
- 35 2-chloro-4-fluoroaniline
- 4-chloroaniline
- 2,4-dibromo-6-fluoroaniline
- 2,4-dibromoaniline
- 2,5-dibromoaniline
- 40 2,4-dichloroaniline
- 2,5-dichloroaniline
- 3,4-dichloroaniline
- 3,5-dichloroaniline
- 2,3-difluoroaniline
- 45 N,N-dimethy-1,4-phenylenediamine
- 5-fluoro-2-methylaniline

- 2-fluoro-4-iodoaniline
5-amino-2-methoxypyridine
2-methylmercapto)-aniline
sulfanilamide
5 sulfisomidine
p-bromoaniline
2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole
4-amino-4'-nitrodiphenyl sulfide
3-aminophenol
10 4-aminophenol
4'-aminoacetanilide
3-aminobenzyl alcohol
4-aminophenethyl alcohol
2-aminoanthraquinone
15 6-aminonicotinamide
2-amino--6-fluorobenzothiazole
2-amino-5-(4-nitrophenylsulfone)thiazole
2-amino-4-methoxybenzothiazole
2-amino-4-chlorobenzothiazole
20 2-amino-5-bromothiazole HBr
2-aminothiazole
2-aminobenzothiazole
2-amino-6-methoxybenzothiazole
2-amino-6-nitrobenzothiazole
25 2-amino-4-methylbenzothiazole
2-amino-4-(4-chlorophenyl)thiazole
2-amino-5,6-dimethylbenzothiazole
2-amino-6-methylbenzothiazole
2-amino-6-chlorobenzothiazole
30 2-amino-6-ethoxybenzothiazole
2-amino-5-nitrothiazole
2-amino-5-(ethylthio)-1,3,4-thiadiazole
methyl 3-amino-2-thiophene carboxylate
N-[4-(4-aminobenzyl)phenyl]-5-norbornene-2,3-dicarboximide
35 2-amino-4-phenylthiazole HBr
2-amino-3,5-dichloropyridine
2-amino-5-bromo-pyridine
2-amino-4-picoline
5-amino-2-chloropyridine
40 2-amino-4,6-dimethylpyridine
2-amino-5-chloropyridine
2-amino-2-chloropyridine
2-amino-5-picoline
2-amino-6-picoline
45 9-aminoacridine
5-aminoisoquinoline

	3-aminoquinoline
	2-amino-4,6-dimethylpyrimidine
	1-aminoisoquinoline
	5-aminoquinoline
5	2-amino-4,6-dichloropyrimididine
	3-amino-5,6-dimethyl-1,2,4-triazine
	2-amino-4-chloro-6-methylpyrimidine
	2-amino-4-methylpyrimidine
	5-amino-3-methylisothiazole
10	2-amino-5-bromopyrimidine
	2-amino-4,6-dimethoxypyrimidine
	2-amino-4-methoxy-6-pyrimidine
	4-amino-6-chloro-2-(methylthio)pyrimidine
	2-amino-5-chlorobenzoxazole
15	2-amino-5-trifluoromethyl-1,3,4-thiadizole
	3-amino-5-methylisoxazole
	4-amino-2,1,3-benzothiadiazole
	2-amino-1,3,4-thiadiazole
	3-amino-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one
20	6-amino-1,3-dimethyluracil
	4-amino-1,2-naphthoquinone hemihydrate
	3-amino-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-2-pyrazolin-5-one
	1-(2-aminophenyl)pyrrole
	N-(4-amino-2-methylphenyl)-4-chlorophthalimide
25	2-amino-3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridine
	2-amino-3-picoline
	2-amino-4-methyl-5-nitropyridine
	2-amino-4-methylthiazole
	2-amino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole
30	2-aminopyrimidine
	3-aminocrotononitrile
	3-amino-1,2,4-trizole
	3-aminopyrazole
	4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine
35	4-aminopyrimidine
	5-amino-1-ethylpyrazole
	5-amino-1-phenyl-4-pyrazolecarboxamide
	5-amino-3-methylisoxazole
	5-aminouracile
40	

Table 3: Sulfonyl chlorides and Isocyanates

	p-toluenesulfonyl chloride
	2,4-dichlorobenzenesulfonyl chloride
	2-thiophenesulfonyl chloride
45	styrenesulfonyl chloride

2-methoxycarbonylphenyl isocyanate
 4-acetylphenyl isocyanate
 cyclohexyl isocyanate
 p-tolyl isocyanate

5

Table 4: Carboxylic acids

pyruvic acid
 p-toluic acid
 o-tolylacetic acid
 10 phenylacetic acid
 trans-2-pentenoic acid
 methylthio acetic acid
 4-methoxycinnamic acid
 nonanoic acid
 15 3-methoxypropionic acid
 4-methoxycyclohexanecarboxylic acid
 phenylpropionic acid
 1-naphthylacetic acid
 pentafluoropropionic acid
 20 piperonylic acid
 N-(2-furoyl)glycine
 propionic acid
 2,3,4,5,6-pentafluorophenylacetic acid
 4-pentenoic acid
 25 octanoic acid
 3-methoxyphenylacetic acid
 4-methylcinnamic acid
 methacrylic acid
 p-(dimethylamino)cinnamic acid
 30 phenylpyruvic acid
 nicotinic acid
 2-methylcinnamic acid
 methoxyacetic acid
 phenoxybenzoic acid
 35 phenoxyacetic acid
 cyclopropanecarboxylic acid
 glycolic acid
 trans-3-hexenoic acid
 4- (trifluoromethyl)mandelic acid
 40 2-(2-methoxyethoxy)acetic acid
 diphenylacetic acid
 2-bromo-4,5-dimethoxycinnamic acid
 3,4-dihydroxyhydrocinnamic acid
 3-methoxycinnamic acid
 45 4-chlorophenoxyacetic acid

- 4-(4-nitrophenyl)butyric acid
3-(4-chlorobenzoyl)propionic acid
2-(4-hydroxyphenoxy)propionic acid
2-chlorocinnamic acid
5 2-biphenylcarboxylic acid
2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropionic acid
benzoylpropionic acid
3-(phenylthio)acrylic acid
3,5-di-tert-butyl-4-hydroxycinnamic acid
10 4-bromobutyric acid
4-bromomandelic acid
decanoic acid
4-hydroxycinnamic acid
2-nitrocinnamic acid
15 2,3,4-trifluorocinnamic acid
homovanillic acid
3-methoxycyclohexanecarboxylic acid
2-ethoxycinnamic acid
2,5-difluorophenylacetic acid
20 4-fluorocinnamic acid
2,6-difluorophenylacetic acid
3,3-diphenylpropionic acid
cis-pinonic acid
2-fluorobenzoic acid
25 cyanoacetic acid
1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthoic acid
trans-2-phenyl-1-cyclopropanecarboxylic acid
4-(4-methoxyphenyl)butyric acid
2-formylphenoxyacetic acid
30 3-(4-fluorobenzoyl)propionic acid
difluoroacetic acid
3-chlorobenzo[b]thiophene-2-carboxylic acid
4-methoxybenzylidenecyanoacetic acid
1-adamantaneacetic acid
35 1-adamantanecarboxylic acid
1-fluorencarboxylic acid
(2-naphthoxy)acetic acid
1H-benzimidazole-5-carboxylic acid
2-(2,4,5-trichlorophenoxy)propionic acid
40 3-hydroxycinnamic acid
abietic acid
isoxazole-5-carboxylic acid
(4-chloro-o-tolyloxy)-butyric acid
3-pyridylacetic acid
45 alpha-methyl-2,4,5-trimethoxycinnamic acid
2-chlorophenylacetic acid

- 3-fluorophenylacetic acid
(S)-(+)-mandelic acid
2,4-difluorophenylacetic acid
butyric acid
5 4-methoxyphenylacetic acid
4-ethoxyphenylacetic acid
trans-2-hexenoic acid
3,4-dihydroxycinnamic acid
2,3-dichlorophenoxyacetic acid
10 S-benzylthioglycolic acid
3,4-(methylenedioxy)phenylacetic acid
(alpha, alpha, alpha-trifluoro-m-tolyl) acetic acid
3,4-difluorophenylacetic acid
2-furioic acid
15 4-acetylphenoxyacetic acid
4-(3,4-dimethoxyphenyl)butyric acid
cyclohexanepropionic acid
7-methoxy-2-benzofuran carboxylic acid
2- (triflouromethyl)cinnamic acid
20 2,4-dinitrophenylacetic acid
2,4-dichlorophenylacetic acid
2-nitrophenylpyruvic acid
iodoacetic acid
acetic acid
25 4- (2,4-dichlorophenoxy)-butyric acid
3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionic acid
6-chloro-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid
4-acetamidocinnamic acid
3-hydroxyphenylacetic acid
30 2-chloro-6-fluorocinnamic acid
3-fluoro-4-hydroxyphenylacetic acid
4-fluorophenylacetic acid
trans-3-fluorocinnamic acid
3-bromocinnamic acid
35 2-pyridylacetic acid
alpha-fluorocinnamic acid
4-(2-cyclohexenyloxy)benzoic acid
1-naphthoic acid
2-bromophenylacetic acid
40 4-nitrocinnamic acid
2-propylpentanoic acid
3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-oxo-2h-pyran-6-carboxylic acid
3-(2-methoxyphenyl)propionic acid
2-fluorocinnamic acid
45 tiglic acid
(4-pyridylthio)acetic acid

- 4-hydroxyphenylacetic acid
4-bromophenylacetic acid
chloroacetic acid
chromone-2-carboxylic acid
5 4-bromocinnamic acid
alpha-phenyl-cinnamic acid
benzoylformic acid
dichloroacetic acid
3,5-dimethoxy-4-hydroxycinnamic acid
10 trans-4-(trifluoromethyl) cinnamic acid
cyclohexylacetic acid
cyclopentylpropionic acid
(-)-mentoxyacetic acid
alpha-fluorophenylacetic acid
15 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionic acid
3,4-dichlorocinnamic acid
4-fluorophenoxyacetic acid
thiophenoxyacetic acid
3,5-bis(trifluoromethyl)phenylacetic acid
20 (4-methylphenoxy)acetic acid
6-methylchromone-2-carboxylic acid
(3,4-dimethoxyphenyl)acetic acid
3-chlorophenylacetic acid
2,3,4,5,6-pentafluorocinnamic acid
25 3-indolepropionic acid
2-thiopheneacetic acid
6-bromocoumarin-3-carboxylic acid
4-pyridylacetic acid
alpha-methylhydrocinnamic acid
30 alpha-phenylcinnamic acid
cis-2-methoxycinnamic acid
4-phenylcinnamic acid
4-chloro-o-anisic acid
4-ethoxycinnamic acid
35 2-phenylpropionic acid
3,4-(methylenedioxy)cinnamic acid
1-phenyl-1-cyclopropanecarboxylic acid
3-cyanobenzoic acid
3,4,5-trimethoxyphenylacetic acid
40 (2-amino-thiazole-4-yl)acetic acid
2,3-dimethoxybenzoic acid
4-chlorophenylacetic acid
bis(4-chlorophenoxy)acetic acid
tetrahydro-2-furoic acid
45 trans-styrylacetic acid
4-chlorocinnamic acid

alpha-methylcinnamic acid
alpha-cyanocinnamic acid
4-methylvaleric acid
4-pyrazolecarboxylic acid
5 2-fluorophenylacetic acid
3-(1-naphthyl)acrylic acid
3-bromophenylacetic acid
alpha-cyano-3-hydroxycinnamic acid
2-(3-chlorophenoxy)propionic acid
10 2,5-dimethylcinnamic acid
2,6-dichlorophenylacetic acid
3-phenoxypropionic acid
2,6-dichlorocinnamic acid
(2,5-dimethoxyphenyl)acetic acid
15 2,3,4-trimethoxycinnamic acid
2,3,4-trimethoxybenzoic acid
2-chlorobenzoic acid
3,4,5-trimethoxycinnamic acid
cyclobutanecarboxylic acid
20 cyclohexene-1-carboxylic acid
4-nitrophenylacetic acid
benzoylbutyric acid
3,5-dimethoxybenzoic acid
alpha-cyano-4-hydroxycinnamic acid
25 cyclopentanecarboxylic acid
5-(pyrid-2-yl)thiophene-2-carboxylic acid
bromoacetic acid
trans-4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid
4-chloro-2-fluorocinnamic acid
30 2-octynoic acid
3-(p-tolyl)propionic acid
4-chlorobenzoic acid
2-methoxyphenylacetic acid
4-biphenylcarboxylic acid
35 2-chloro-4-fluorocinnamic acid
2-norbornaneacetic acid
2-naphthylacetic acid
2-methyl-1-cyclohexanecarboxylic acid
(1-naphthoxy)acetic acid
40 2,5-dimethoxybenzoic acid
cyclopentylacetic acid
ethoxyacetic acid
cyclohexanebutyric acid
2-methylcyclopropane-carboxylic acid
45 4-methylcyclohexaneacetic acid
4-hydroxymandelic acid monhydrate

- 4-bromo-2-fluorocinnamic acid
lauric acid
2-bromovaleric acid
2,6-dimethoxybenzoic acid
5 trans-2,3-dimethoxycinnamic acid
3-(4-hydroxyphenyl)propionic acid
3-(4-methoxybenzoyl)-propionic acid
(alpha, alpha,alpha-tri-fluoro-p-tolyl)acetic acid
hydrocinnamic acid
10 3,4-difluorocinnamic acid
3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid
(3,5-dimethoxyphenyl)acetic acid
9-anthracenecarboxylic acid
3-(trifluoromethyl)cinnamic acid
15 m-tolylacetic acid
4-formylcinnamic acid
3-furic acid
crotonic acid
alpha-acetamidocinnamic acid
20 alpha-phenylcyclopentaneacetic acid
diphenylacetic acid
4,5-dimethoxy-2-nitrocinnamic acid
4-(methylthio)phenylacetic acid
3,5-dimethoxycinnamic acid
25 3-nitrocinnamic acid
5-chlorobenzo[b]thiophene-3-acetic acid
3-methyl-2-phenylvaleric acid
3-(trifluoromethoxy)cinnamic acid
4-biphenylacetic acid
30 3-bromo-4-fluorocinnamic acid
3-(2-hydroxyphenyl)propionic acid
2,4-difluorocinnamic acid
5-methoxy-1-indanone-3-acetic acid
alpha-methoxyphenylacetic acid
35 2-thiophenecarboxylic acid
3-(4-methoxyphenyl)propionic acid
4-acetoxy-3-methoxycinnamic acid
2-methoxycinnamic acid
3-benzoylbenzoic acid
40 levulinic acid
3,4-dichlorophenylacetic acid
3-methylindene-2-carboxylic acid
4-phenoxybutyric acid
2-hydroxycinnamic acid
45 2-ethoxy-1-naphthoic acid
2-chloro-5-nitrocinnamic acid

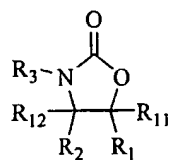
3,3-dimethylacrylic acid
 4-pentynoic acid
 4-acetoxycinnamic acid
 2-(p-toluoyl)-benzoic acid
 5 3,5-difluorocinnamic acid
 2-ethoxybenzoic acid
 trans-2-methyl-2-pentenoic acid
 cycloheptanecarboxylic acid
 tetrahydro-3-furoic acid
 10 3,5-difluorophenylacetic acid
 trans-2,6-difluorocinnamic acid
 thiocetic acid
 5-bromo-2-fluorocinnamic acid
 11-phenoxyundecanoic acid 2,4 -dichlorophenoxyacetic acid
 15 2- (2,4-dichlorophenoxy)-propionic acid
 2,2-dimethylbutyric acid
 o-tolulic acid
 2-bromo(4,5-(methylenedioxy)cinnamic acid
 alpha-bromophenylacetic acid
 20 trans-N-(2-furfurylideneacetyl)-glycine 3-chlorobenzoic acid
 D-3-phenyllactic acid
 2-phenoxybutyric acid
 2- (4-chlorophenoxy)propionic acid
 2-acetoxycinnamic acid
 25 (R)-(-)-mandelic acid
 (+)-6-methoxy-alpha-methyl-2-naphthaleneacetic acid
 (+)-2-(2-chlorophenoxy)propionic acid
 (+/-) 2-phenoxypropionic acid
 1-methyl-1-cyclohexanecarboxylic acid
 30 2,5-dimethoxycinnamic acid
 2-(2-aminothiazole-4-yl-2-methoxyiminoacetic acid
 2-acetamidoacrylic acid

Although the foregoing invention has been described in some detail by way of
 35 illustration and example for purposes of clarity and understanding, it will be apparent to
 those skilled in the art that certain changes and modifications may be practical. Therefore,
 the description and examples should not be construed as limiting the scope of the
 invention.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method for the solid phase synthesis of oxazolidinones, comprising the steps of:
- 5 a) attaching an olefin to a solid support;
b) oxidizing the olefin to provide an epoxide functionality;
c) opening the epoxide with an amine to form an amino alcohol; and
d) cyclizing the amino alcohol using a phosgene equivalent.
2. The method according to claim 1, where the olefin is an allylic amine or
10 allylamine.
3. The method according to claim 1, where the amine is an amino acid, or an aromatic amine.
4. A method for the synthesis of oxazolidinone combinatorial libraries, comprising the steps of:
- 15 a) attaching an olefin group to an array of solid supports;
b) oxidizing the individual olefin groups to provide an array of solid support bound epoxides; and
c) opening the epoxide with an amine to form an amino alcohol; and
d) cyclizing the amino alcohol using a phosgene equivalent.
- 20 5. The method according to claim 4, where the olefin is an allylic amine, or allylamine.
6. The method according to claim 4, where the amine units are amino acids or aromatic amines.
7. An oxazolidinone combinatorial library, where the oxazolidinones
25 comprising the library are of the following structure:



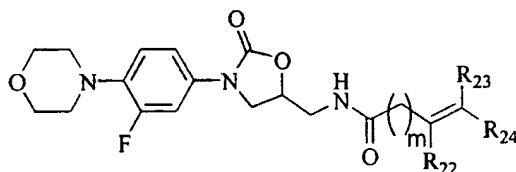
1a

where R_1 is selected from the group consisting of alkyl, heteroalkyl, aryl and heteroaryl, R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl and heteroaryl, R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl and heteroaryl, R_{11} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl and heteroaryl, and R_{12} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl and heteroaryl.

8. The combinatorial library according to claim 7, where R_3 is selected from the group consisting of aryl and heteroaryl, and further where the aryl and heteroaryl groups are the aryl and heteroaryl groups attached to the amines of Table 2 and Figures 29, 30, and 31.

9. The combinatorial library according to claim 7, where R_3 is a heteroaryl group selected from the group consisting of a pyridyl group, a thienylphenyl group, an oxazolyl group, a pyrrolyl group, and a morpholinofluorophenyl group.

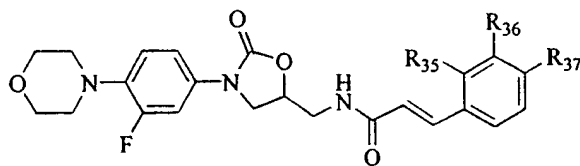
10. An antimicrobial compound where the compound is of the structure:



where m is 0, 1, 2 or 3, and where R_{22} , R_{23} and R_{24} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl and heteroaryl.

11. The antimicrobial compound according to claim 10, where m is 0, and where R_{22} and R_{23} are hydrogen, and where R_{24} is an aryl group.

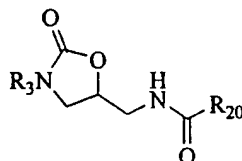
12. The antimicrobial compound according to claim 11, where the compound is of the structure:



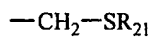
where R_{35} , R_{36} and R_{37} are independently selected from the group consisting of hydrogen, electron withdrawing group, alkyl, heteroalkyl, aryl and heteroaryl.

13. An antimicrobial compound, where the compound has the following structure:

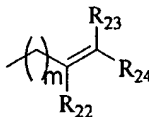
5



where R_3 is selected from the group consisting of aryl and heteroaryl, and where R_{20} is selected from the group consisting of structures A, B, C, I, J and K

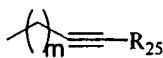


A

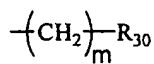


B

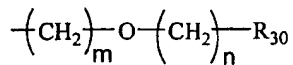
10



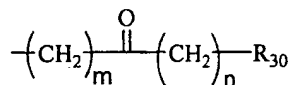
C



I



J



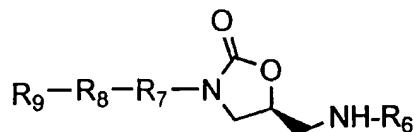
K

5

wherein m is 0, 1, 2 or 3, and where n is 0, 1, 2 or 3, and wherein R₂₁ is selected from the group consisting of alkyl, heteroalkyl, aryl and heteroaryl, and where R₂₂, R₂₃ and R₂₄ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl and heteroaryl, and where R₂₅ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl and heteroaryl, and where R₃₀ is selected from the group consisting of alkyl, heteroalkyl, aryl and heteroaryl.

10

14. A compound of formula 2c:



15

2c

wherein:

R₆ is acyl or sulfonyl;

R₇ is aryl or heteroaryl;

R₈ is C₁-C₇ alkyl, NR, O, S, C(=O)NR, NRC(=O), C(=O), C(=O)O, OC(=O), S(=O), SO₂, SO₂NR, NRSO₂, NRCONR', or (CH₂)_nO, wherein n = 0-6, and wherein R and R' are independently H, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl;
and

5 R₉ is hydrogen, OH, alkyl, aryl, heteroalkyl, or heteroaryl.

15. The compound of claim 14 wherein:

R₆ is C(=O)R, wherein R is H, alkyl, or aryl;

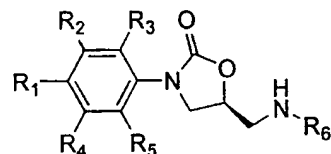
R₇ is aryl;

10 R₈ is NH(C=O) or NR'(C=O), where R' is H, alkyl, or aryl; and

R₉ is hydrogen, pyridinyl, thiazolyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, 1,3,4-triazolyl, or 1,3,4-thiadiazolyl.

16. A compound of the structure **1b**:

15



1b

wherein R₂, R₃, R₄ and R₅ are, independently, hydrogen alkyl, heteroalkyl,
20 heteroaryl or an electron withdrawing group; R₆ is acyl or sulfonyl; and, R₁ is one of the following functional groups: C(O)NR₇R₈, wherein R₇ and R₈ are, independently, hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl; C(O)OR₉, wherein R₉ is hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl; C(O)R₁₀, wherein R₁₀ is hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl; SR₁₁, wherein R₁₁ is hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl; S(O)₂R₁₁,
25 wherein R₁₁ is hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl; S(O)R₁₁, wherein R₁₁ is hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl; NR₁₂R₁₃, wherein R₁₂ and R₁₃ are, independently, hydrogen, acyl, sulfonyl, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl; 2-oxazolyl, wherein R₁₄ is at the 4-position and R₁₅ is at the 5-position of the oxazolyl, and wherein R₁₄

- and R_{15} are, independently, hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl or an electron withdrawing group; 2-aminothiazolyl, wherein R_{16} is at the 4-position and R_{17} is at the 5-position of the thiazole, and wherein R_{16} and R_{17} , are, independently, hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl or an electron withdrawing group; and, $\text{CH}_2\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, wherein R_{18} and R_{19} are, independently, hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, acyl or sulfonyl.
- 5
17. A combinatorial library of compounds according to claim 16.
18. A compound of claim 16, wherein R_1 is $\text{C}(\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$, $\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, SR_{11} , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}_{11}$ or $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$.
- 10
19. A compound according to claim 16, wherein R_1 is $\text{C}(\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$.
20. A compound according to claim 16, wherein R_1 is $\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$.
21. A compound according to claim 16, wherein R_1 is $\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$.
22. A compound according to claim 16, wherein R_1 is SR_{11} .
23. A compound according to claim 16, wherein R_1 is $\text{NR}_x(\text{C}=\text{O})\text{R}_y$, wherein R_x and R_y are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl, or heteroaryl.
- 15
24. A compound according to claim 16, wherein R_1 is $\text{NR}_x(\text{SO}_2)\text{R}_y$, wherein R_x and R_y are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl, or heteroaryl with the proviso that R_y is not H.
25. A compound according to claim 16, wherein R_1 is $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$.
- 20
26. A compound according to claim 16, wherein R_1 is 2-oxazolyl, wherein R_{14} is at the 4-position and R_{15} is at the 5-position of the oxazole group.
27. A compound according to claim 16, wherein R_1 is 2-aminothiazolyl, wherein R_{16} is at the 4-position and R_{17} is at the 5-position of the aminothiazolyl group.
28. A compound according to claim 16, wherein R_1 is $\text{CH}_2\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$.
- 25
29. A compound according to claim 18, wherein R_3 , R_4 and R_5 are hydrogen.
30. A compound according to claim 29, wherein R_2 is fluorine.
31. A compound according to claim 30, wherein, R_6 is $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.
32. A compound according to claim 31, wherein R_1 is $\text{C}(\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$ and R_7 is hydrogen.
- 30
33. A compound according to claim 32, wherein R_8 is heteroaryl.
34. A biologically active oxazolidinone derived from a combinatorial library

according to claim 17.

35. A compound according to claim 19, wherein R_3 , R_4 and R_5 are hydrogen.
36. A compound according to claim 26, wherein R_3 , R_4 and R_5 are hydrogen.
37. A compound according to claim 27, wherein R_3 , R_4 and R_5 are hydrogen.
- 5 38. A compound according to claim 35, wherein R_2 is fluorine.
39. A compound according to claim 36, wherein R_2 is fluorine.
40. A compound according to claim 37, wherein R_2 is fluorine.
41. A compound according to claim 38, wherein R_6 is $C(O)CH_3$, and NR_7R_8 is $NH(5'-(5\text{-aminopyridine-2-yl})\text{thiopyridine-3'-yl})$ or $NH(\text{pyridine-3-yl})$.
- 10 42. A compound according to claim 38, wherein R_6 is $C(O)CH_2SMe$, and NR_7R_8 is $NH(5\text{-chloropyridine-3-yl})$.
43. A compound according to claim 38, wherein R_6 is $C(O)CHCH(\text{pyridine-3-yl})$, and R_7R_8 is $NH(5\text{-chloropyridine-3-yl})$.
44. A method of preparing the combinatorial libraries according to claim 17,
- 15 comprising the steps of:
- a) attaching a plurality of aryl oxazolidinones to a plurality of solid supports;
 - b) functionalizing the 4-position of the aryl groups of the attached oxazolidinones; and, optionally,
 - 20 c) removing the oxazolidinones from the solid supports.
45. The method according to claim 44, wherein the aryl oxazolidinone is attached to a solid support through the reaction of an iminophosphorane with a carbonyl containing resin to form an imine.
46. The method according to claim 44, wherein the aryl oxazolidinone is
- 25 attached to a solid support through the reaction of an amine with a carbonyl containing resin to form an imine.
47. The method according to claim 45, wherein the attachment further comprises the step of reducing the imine.
48. The method according to claim 46, wherein the attachment further
- 30 comprises the step of reducing the imine.
49. A method of synthesizing the compounds according to claim 16, wherein

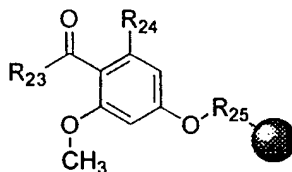
the method comprises the steps of:

- 5 a) providing an iminophosphorane;
 b) mixing the iminophosphorane with a resin that comprises carbonyl groups to form an imine intermediate; and,
 c) reducing the imine intermediate to afford a compound attached to the resin through an amine linkage.

50. A method according to claim 49, wherein the iminophosphorane is provided from an azide that is reacted with a phosphine.

10 51. A method according to claim 49, wherein the iminophosphorane is provided from an amine that is reacted with a (trisubstituted)phosphine dihalide.

52. A method according to claim 49, wherein the resin comprising carbonyl groups is of the structure



1c

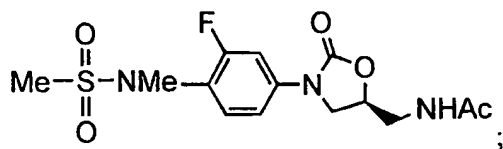
15 wherein R_{23} is hydrogen, alkyl, aryl, O-alkyl or O-aryl; R_{24} is hydrogen, CH_3O or NO_2 ; R_{25} is $(CH_2)_nCONH$, wherein n is an integer between 1 and about 5; and, the filled circle is a polymeric support.

20 53. A method according to claim 52, wherein R_{23} is hydrogen, R_{24} is CH_3O , R_{25} is $(CH_2)_3CONH$, and the filled circle is Tentagel, (cross-linked)polystyrene, (cross-linked)polyethyleneglycol or polyethyleneglycol-polystyrene compositions.

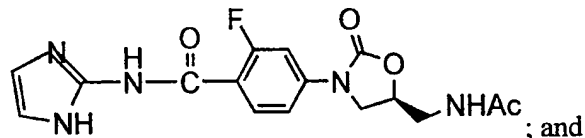
54. A method of synthesizing a compound according to claim 16, wherein the method comprises the steps of:

- a) reacting an amine with a resin that comprises carbonyl groups to form an imine intermediate; and
 25 b) reducing the imine intermediate to afford a compound attached to the resin through an amine linkage.

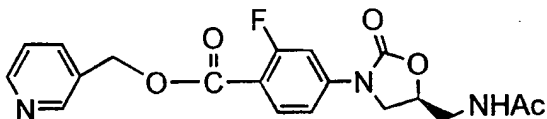
55. The compound of claim 14 selected from the group consisting of



5

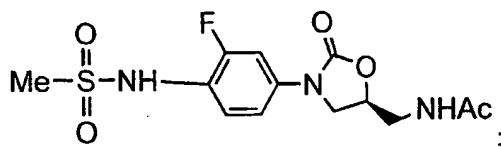


; and

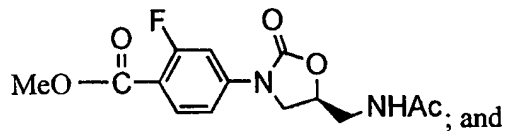


10

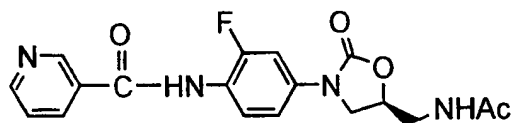
56. The compound of claim 14 selected from the group consisting of



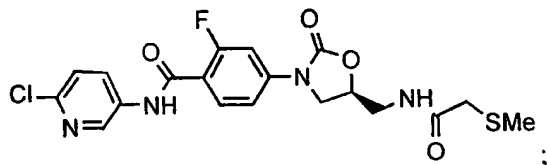
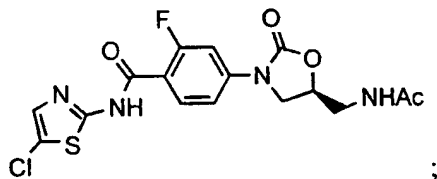
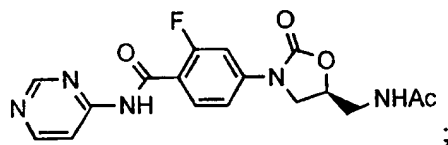
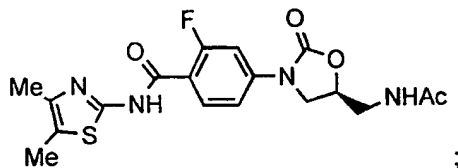
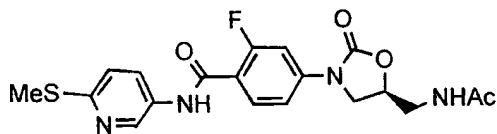
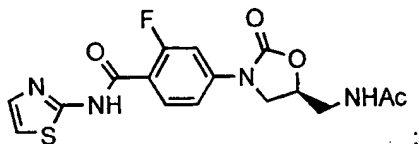
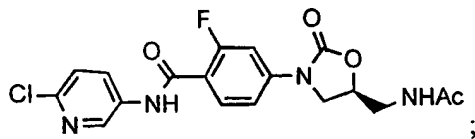
15

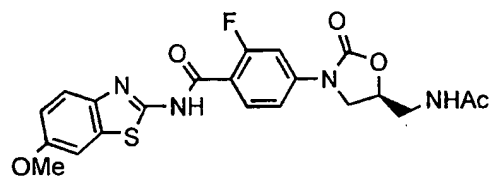
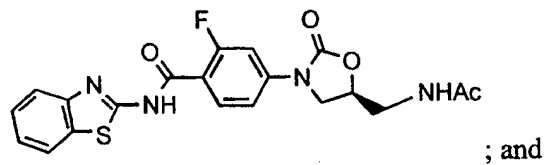


; and



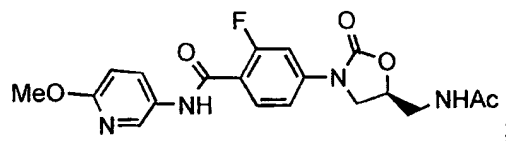
57. The compound of claim 14 selected from the group consisting of



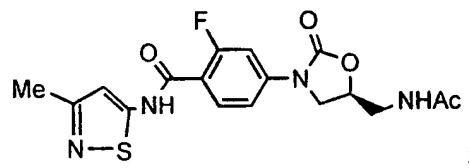
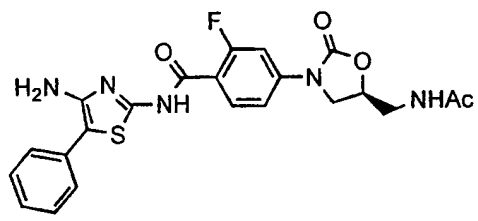


5

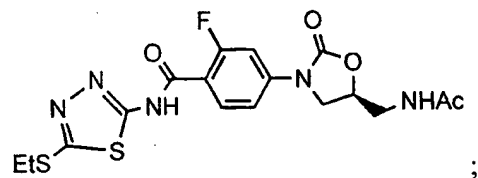
58. The compound of claim 14 selected from the group consisting of



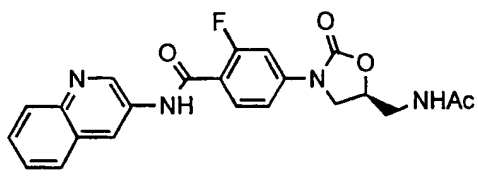
10



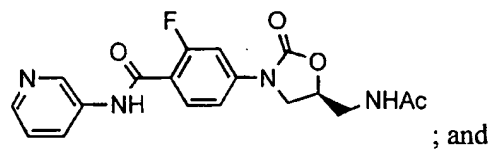
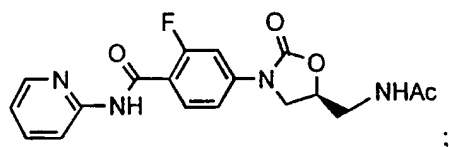
15



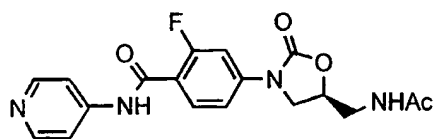
151



5

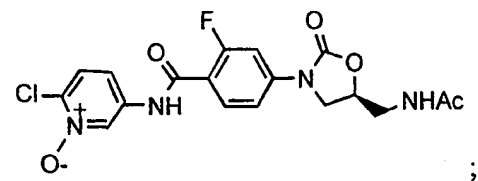
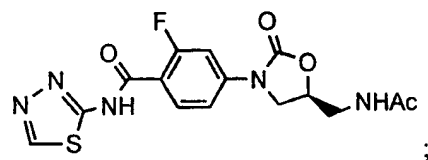


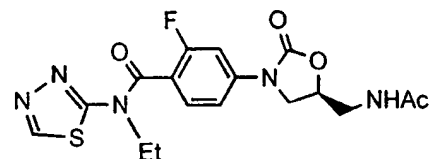
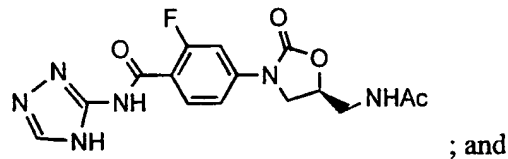
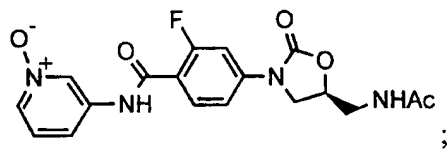
10



59. The compound of claim 14 selected from the group consisting of

15





5

60. The compound of claim 14 wherein:

R₆ is C(=O)R, wherein R is H, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl;

R₇ is aryl;

10

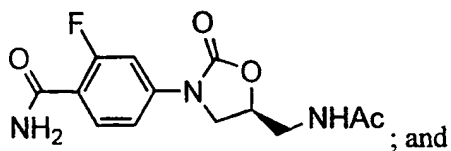
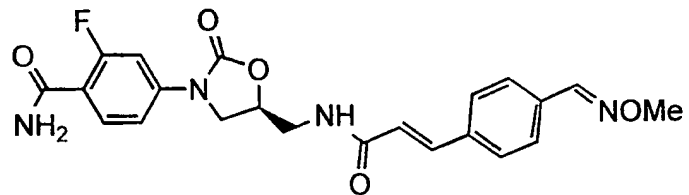
R₈ is NH(C=O); and

R₉ is hydrogen or OH.

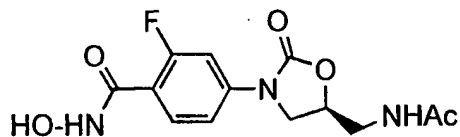
61. The compound of claim 14 wherein the compound is selected from the

group consisting of:

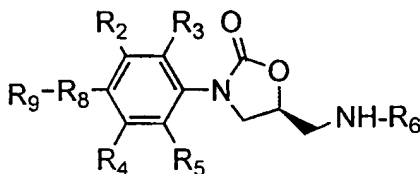
15



153



5 62. A compound of formula 3c



3c

10

wherein:

R_2 , R_3 , R_4 and R_5 are, independently, hydrogen, alkyl, heteroalkyl, heteroaryl or an electron withdrawing group;

R_6 is acyl or sulfonyl;

15 R_8 is C_1 - C_7 alkyl, NR, O, S, $C(=O)NR$, $NRC(=O)$, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $S(=O)$, SO_2 , SO_2NR , $NRSO_2$, $NRCONR'$, or $(CH_2)_nO$, wherein $n = 0-6$, and wherein R and R' are independently H, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl; and

R_9 is alkyl, aryl, heteroalkyl, or heteroaryl.

20 63. The compound of claim 62, wherein

R_6 is $C(=O)CH_3$;

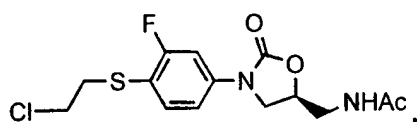
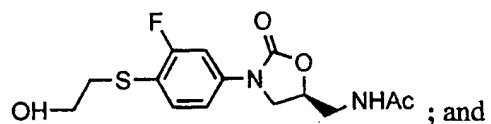
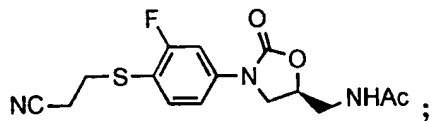
R_7 is aryl;

R_8 is S; and

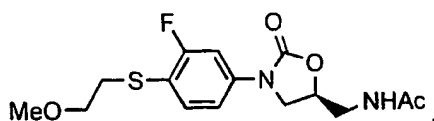
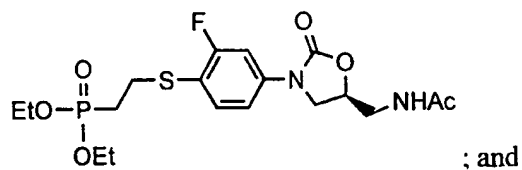
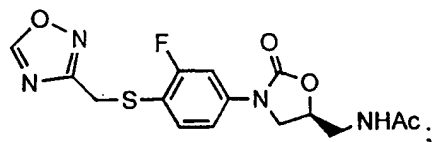
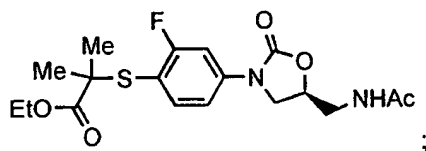
R_9 is heteroalkyl.

25

64. The compound of claim 62, wherein the compound is selected from the group consisting of

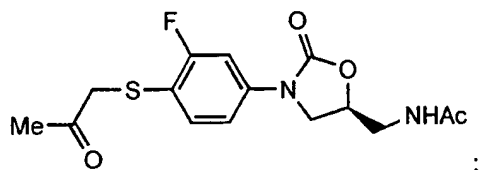


10 65. The compound of claim 62, wherein the compound is selected from the group consisting of

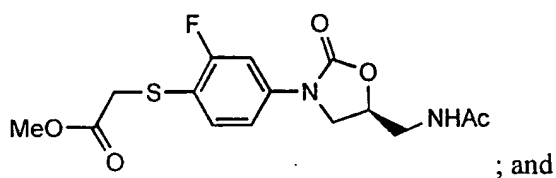


66. The compound of claim 62, wherein the compound is selected from the group consisting of

5

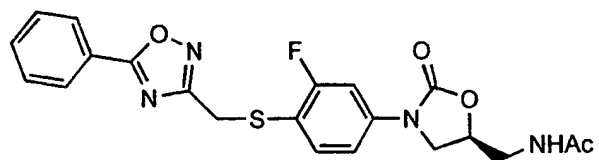


;



; and

10



67. The compound of claim 62 wherein:

R₆ is C(=O)CH₃;

15

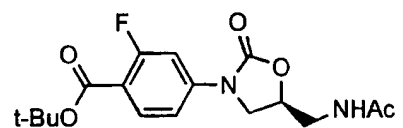
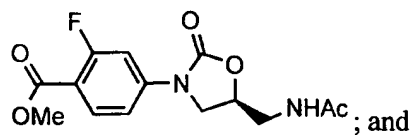
R₇ is aryl;

R₈ is OC(=O); and

R₉ is alkyl.

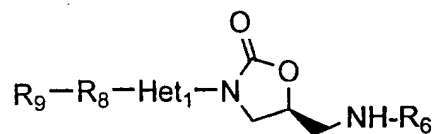
68. The compound of claim 62 selected from the group consisting of:

20



5

69. A compound of formula 4c:



10

4c

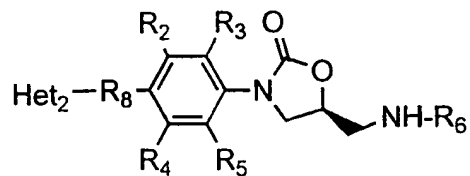
wherein:

 R_6 is acyl or sulfonyl;Het₁ is heteroaryl;

R_8 is C₁-C₇ alkyl, NR, O, S, C(=O)NR, C(=O)NOR, NRC(=O), C(=O), C(=O)O,
 15 OC(=O), S(=O), SO₂, SO₂NR, NRSO₂, NRCONR', or (CH₂)_nO, wherein n = 0-6, and
 wherein R and R' are independently H, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl; and
 R_9 is alkyl, aryl, heteroalkyl, or heteroaryl.

20

70. A compound of formula 5c:



157

5c

wherein:

R_2 , R_3 , R_4 and R_5 are, independently, hydrogen, alkyl, heteroalkyl, heteroaryl or an
5 electron withdrawing group;

R_6 is acyl or sulfonyl;

R_8 is C_1 - C_7 alkyl, NR, O, S, $C(=O)NR$, $NRC(=O)$, $C(=O)NOR$, $C(=O)O$,
10 $OC(=O)$, $S(=O)$, SO_2 , SO_2NR , $NRSO_2$, $NRCONR'$, or $(CH_2)_nO$, wherein $n = 0-6$, and
wherein R and R' are independently H, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl; and

Het₂ is a heterocyclic group.

71. The compound of claim 70, wherein

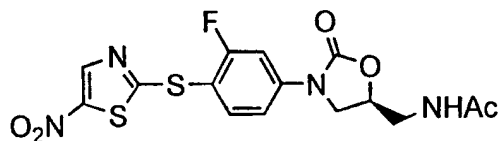
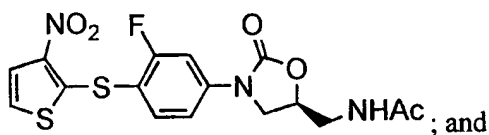
R_6 is $C(=O)CH_3$;

R_7 is aryl;

15 R_8 is S; and

Het₂ is a thienylphenyl or thiazolyl group.

72. The compound of claim 70 selected from the group consisting of:



73. The compound of claim 70 wherein:

R₆ is C(=O)CH₃;

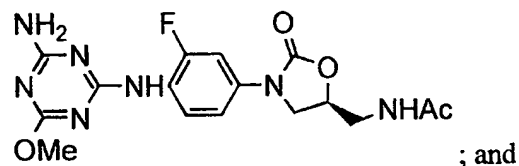
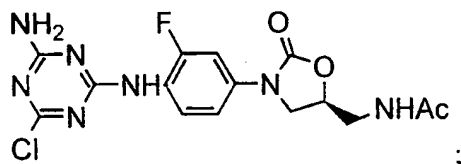
R₇ is aryl;

R₈ is NH; and

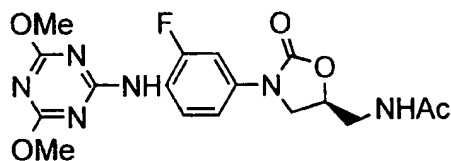
5 Het₂ is 1,3,5-triazinyl.

74. The compound of claim 70 selected from the group consisting of

10

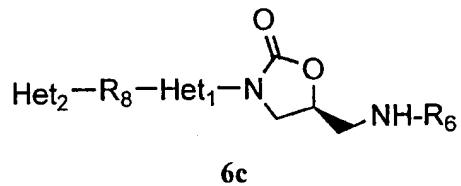


15



75. A compound of formula 6c:

20



wherein:

R_6 is acyl or sulfonyl;

R_8 is C_1 - C_7 alkyl, NR, O, S, $C(=O)NR$, $NRC(=O)$, $C(=O)NOR$, $C(=O)C(=O)O$, $OC(=O)$, $S(=O)$, SO_2 , SO_2NR , $NRSO_2$, $NRCONR'$, or $(CH_2)_nO$,

5 wherein $n = 0-6$, and wherein R and R' are independently H, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl;

Het₁ is heteroaryl; and

Het₂ is a heterocyclic group.

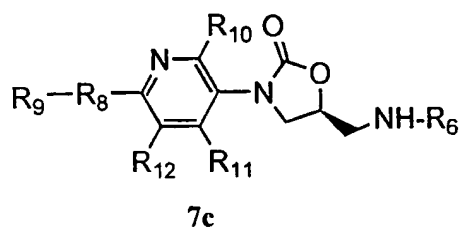
10 76. The compound of claim 75 wherein

Het₁ is selected from the group consisting of thienylphenyl, thiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, phenyl and fluorophenyl; and

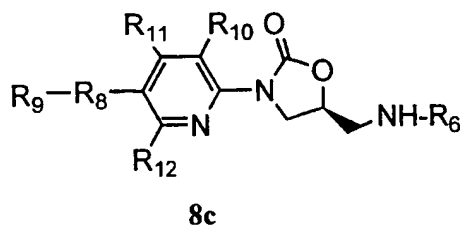
15 Het₂ is selected from the group consisting of oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, thienylphenyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, and 1,2,4,5-tetrazinyl.

20

77. A compound of formulas 7c or 8c:



25



wherein:

5

R_6 is acyl or sulfonyl;

R_8 is C_1 - C_7 alkyl, NR, O, S, $C(=O)NR$, $C(=O)NOR$, $NRC(=O)$, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $S(=O)$, SO_2 , SO_2NR , $NRSO_2$, $NRCONR'$, or $(CH_2)_nO$, wherein $n = 0-6$, and wherein R and R' are independently H, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl;

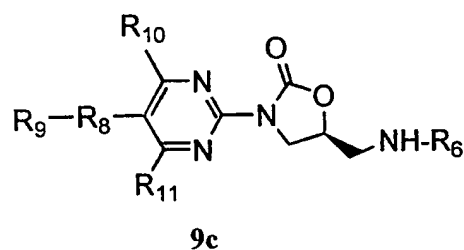
R_9 is alkyl, aryl, heteroalkyl, or heteroaryl; and

10

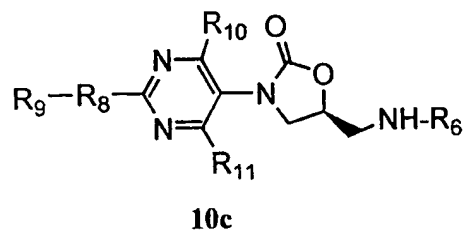
R_{10} , R_{11} and R_{12} are independently hydrogen, alkyl, aryl, heteroalkyl, electron withdrawing group, F, Cl, CN, NO_2 , $NR''R'''$, OR'' , SR'' , $S(=O)R''$, SO_2R'' , $C(=O)R''$, $C(=O)OR''$, $OC(=O)R''$, $C(=O)NR''R'''$, $N(R'')C(=O)R'''$, or N-oxide group in the pyridine nuclei, wherein R'' and R''' are independently H, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl.

15

78. A compound of formula **9c** or **10c**:



20



wherein:

R_6 is acyl or sulfonyl;

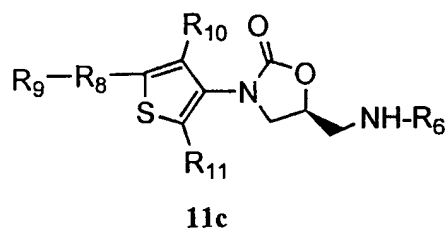
R_8 is C_1 - C_7 alkyl, NR, O, S, $C(=O)NR$, $C(=O)NOR$, $NRC(=O)$, $C(=O)$, $C(=O)O$,
 5 $OC(=O)$, $S(=O)$, SO_2 , SO_2NR , $NRSO_2$, $NRCONR'$, or $(CH_2)_nO$, where $n = 0-6$, and
 where R and R' are independently H, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl;

R_9 is alkyl, aryl, heteroalkyl, or heteroaryl; and

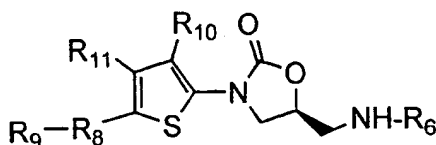
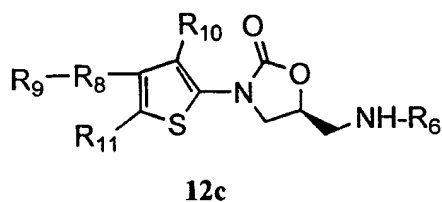
R_{10} and R_{11} are independently hydrogen, alkyl, aryl, heteroalkyl, electron
 withdrawing group, F, Cl, CN, NO_2 , $NR''R'''$, OR'' , SR'' , $S(=O)R''$, SO_2R'' , $C(=O)R''$,
 10 $C(=O)OR''$, $OC(=O)R''$, $C(=O)NR''R'''$, $N(R'')C(=O)R'''$, or N-oxide group in the
 pyrimidine nuclei, wherein R' and R''' are independently H, alkyl, heteroalkyl, aryl or
 heteroaryl.

79. A compound of formula 11c, 12c or 13c:

15



20



162

13c

wherein:

R₆ is acyl or sulfonyl;

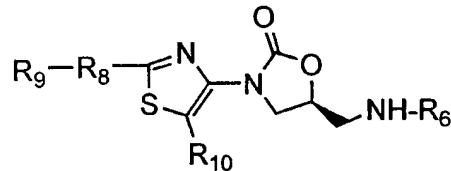
5 R₈ is C₁-C₇ alkyl, NR, O, S, C(=O)NR, C(=O)NOR, NRC(=O), C(=O), C(=O)O, OC(=O), S(=O), SO₂, SO₂NR, NRSO₂, NRCONR', or (CH₂)_nO, wherein n = 0-6, and wherein R and R' are independently H, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl;

R₉ is alkyl, aryl, heteroalkyl, or heteroaryl; and

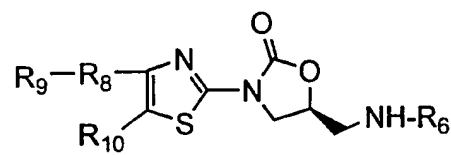
10 R₁₀ and R₁₁ are independently hydrogen, alkyl, aryl, heteroalkyl, electron withdrawing group, F, Cl, CN, NO₂, NR''R''', OR'', SR'', S(=O)R'', SO₂R'', C(=O)R'', C(=O)OR'', OC(=O)R'', C(=O)NR''R''', or N(R'')C(=O)R''', wherein R'' and R''' are independently H, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl.

80. A compound of formula 14c, 15c or 16c:

15

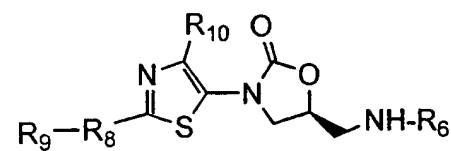


14c



15c

20



16c

wherein:

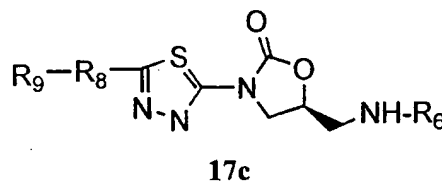
R_6 is acyl or sulfonyl;

R_8 is C_1 - C_7 alkyl, NR, O, S, $C(=O)NR$, $C(=O)NOR$, $NRC(=O)$, $C(=O)$, $C(=O)O$,
 5 $OC(=O)$, $S(=O)$, SO_2 , SO_2NR , $NRSO_2$, $NRCONR'$, or $(CH_2)_nO$, wherein $n = 0-6$, and
 wherein R and R' are independently H, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl;

R_9 is alkyl, aryl, heteroalkyl, or heteroaryl; and

R_{10} is hydrogen, alkyl, aryl, heteroalkyl, electron withdrawing group, F, Cl, CN,
 NO_2 , $NR''R'''$, OR'' , SR'' , $S(=O)R''$, SO_2R'' , $C(=O)R''$, $C(=O)OR''$, $OC(=O)R''$,
 $C(=O)NR''R'''$, or $N(R'')C(=O)R'''$, where R'' and R''' are independently H, alkyl,
 10 heteroalkyl, aryl or heteroaryl.

81. A compound of formula 17c:



wherein:

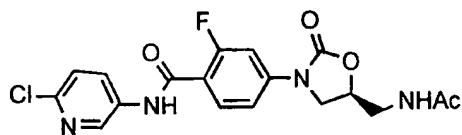
R_6 is acyl or sulfonyl;

R_8 is C_1 - C_7 alkyl, NR, O, S, $C(=O)NR$, $C(=O)NOR$, $NRC(=O)$, $C(=O)$, $C(=O)O$,
 20 $OC(=O)$, $S(=O)$, SO_2 , SO_2NR , $NRSO_2$, $NRCONR'$, or $(CH_2)_nO$, where $n = 0-6$, and
 where R and R' are independently H, alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl; and

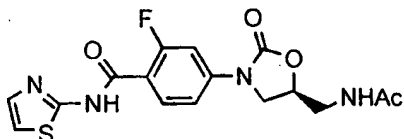
R_9 is alkyl, aryl, heteroalkyl, or heteroaryl.

82. A composition for the treatment or prevention of an infectious disorder
 25 comprising an effective amount of a compound of claim 14 and a pharmaceutically
 acceptable carrier.

83. The composition of claim 82 wherein the compound is

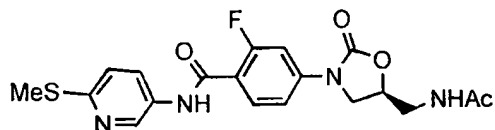


84. The composition of claim 82 wherein the compound is



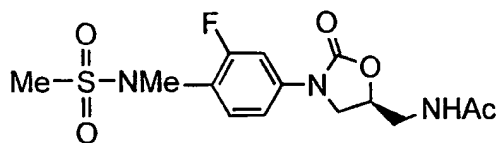
5

85. The composition of claim 82 wherein the compound is



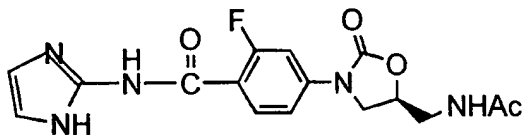
10

86. The composition of claim 82 wherein the compound is



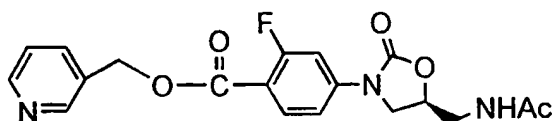
15

87. The composition of claim 82 wherein the compound is



88. The composition of claim 82 wherein the compound is

20



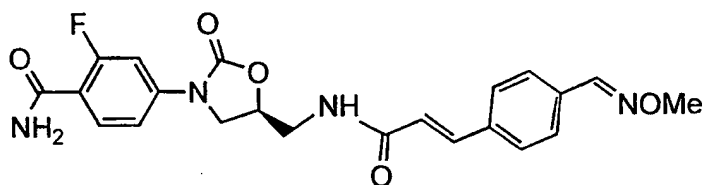
89. A composition for the treatment or prevention of an infectious disorder comprising an effective amount of a compound of claim 55 and a pharmaceutically acceptable carrier.

5

90. A composition for the treatment or prevention of an infectious disorder comprising an effective amount of a compound of claim 57 and a pharmaceutically acceptable carrier.

10

91. The composition of claim 82, wherein the compound is



92. A composition for the treatment or prevention of an infectious disorder comprising an effective amount of a compound of claim 61 and a pharmaceutically acceptable carrier.

15

93. A composition for the treatment or prevention of an infectious disorder comprising an effective amount of a compound of claim 64 and a pharmaceutically acceptable carrier.

20

94. A composition for the treatment or prevention of an infectious disorder comprising an effective amount of a compound of claim 72 and a pharmaceutically acceptable carrier.

25

95. A method of treating or preventing an infectious disorder in a human or other animal subject, comprising administering to the subject an effective amount of a compound of claim 14.

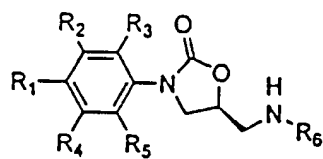
5 96. A method of treating or preventing an infectious disorder in a human or other animal subject, comprising administering to the subject an effective amount of a compound of claim 55.

10 97. A method of treating or preventing an infectious disorder in a human or other animal subject, comprising administering to the subject an effective amount of a compound of claim 57.

15 98. A method of treating or preventing an infectious disorder in a human or other animal subject, comprising administering to the subject an effective amount of a compound of claim 61.

20 99. A method of treating or preventing an infectious disorder in a human or other animal subject, comprising administering to the subject an effective amount of a compound of claim 64.

100. A method of treating or preventing an infectious disorder in a human or other animal subject, comprising administering to the subject an effective amount of a compound of claim 72.



1b

FIGURE 1

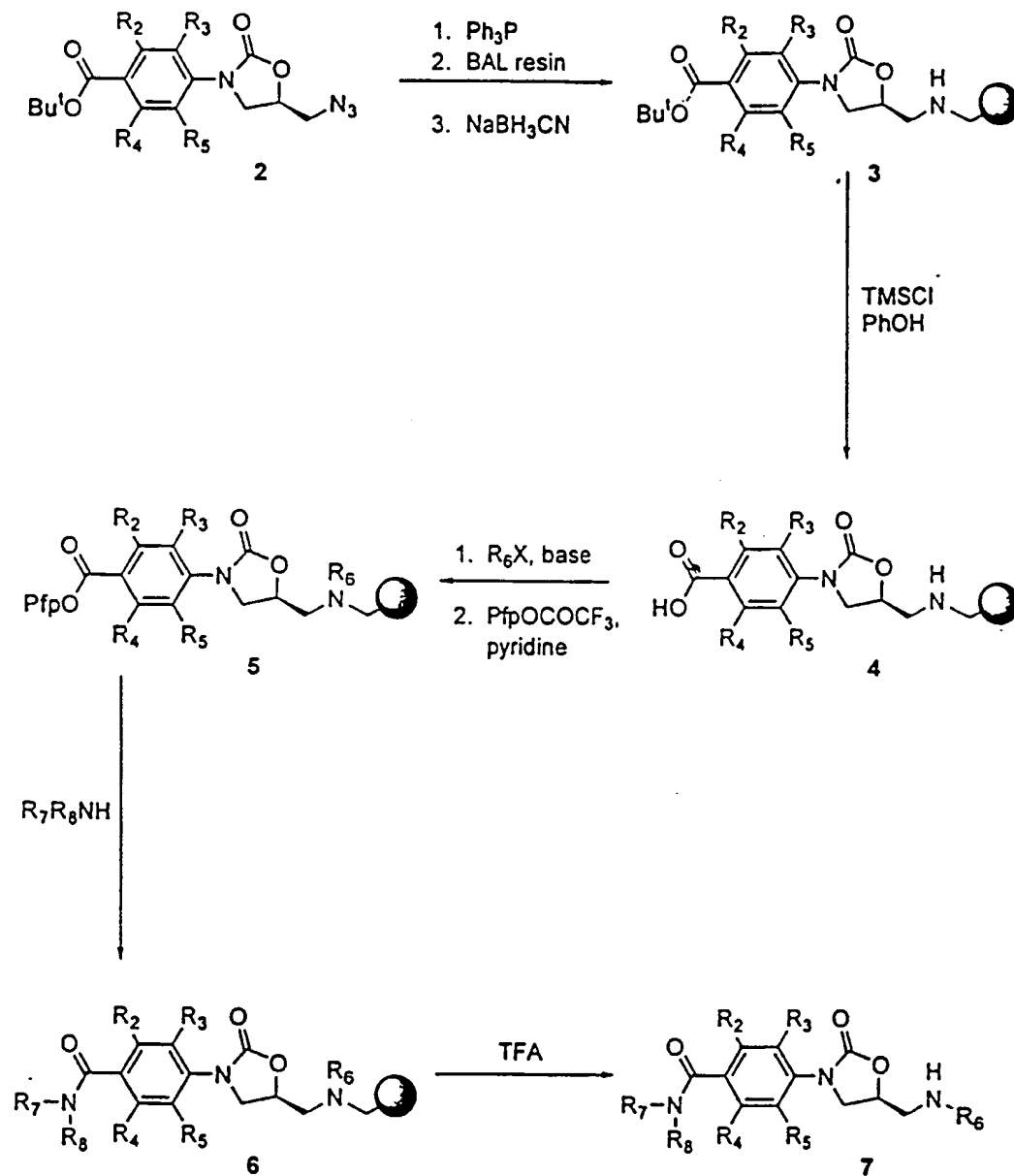


FIGURE 2

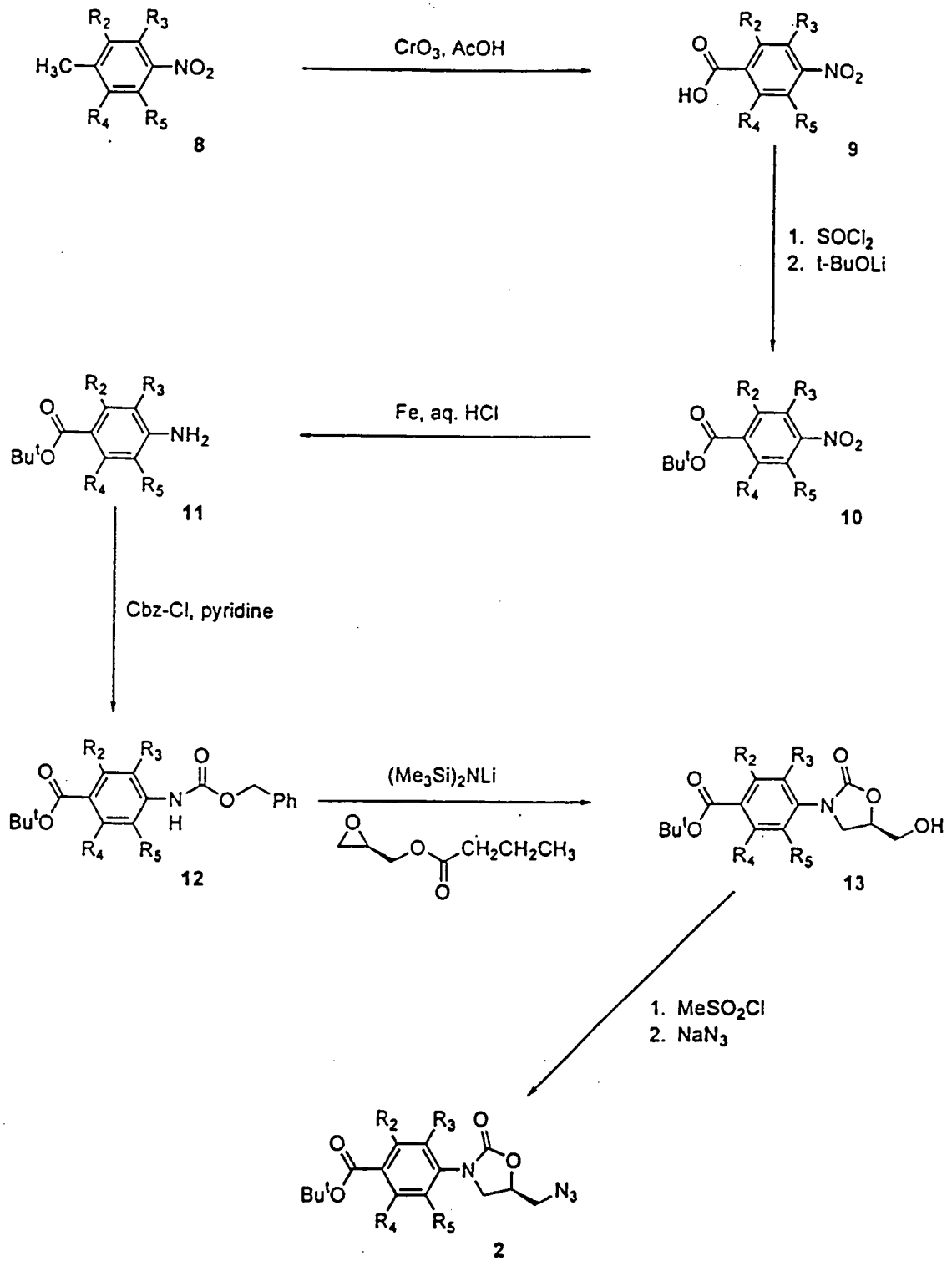


FIGURE 3

4 / 50

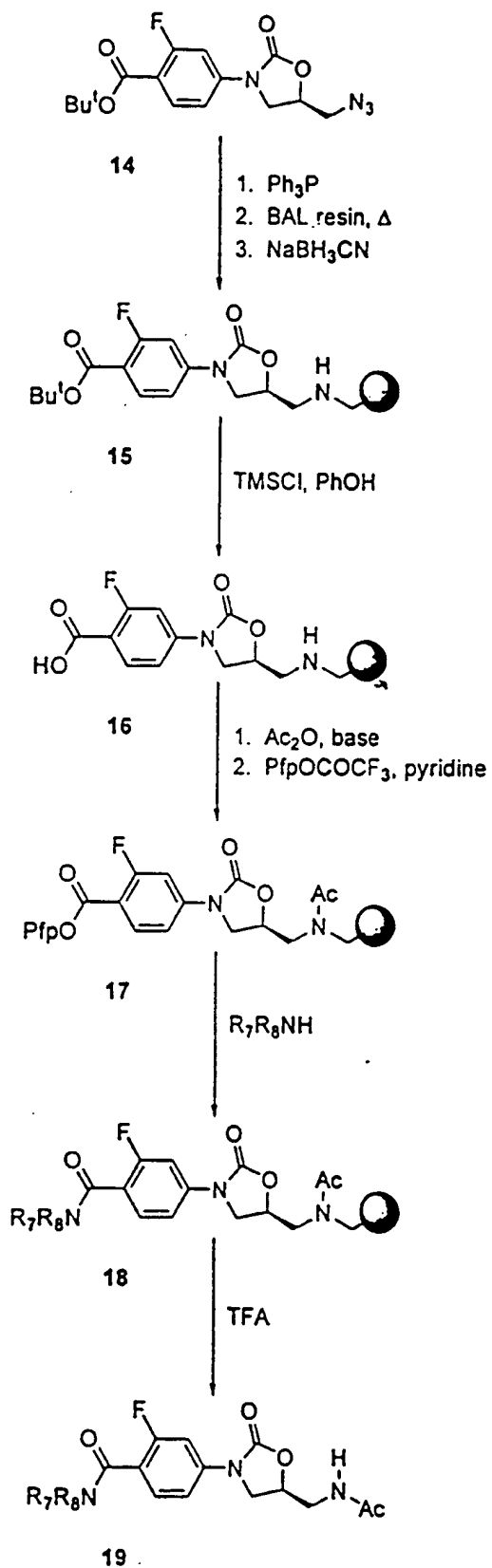


FIGURE 4

5 / 50

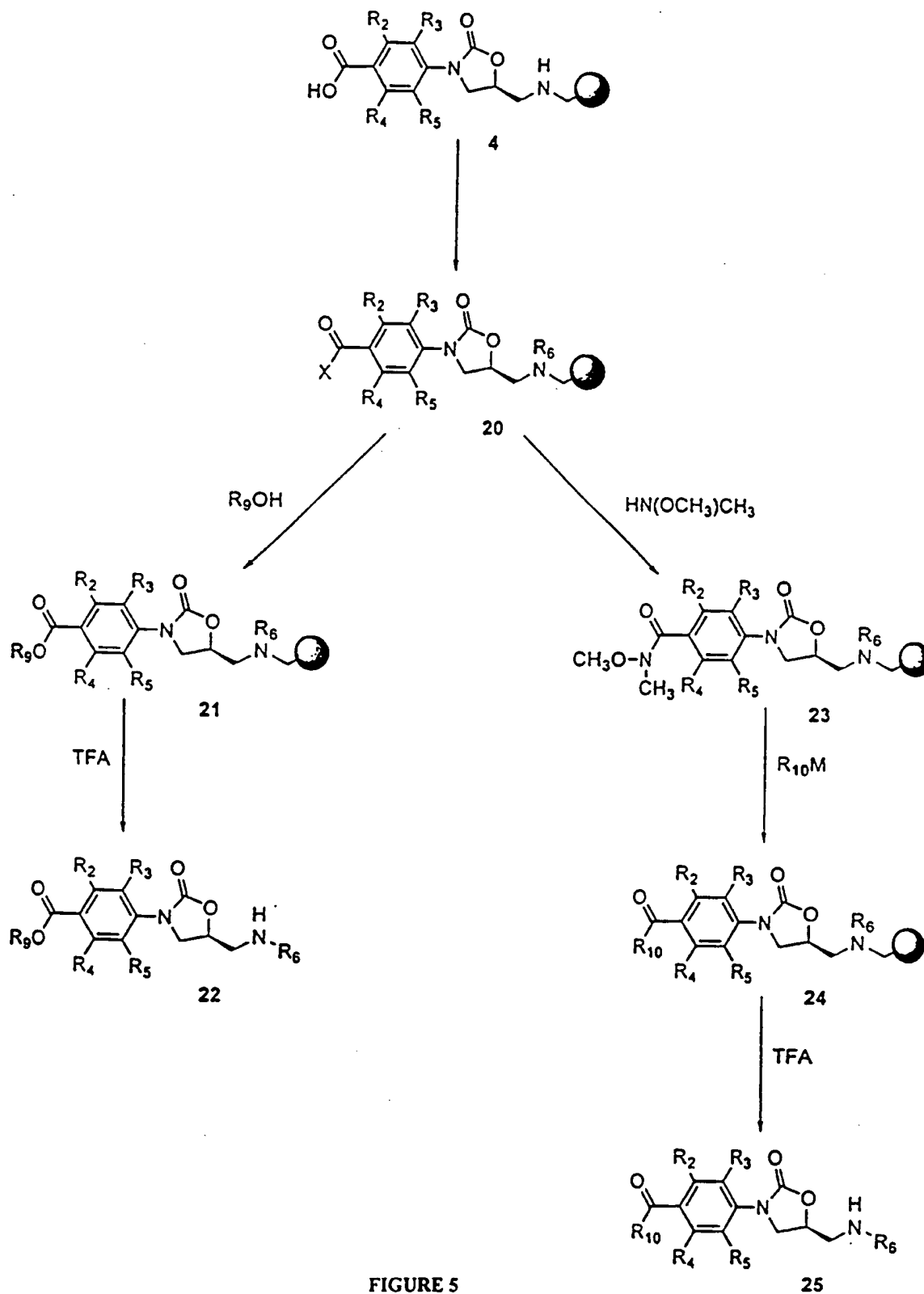


FIGURE 5

6 / 50

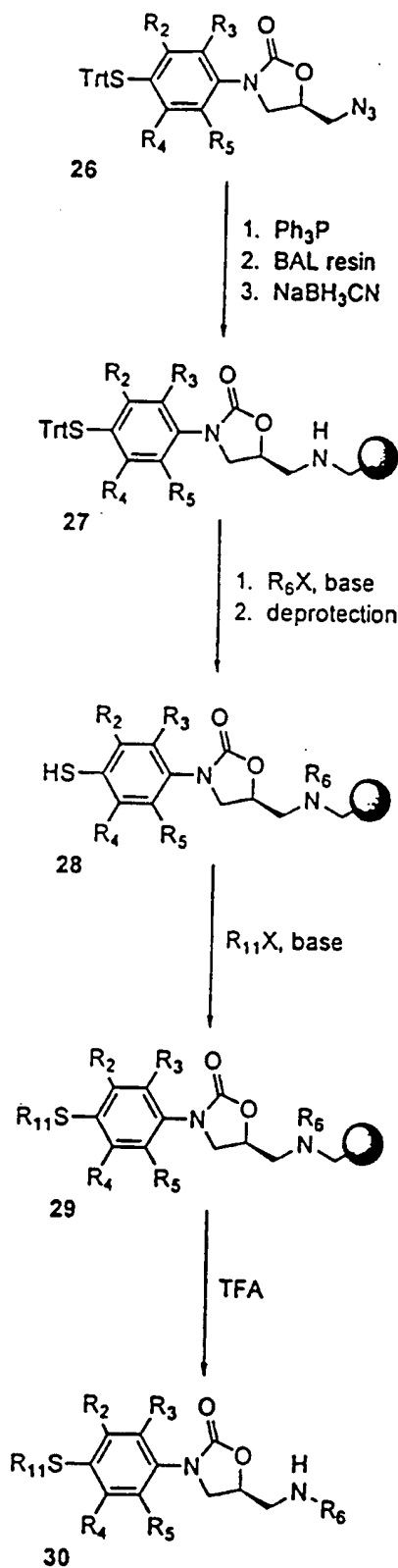


FIGURE 6

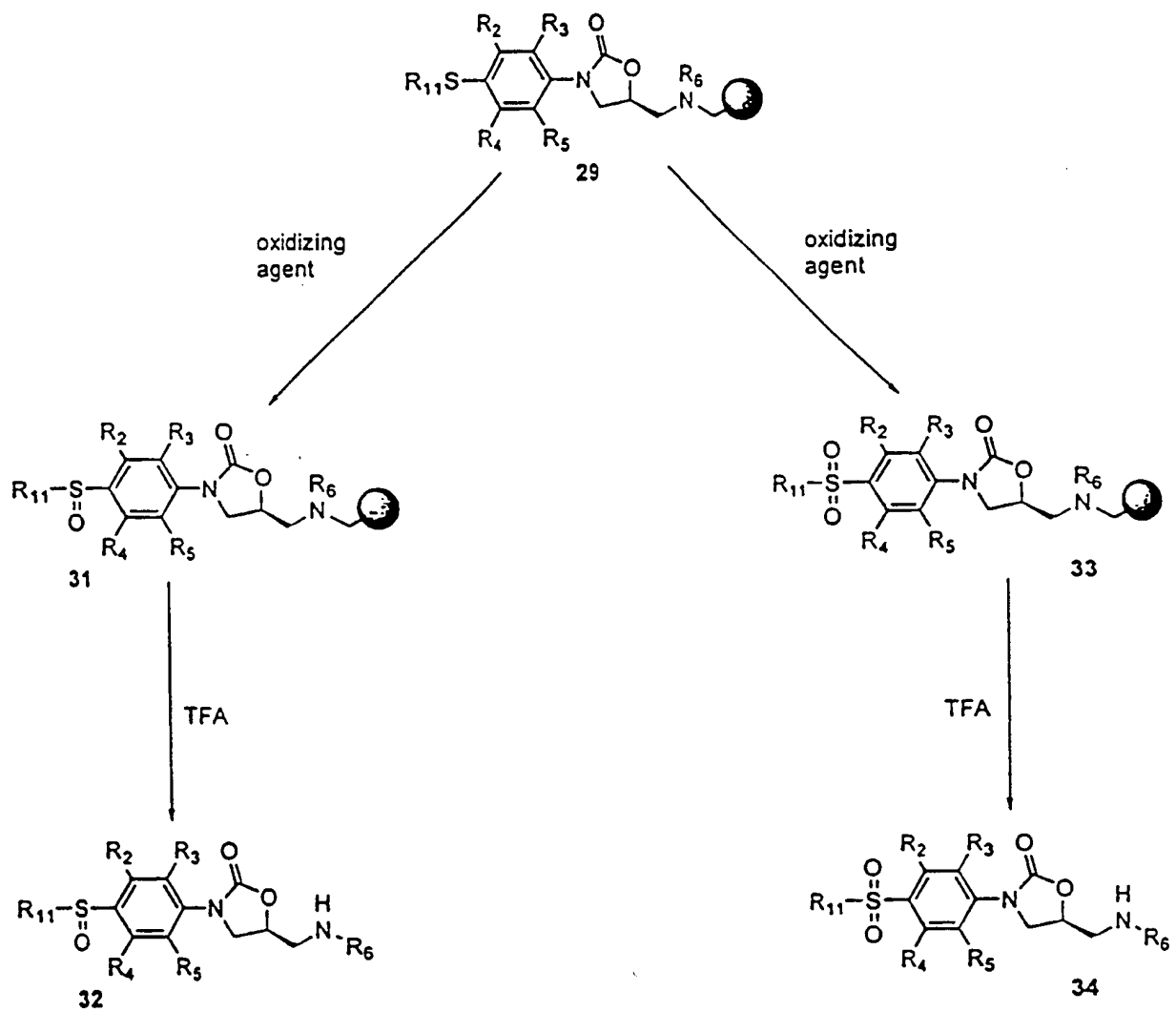


FIGURE 7

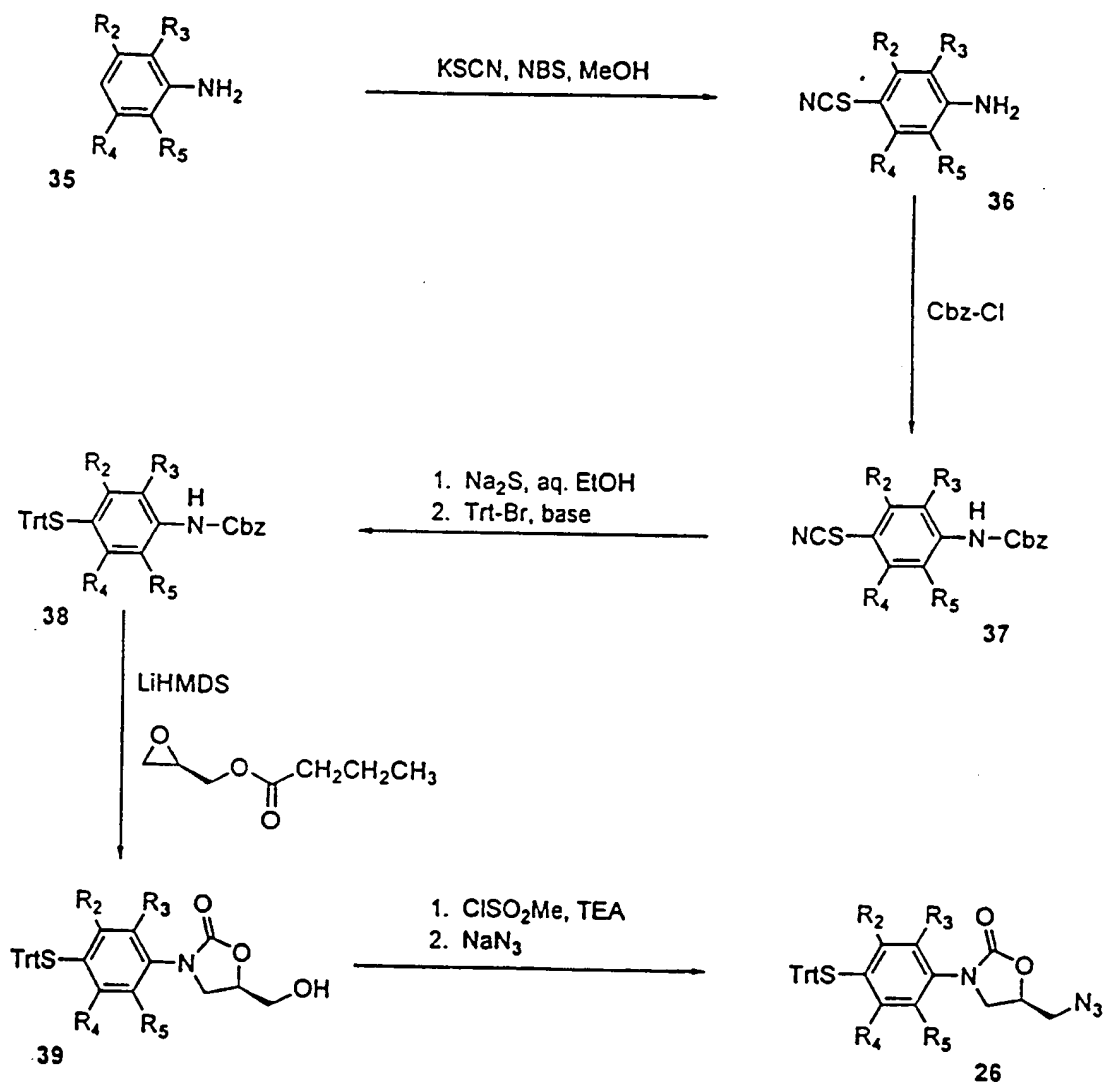
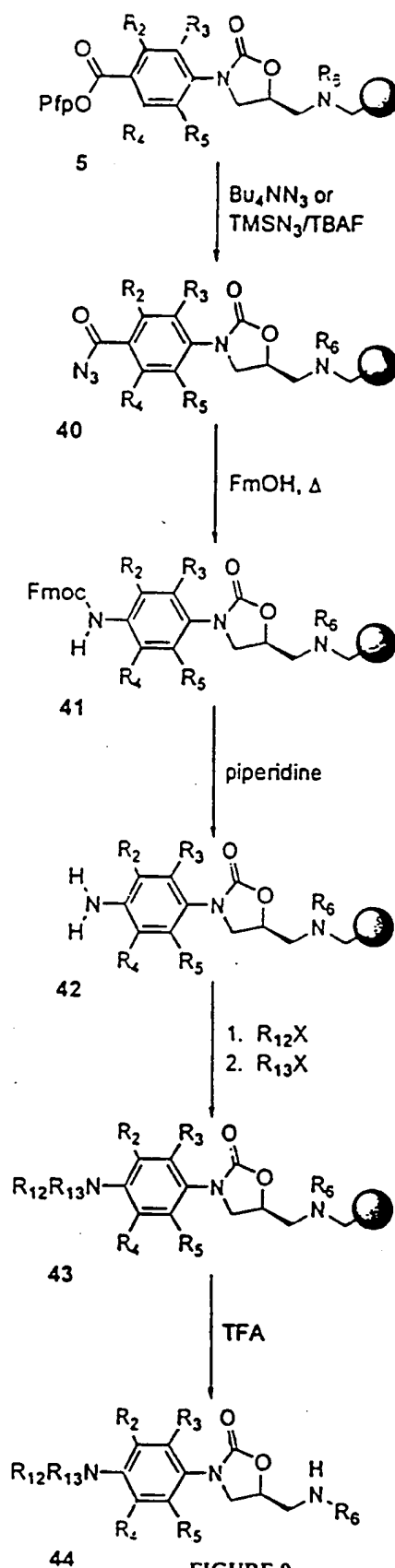


FIGURE 8

9 / 50



10 / 50

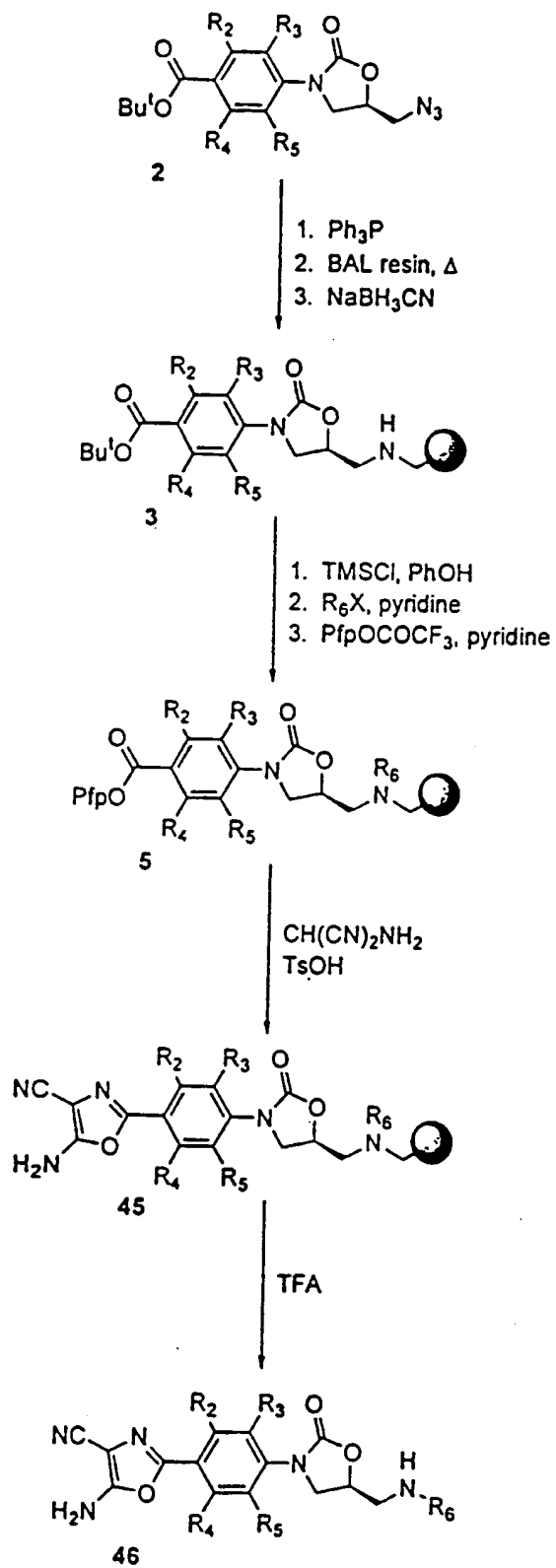


FIGURE 10

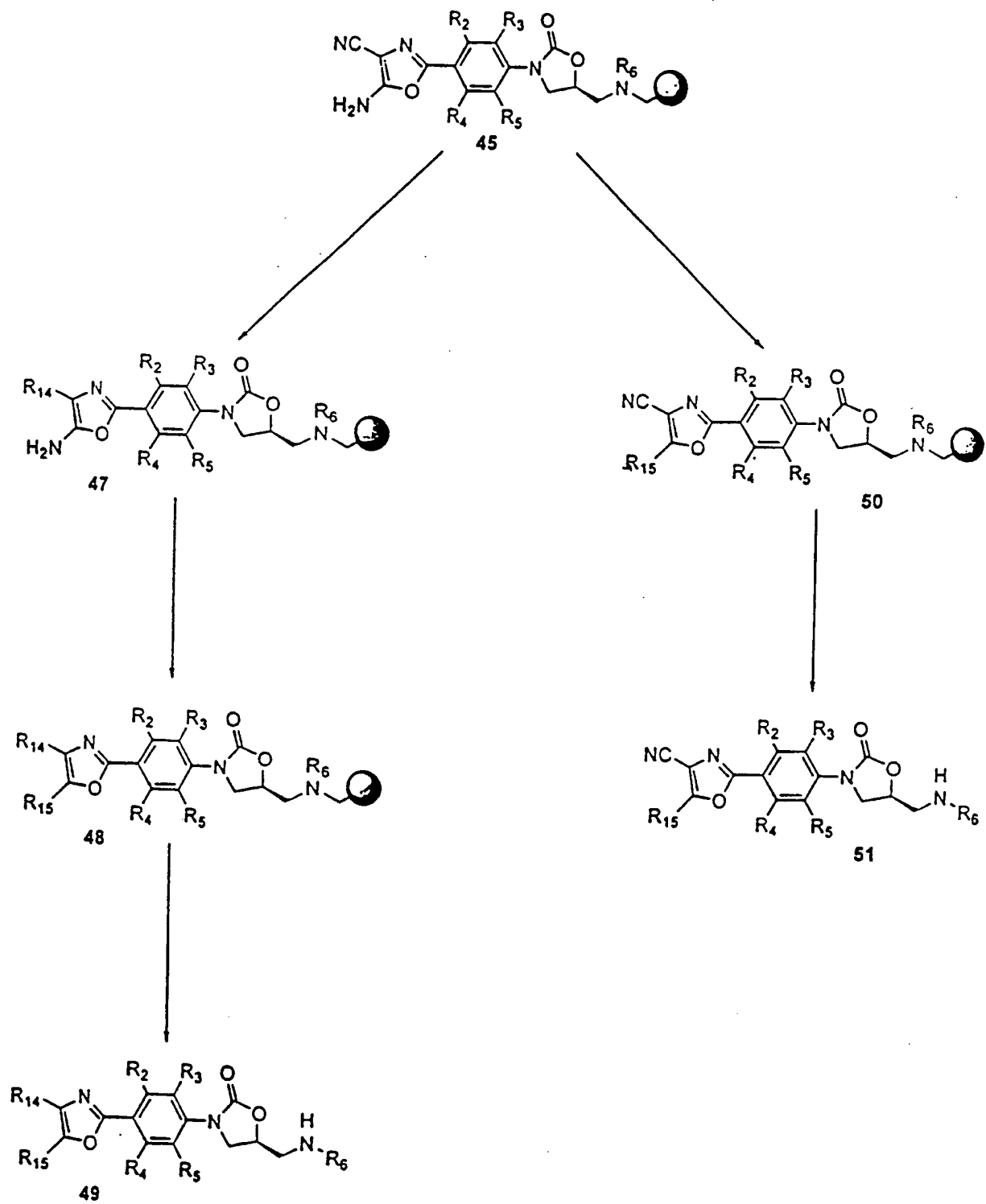


FIGURE 11

12 / 50

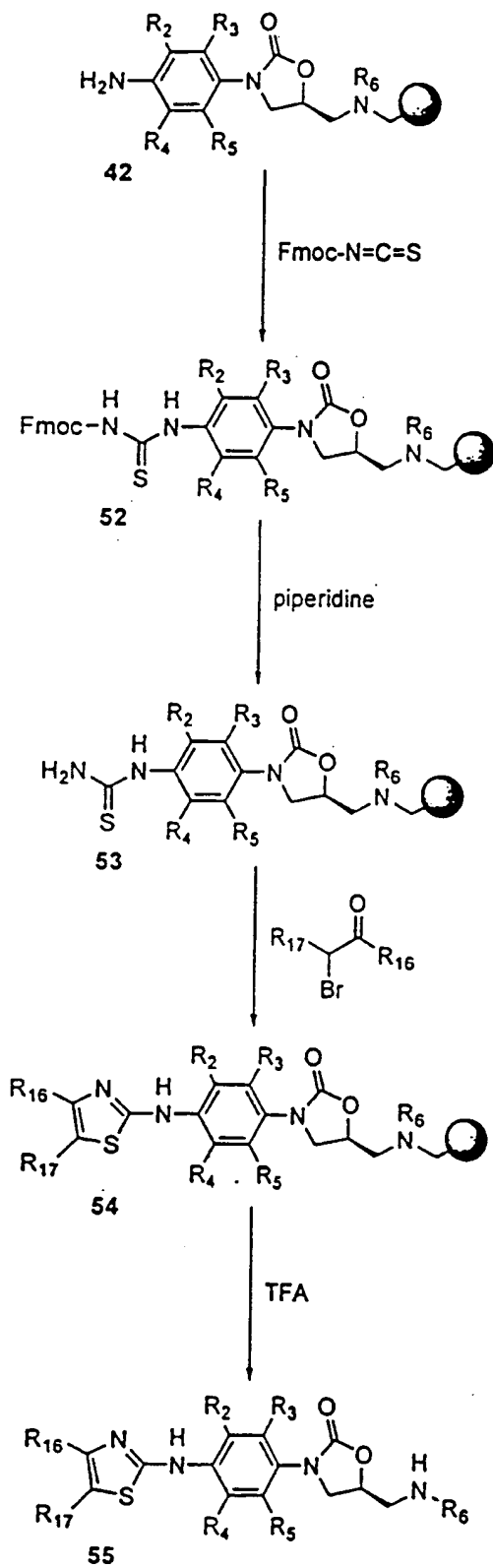


FIGURE 12

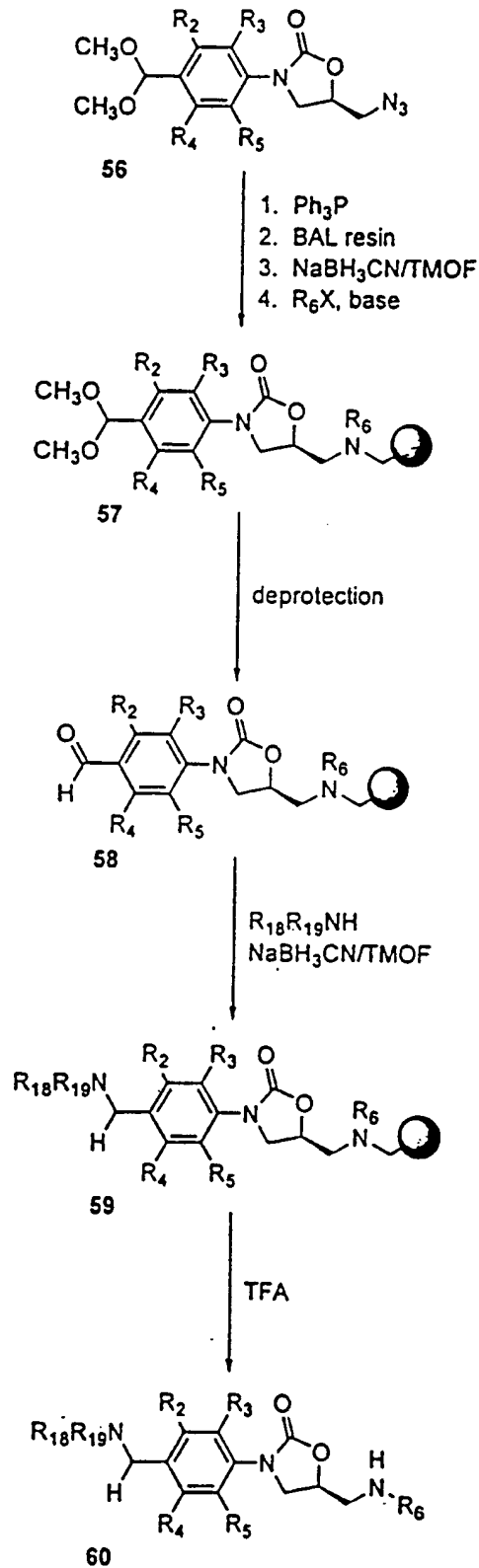


FIGURE 13

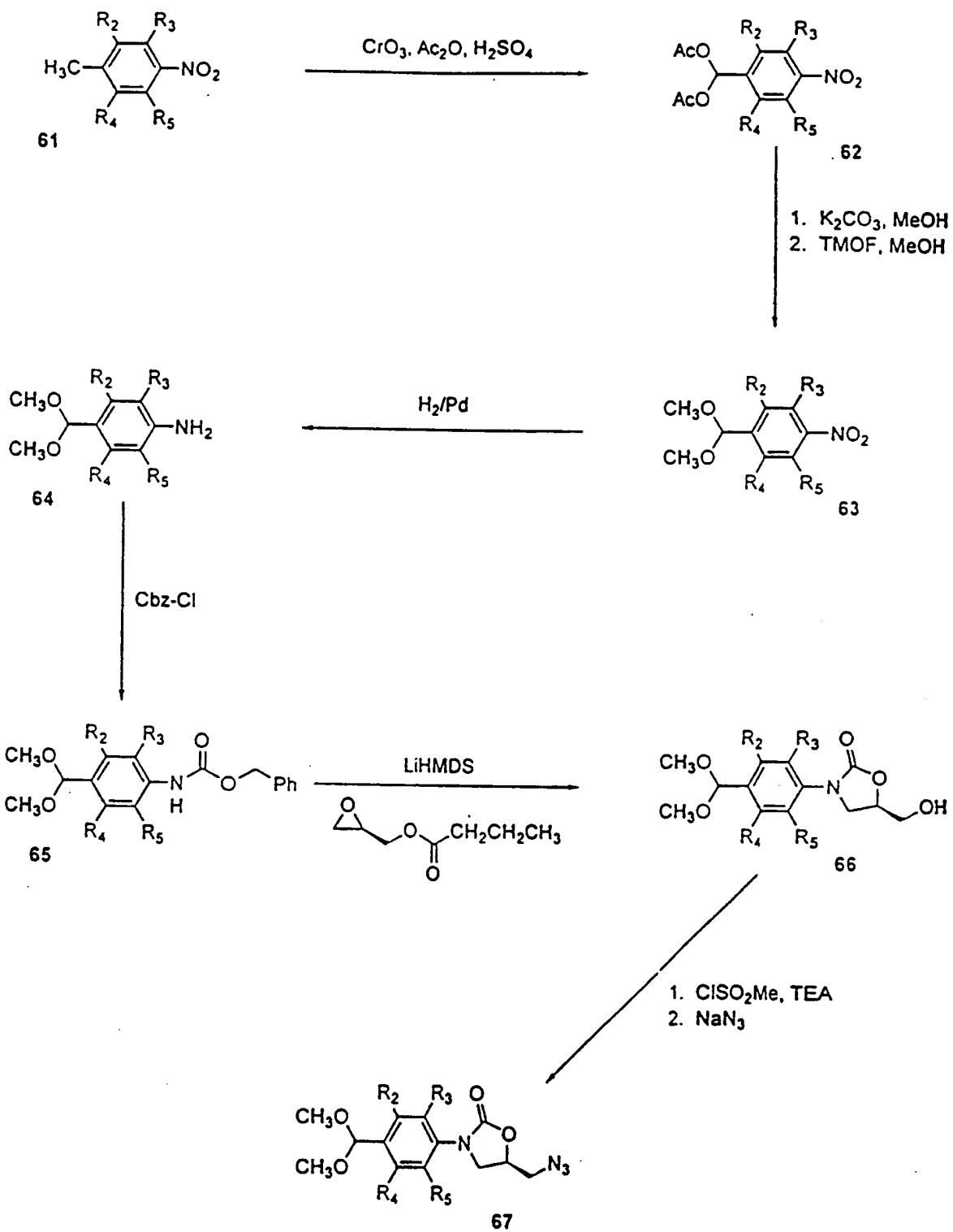


FIGURE 14

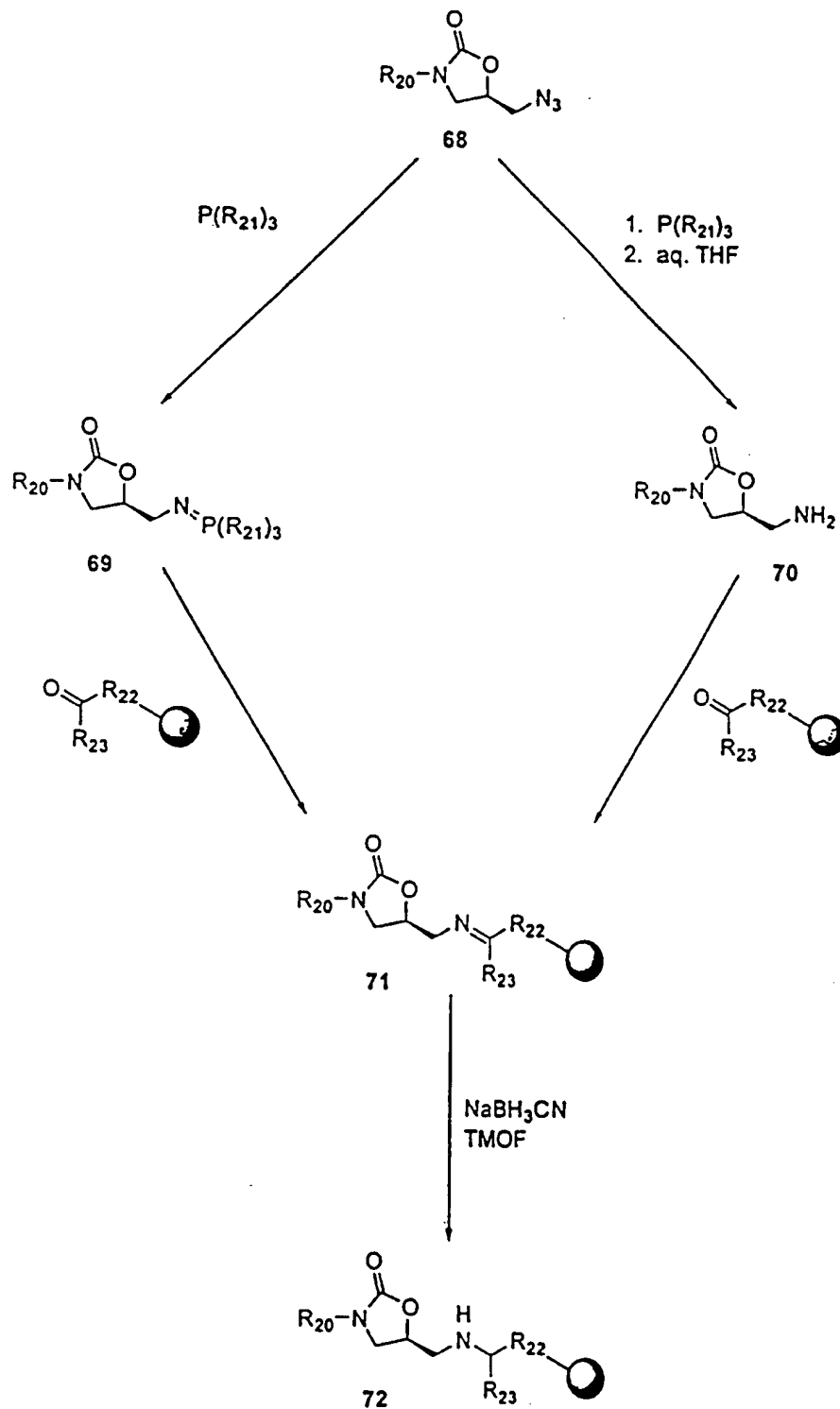


FIGURE 15

16 / 50

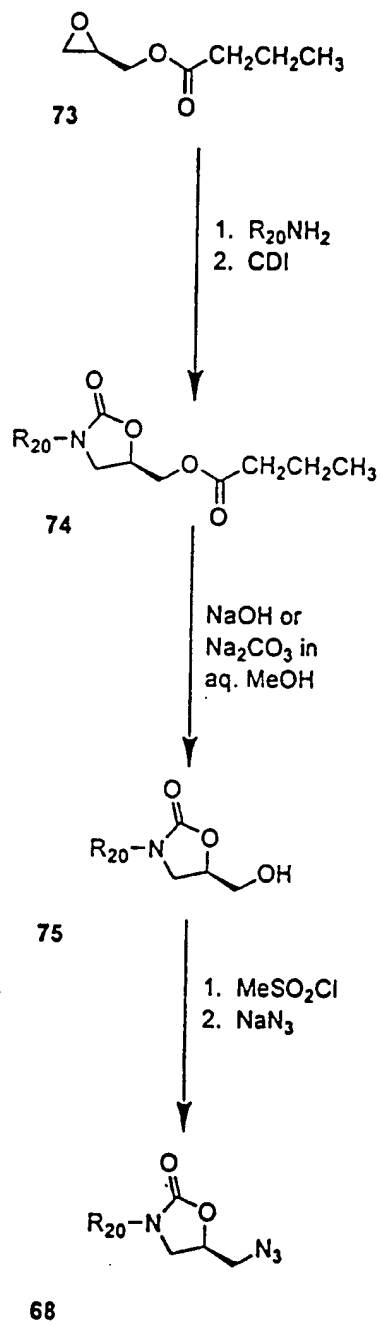


FIGURE 16

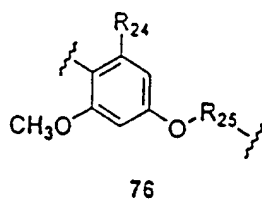


FIGURE 17

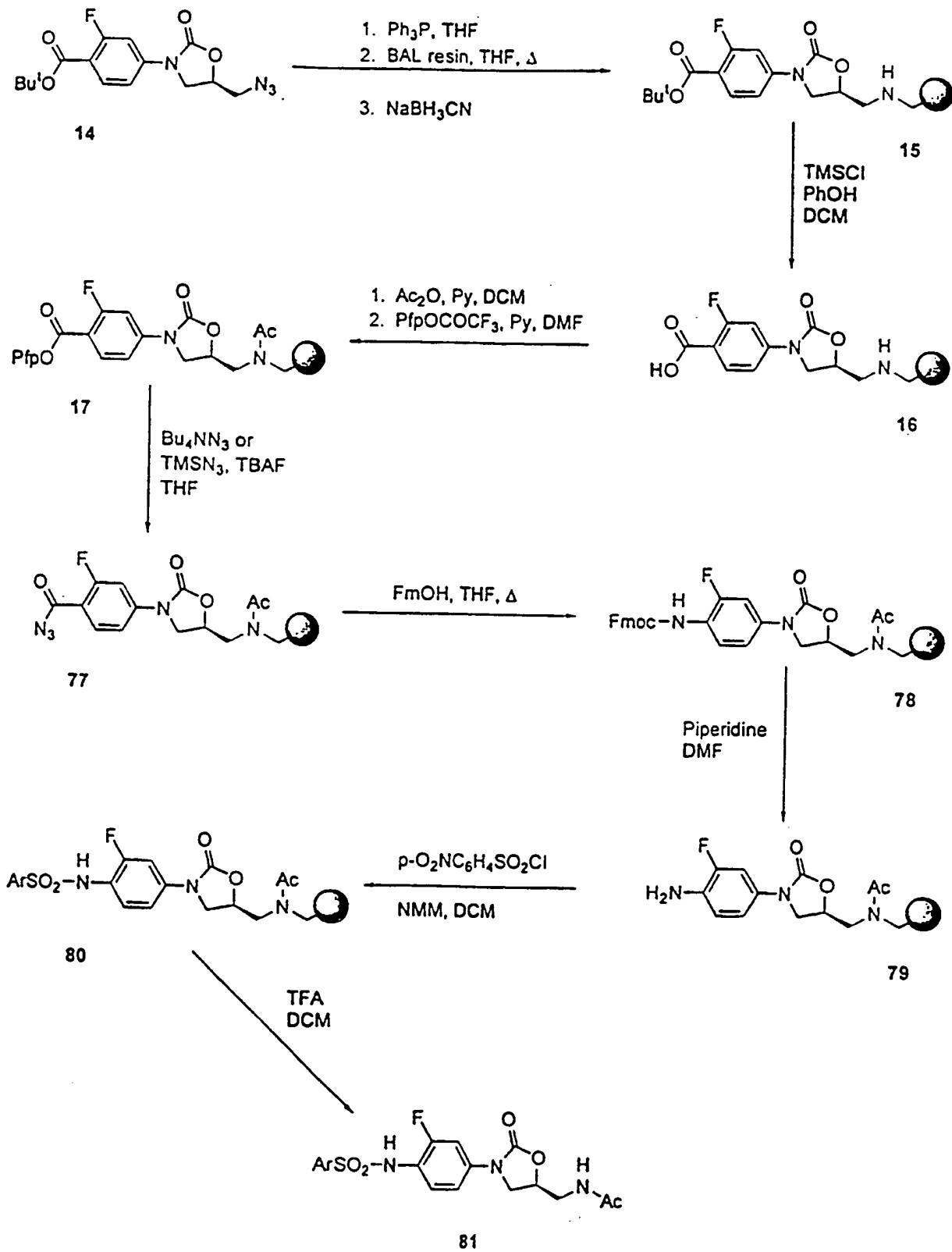


FIGURE 18

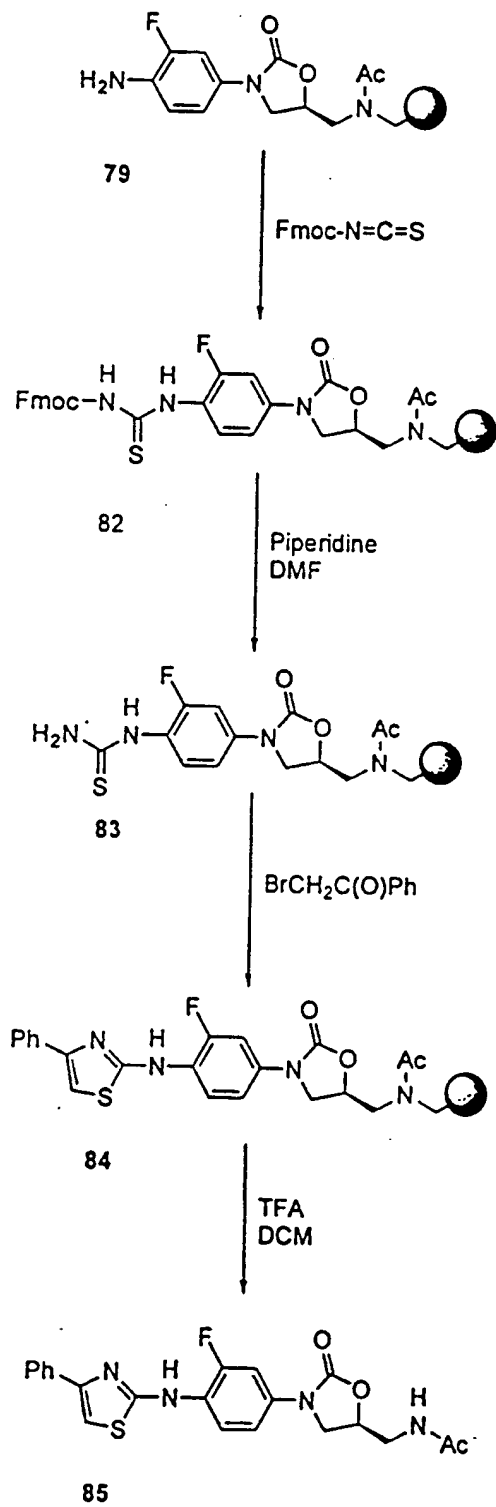


FIGURE 19

20 / 50

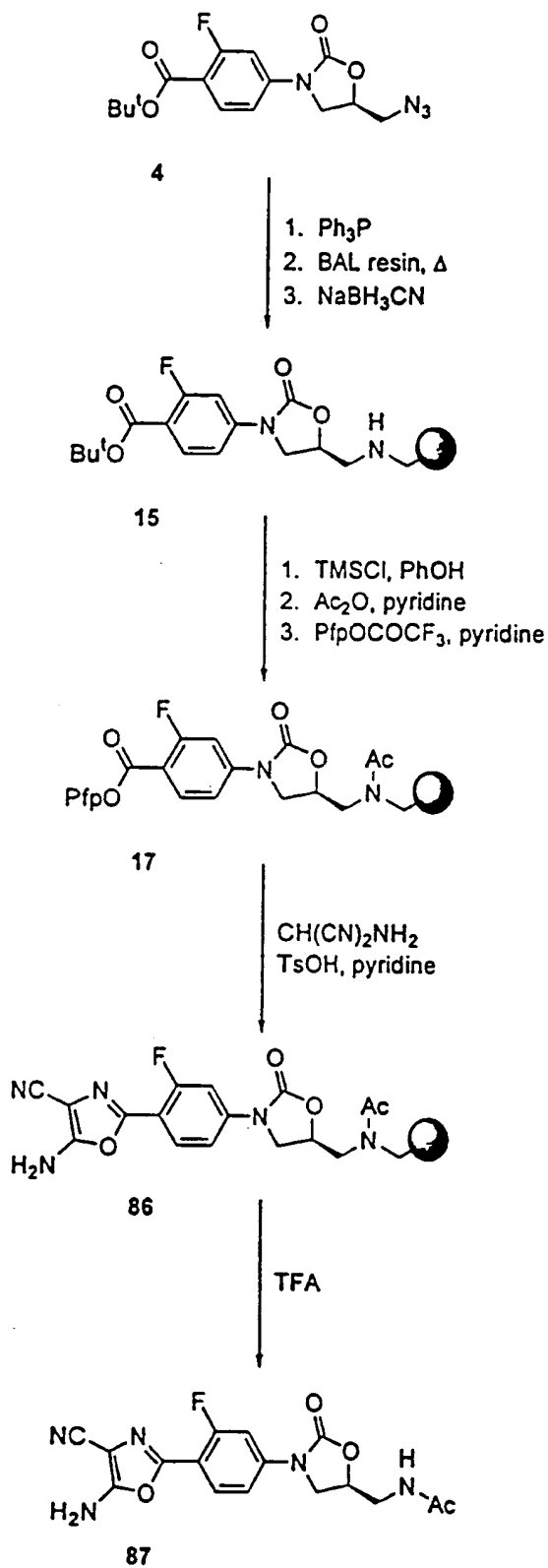


FIGURE 20

21 / 50

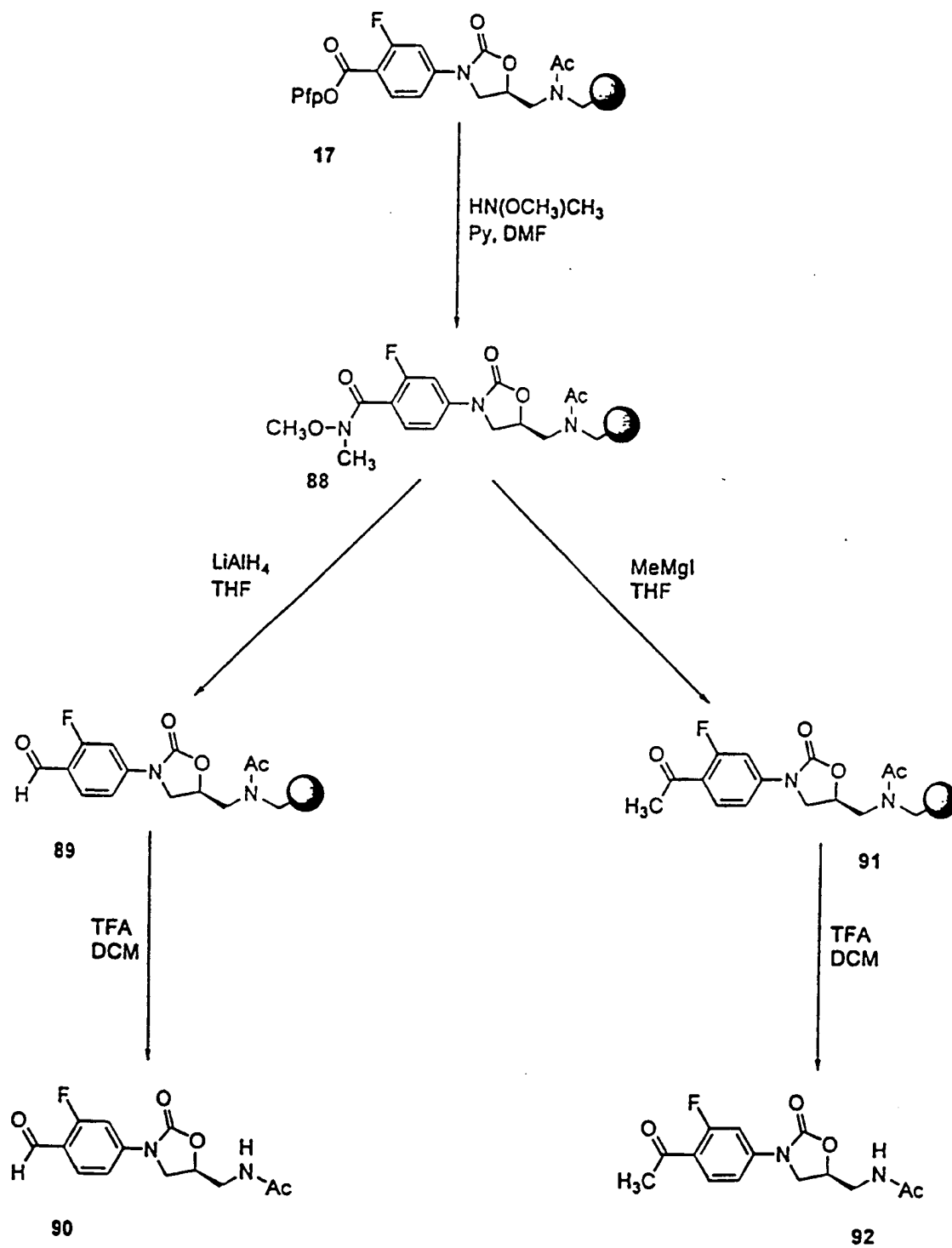


FIGURE 21

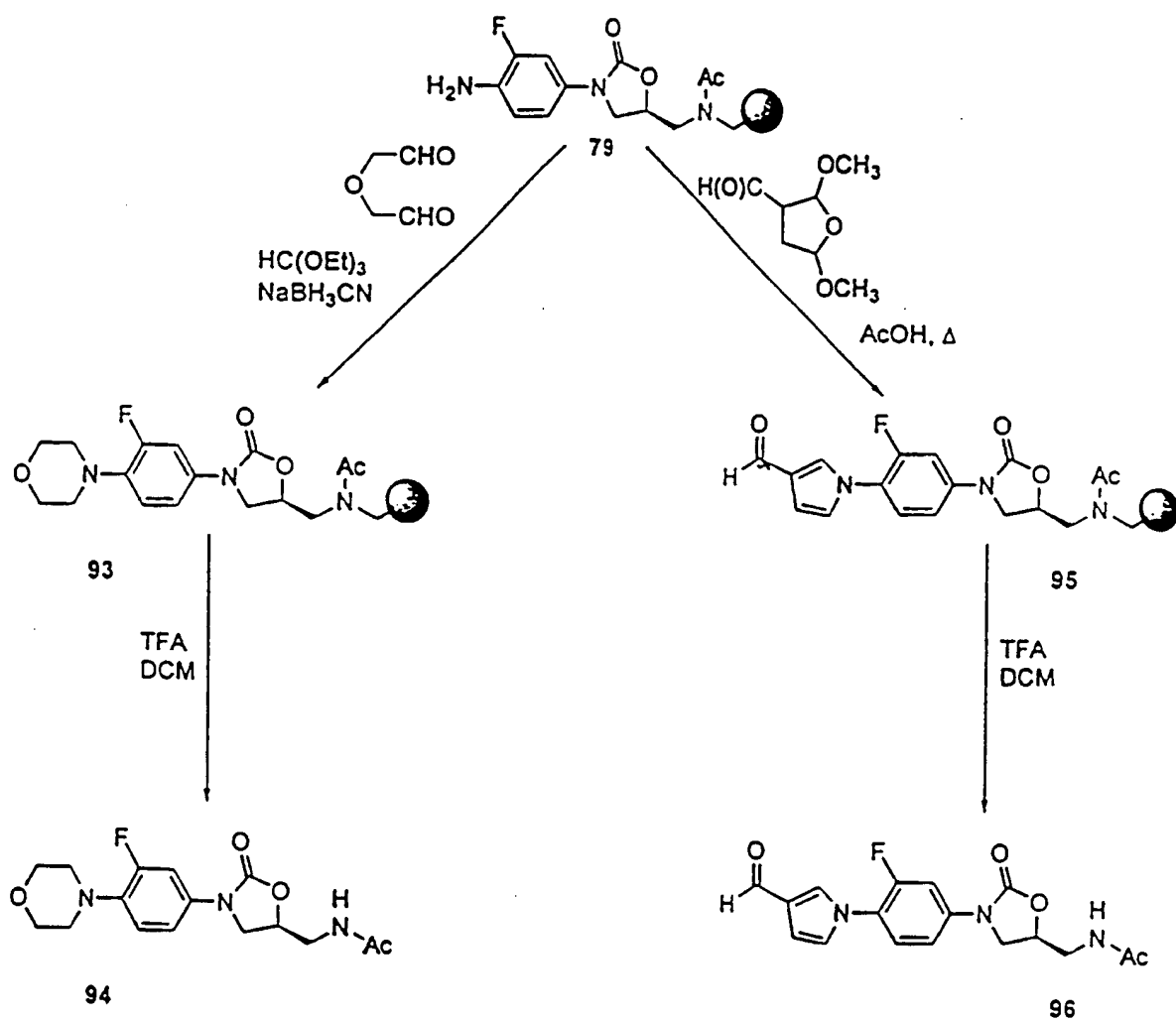


FIGURE 22

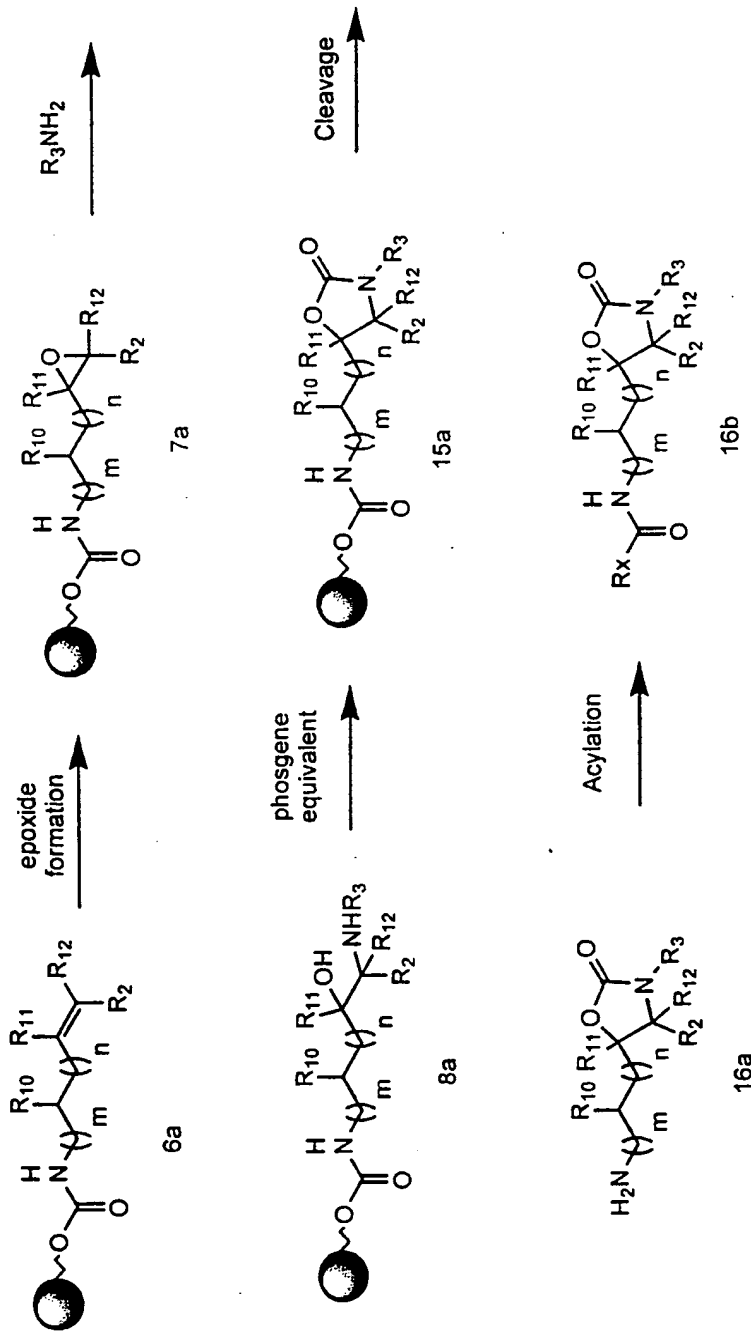


FIGURE 23

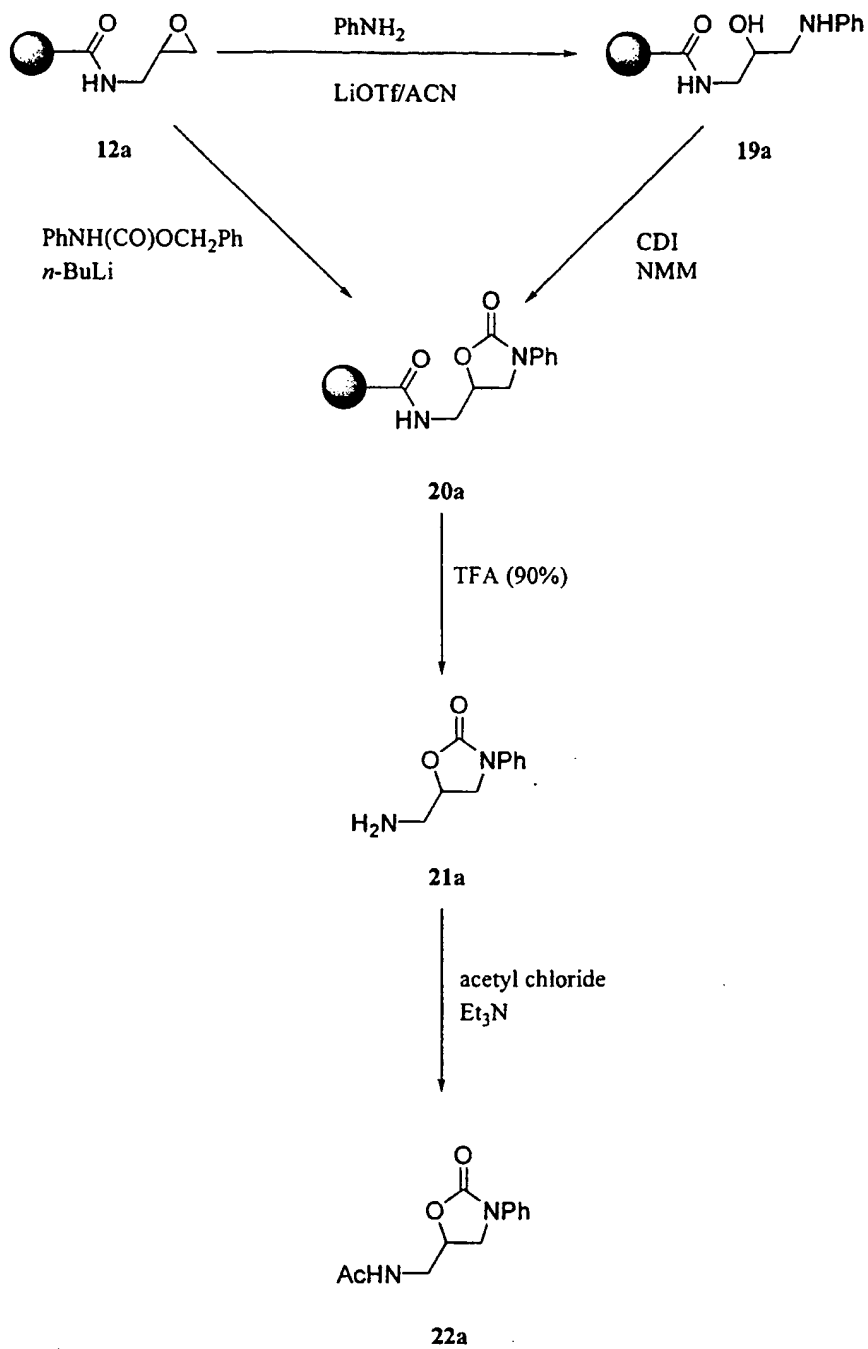


FIGURE 24

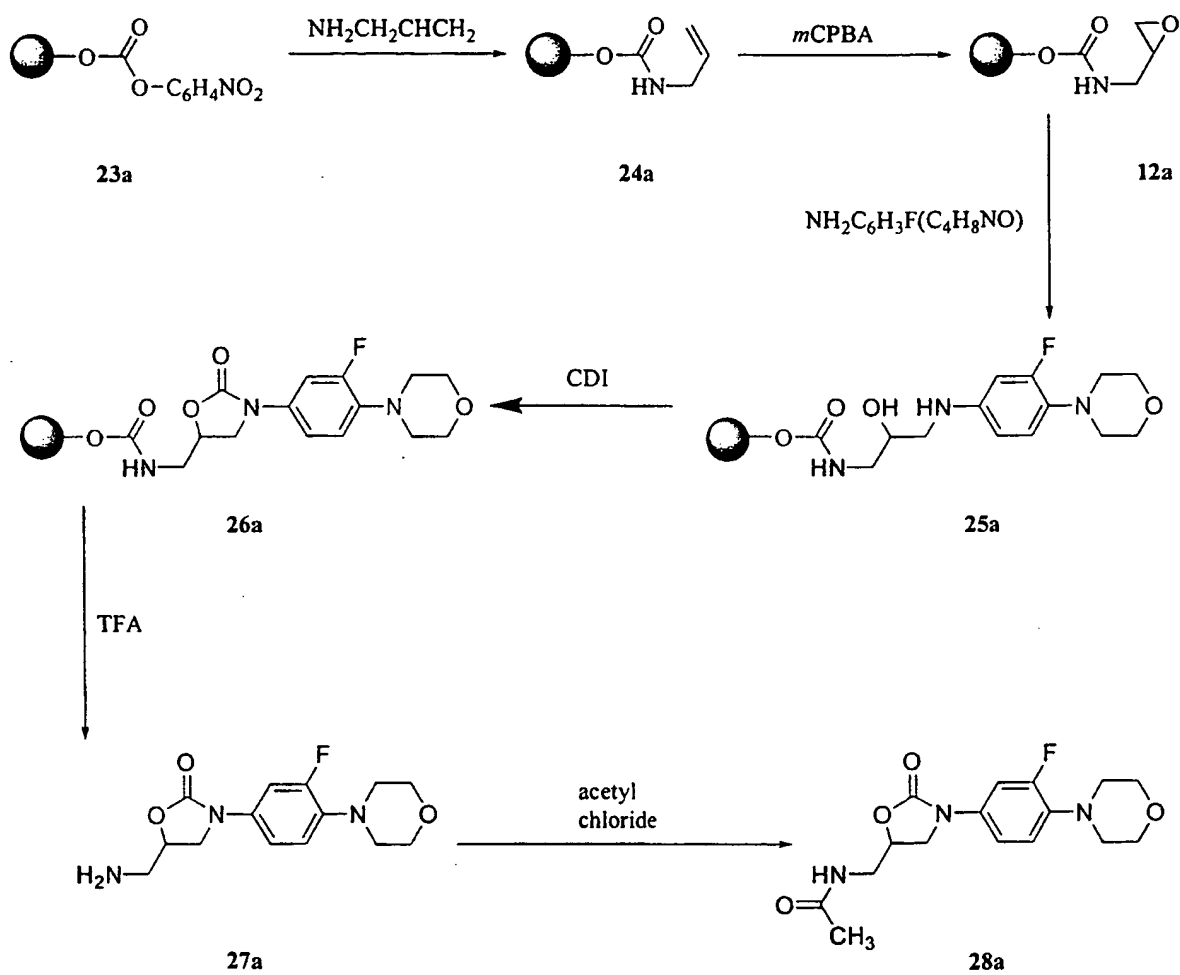


FIGURE 25

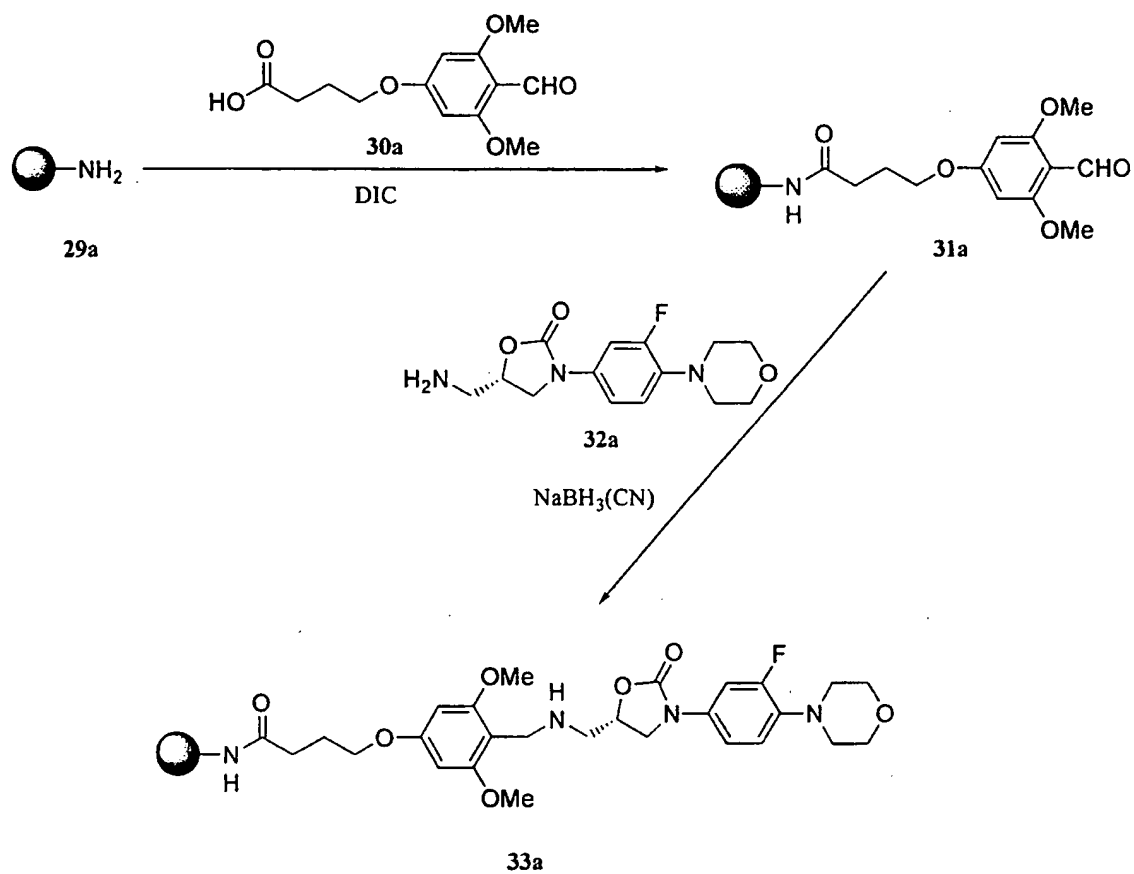


FIGURE 26

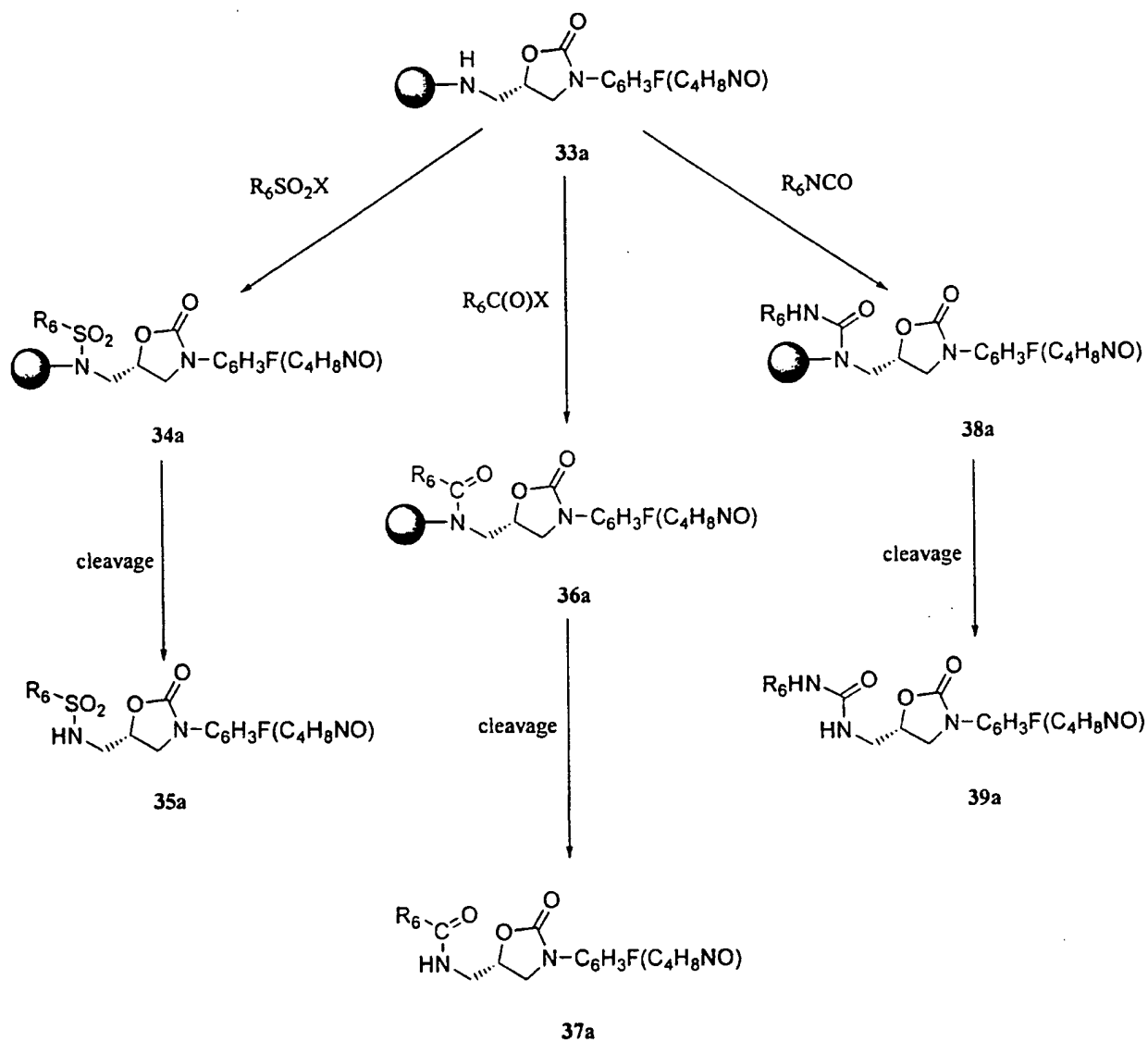


FIGURE 27

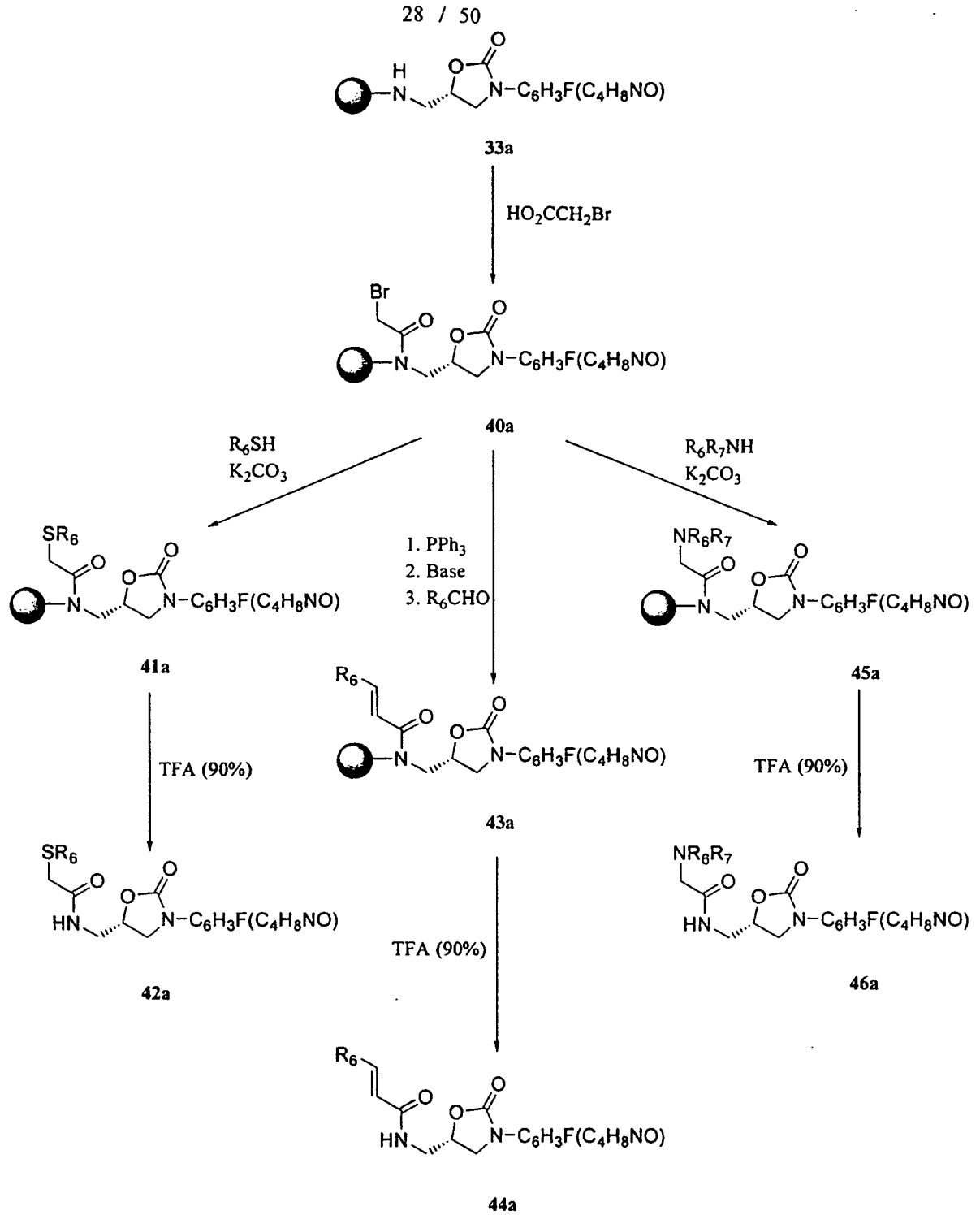


FIGURE 28

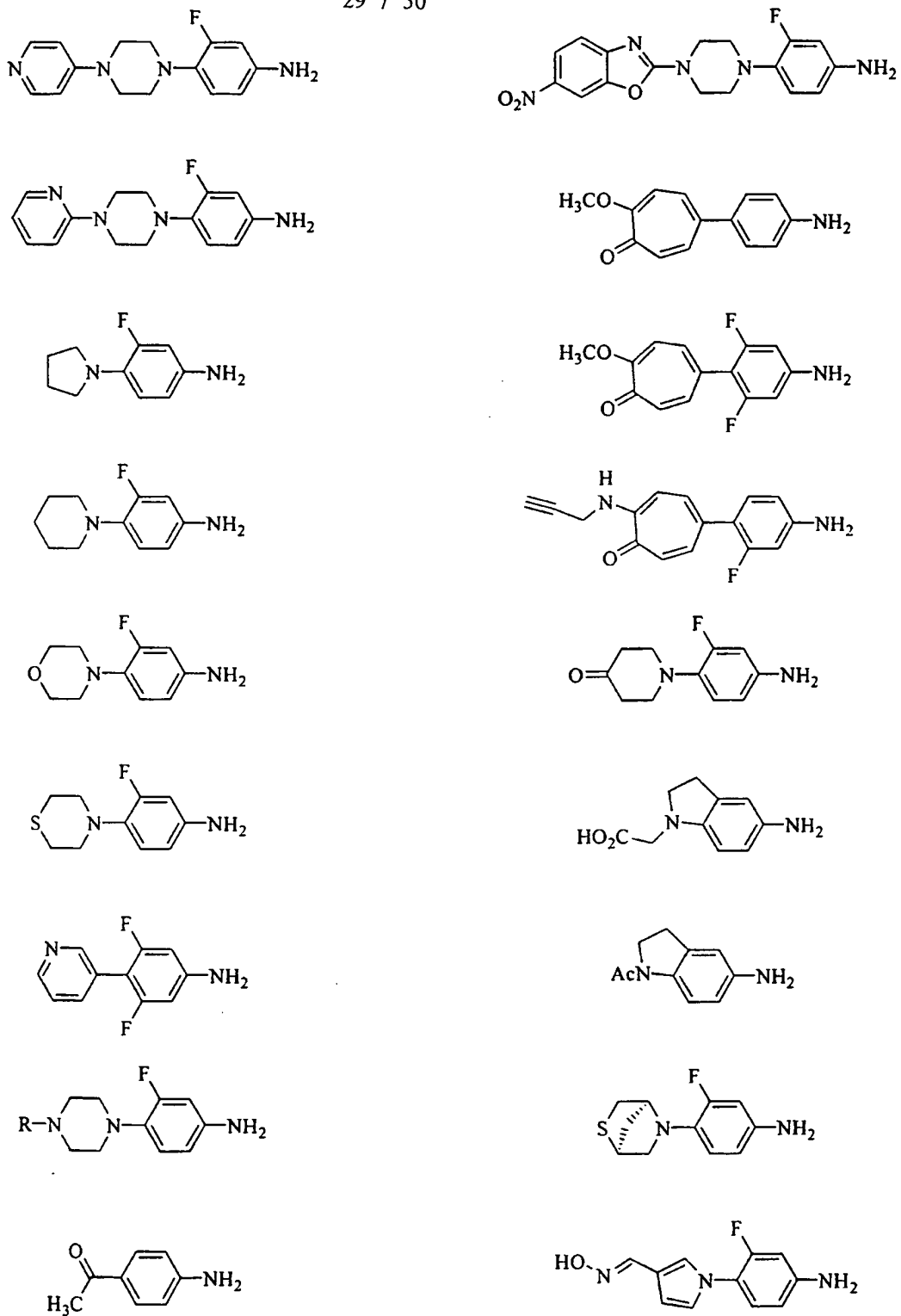


FIGURE 29

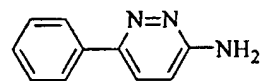
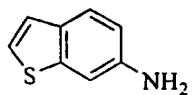
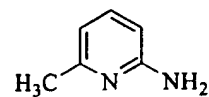
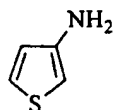
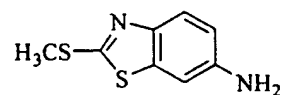
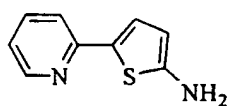
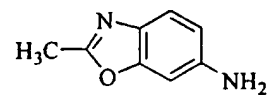
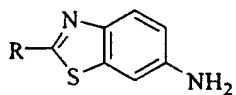
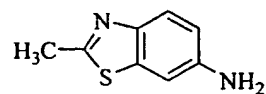
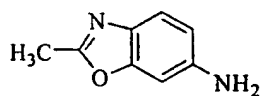
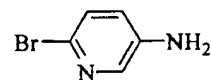
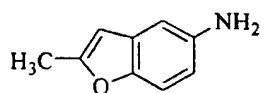
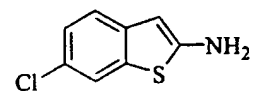
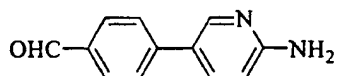
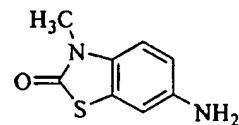
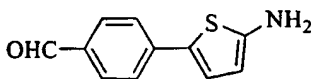
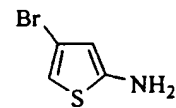
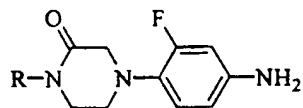


FIGURE 30

31/50

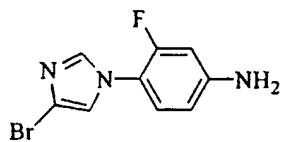
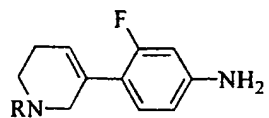
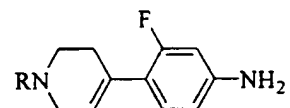
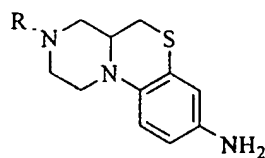
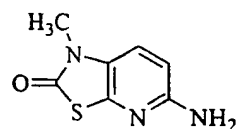
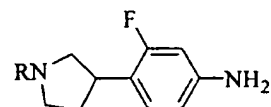
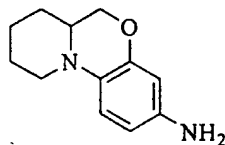
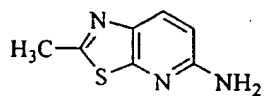
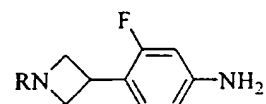
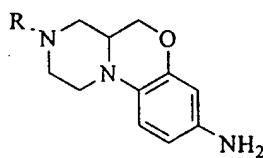
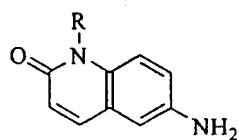
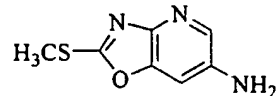
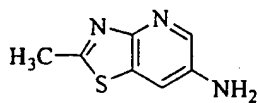
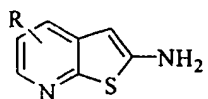
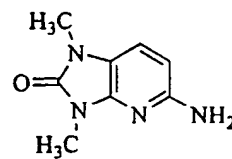
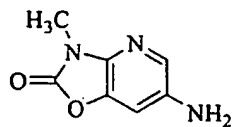
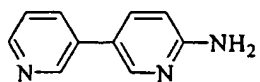


FIGURE 31

32 / 50

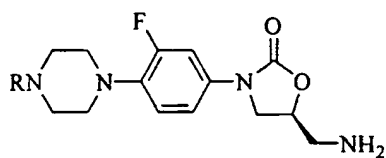
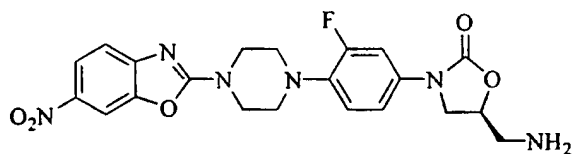
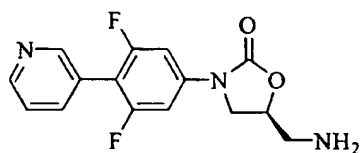
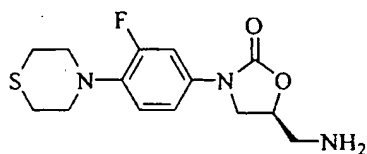
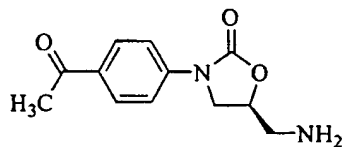
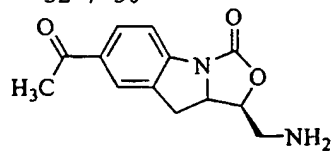


FIGURE 32

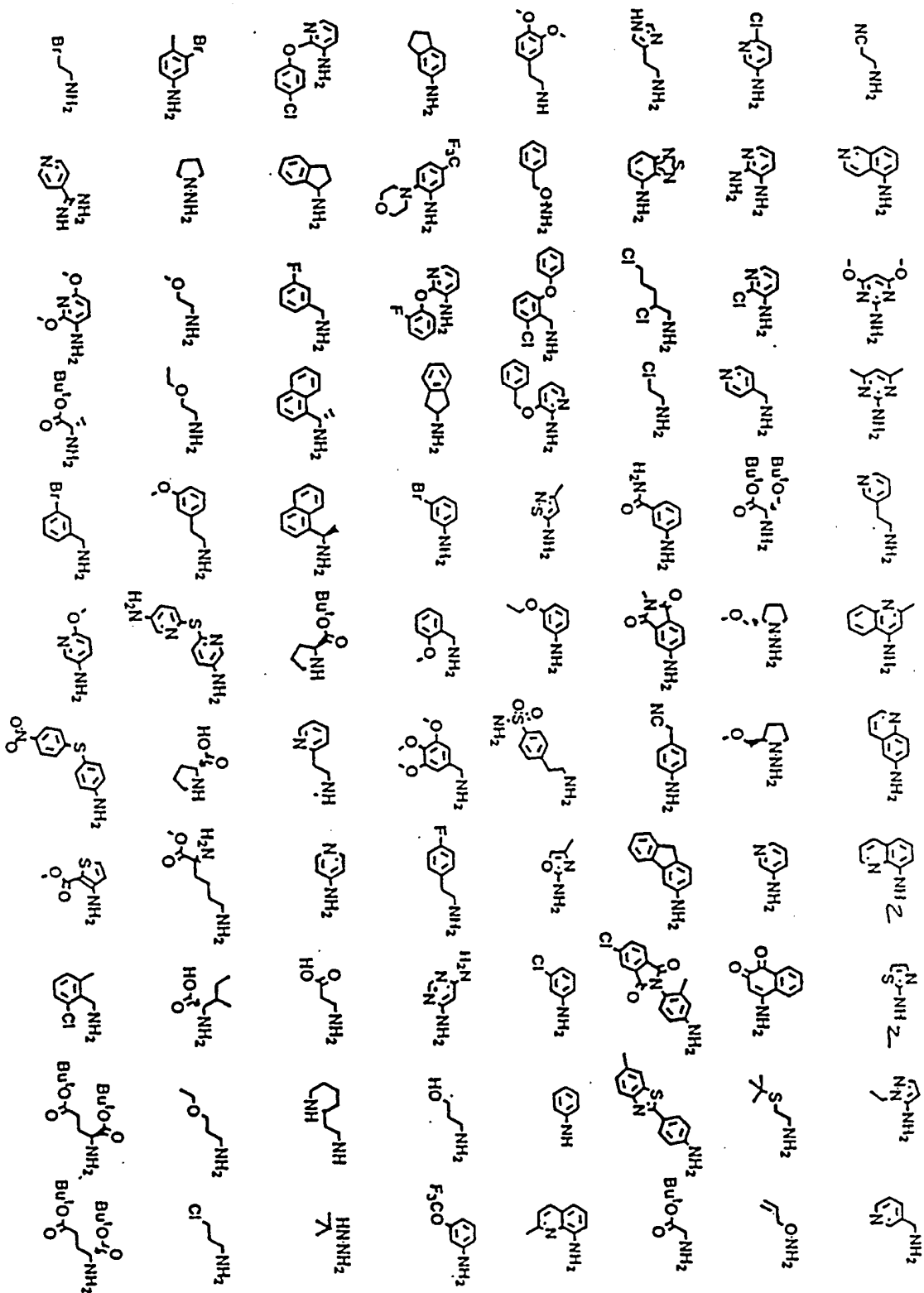


FIGURE 33

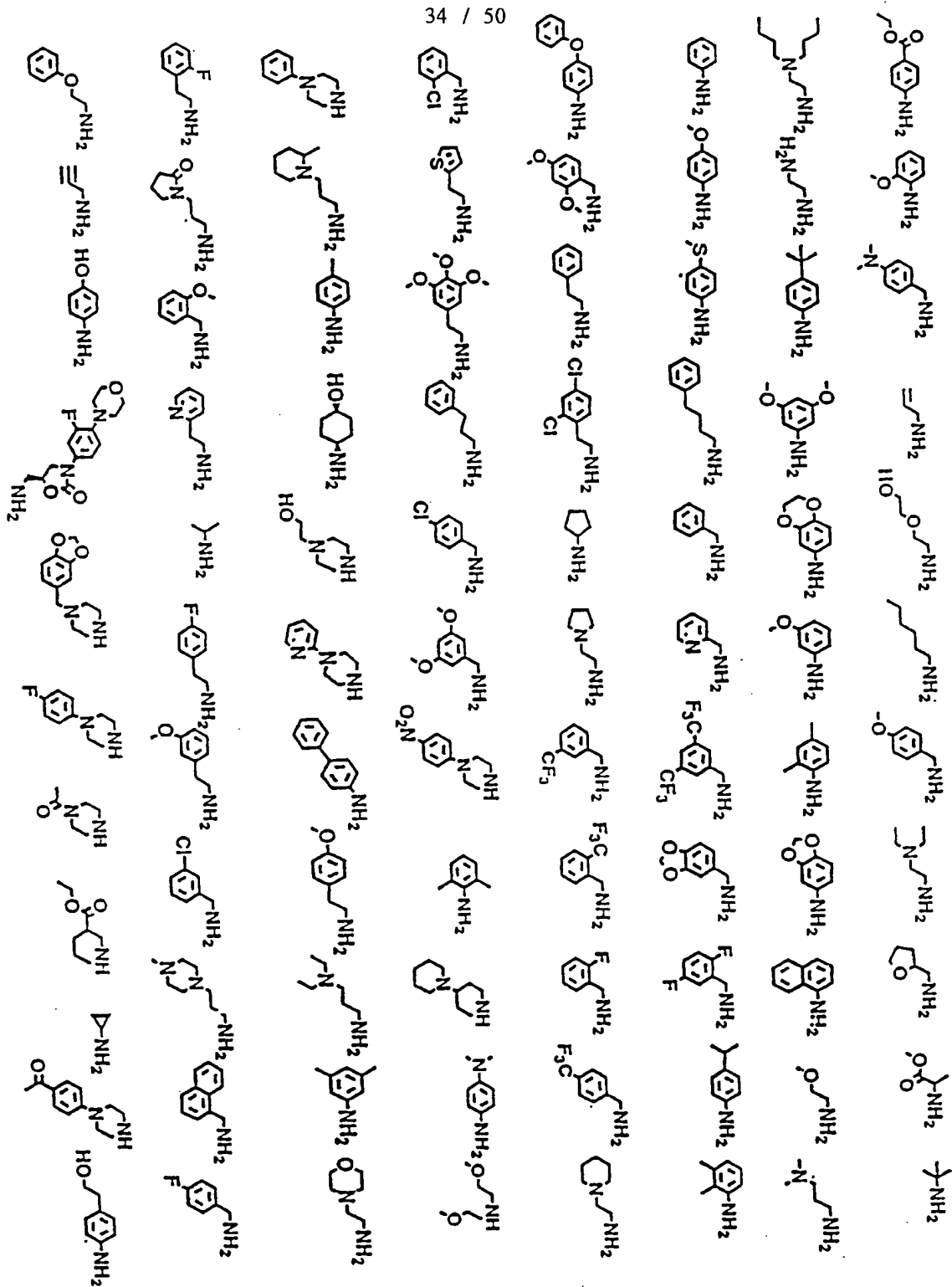


FIGURE 34

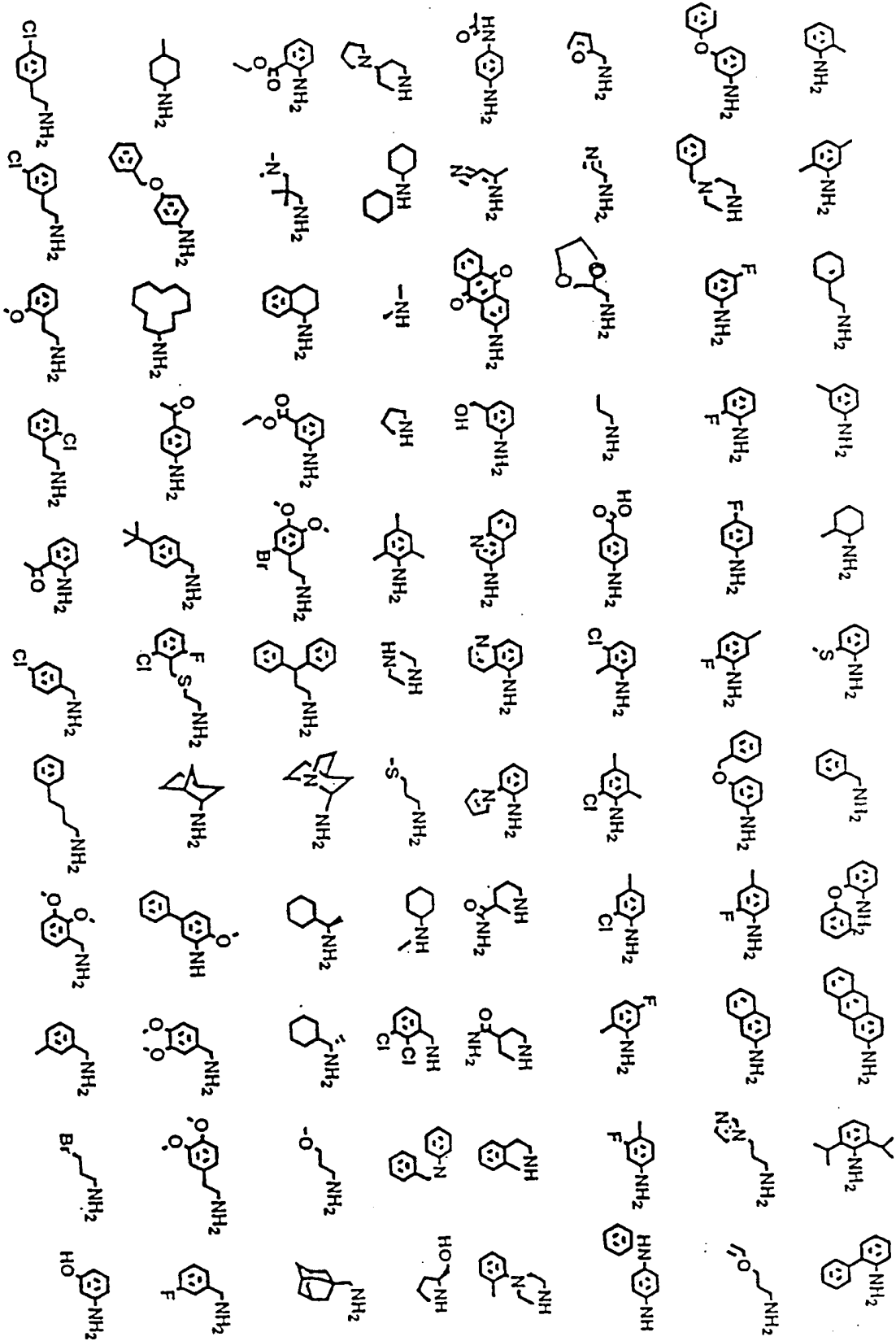


FIGURE 35

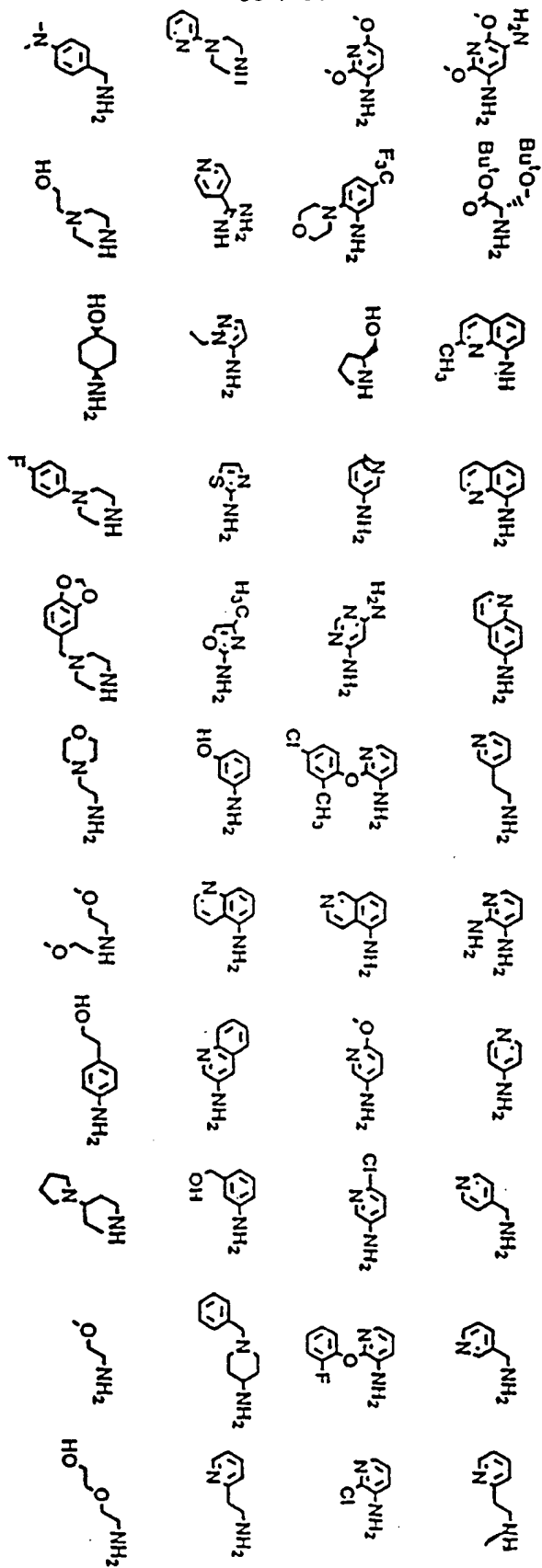


FIGURE 36

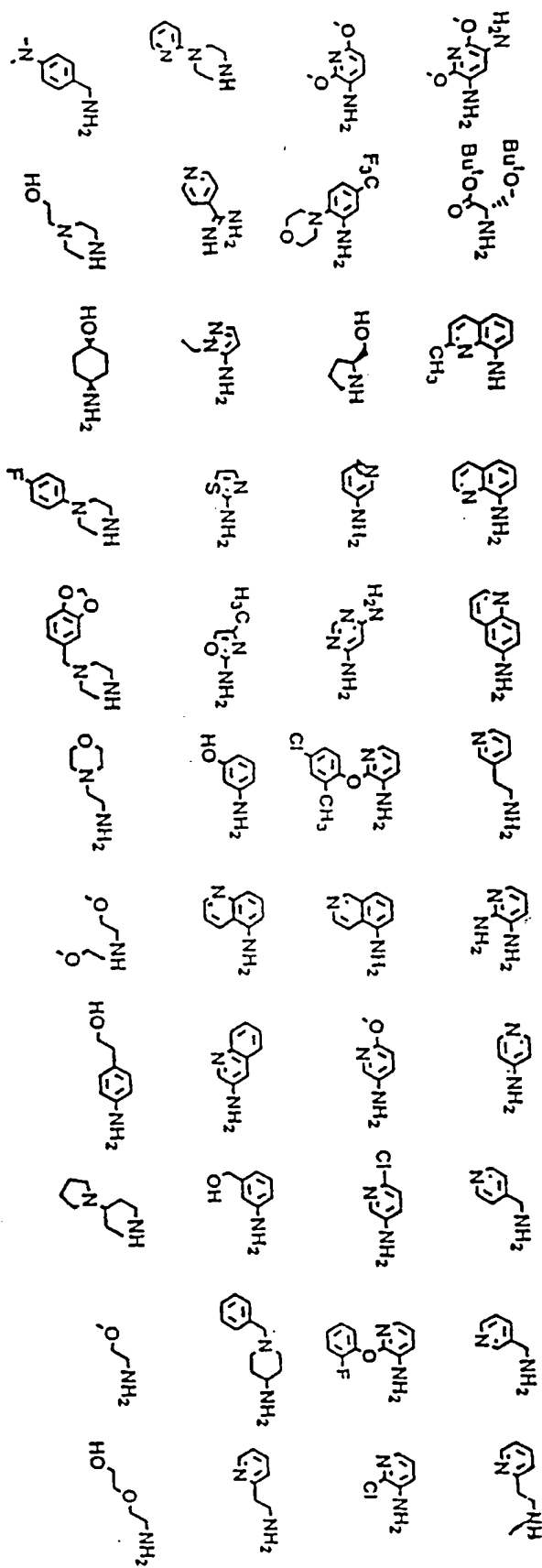


FIGURE 37

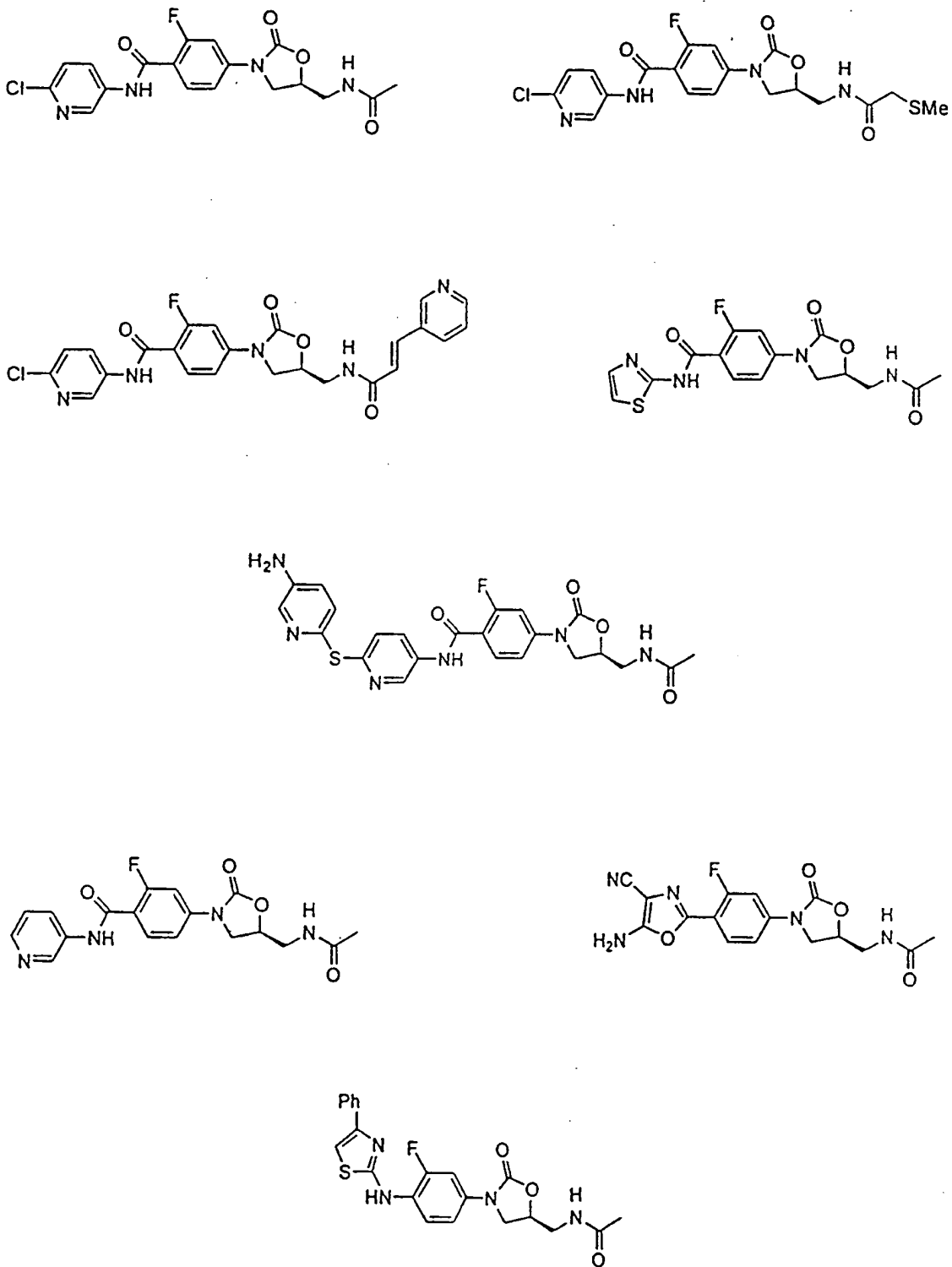


FIGURE 38

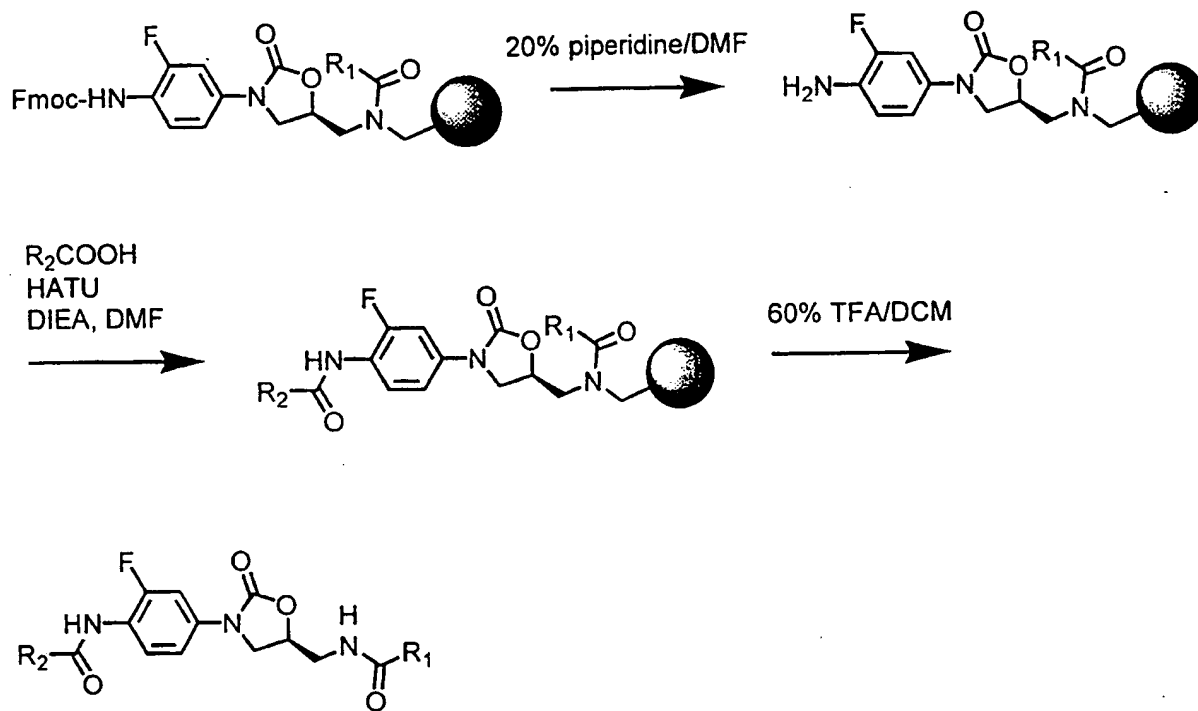


FIGURE 39

40 / 50

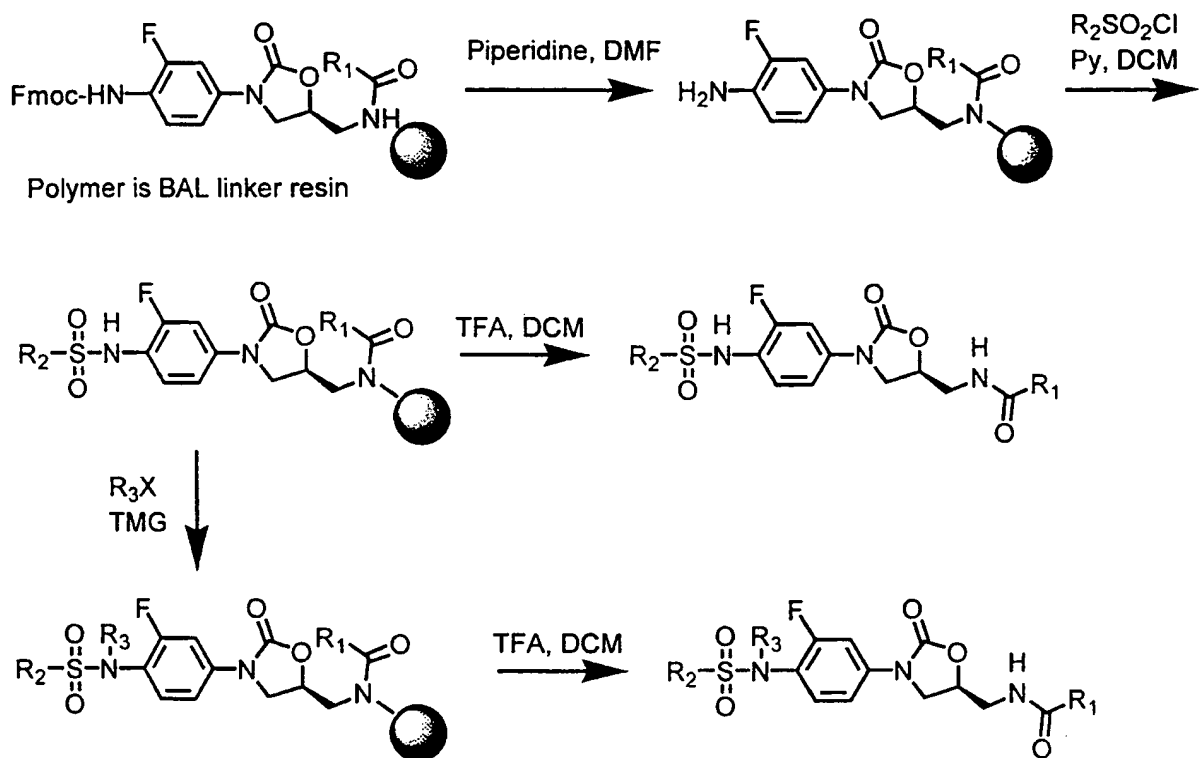


FIGURE 40

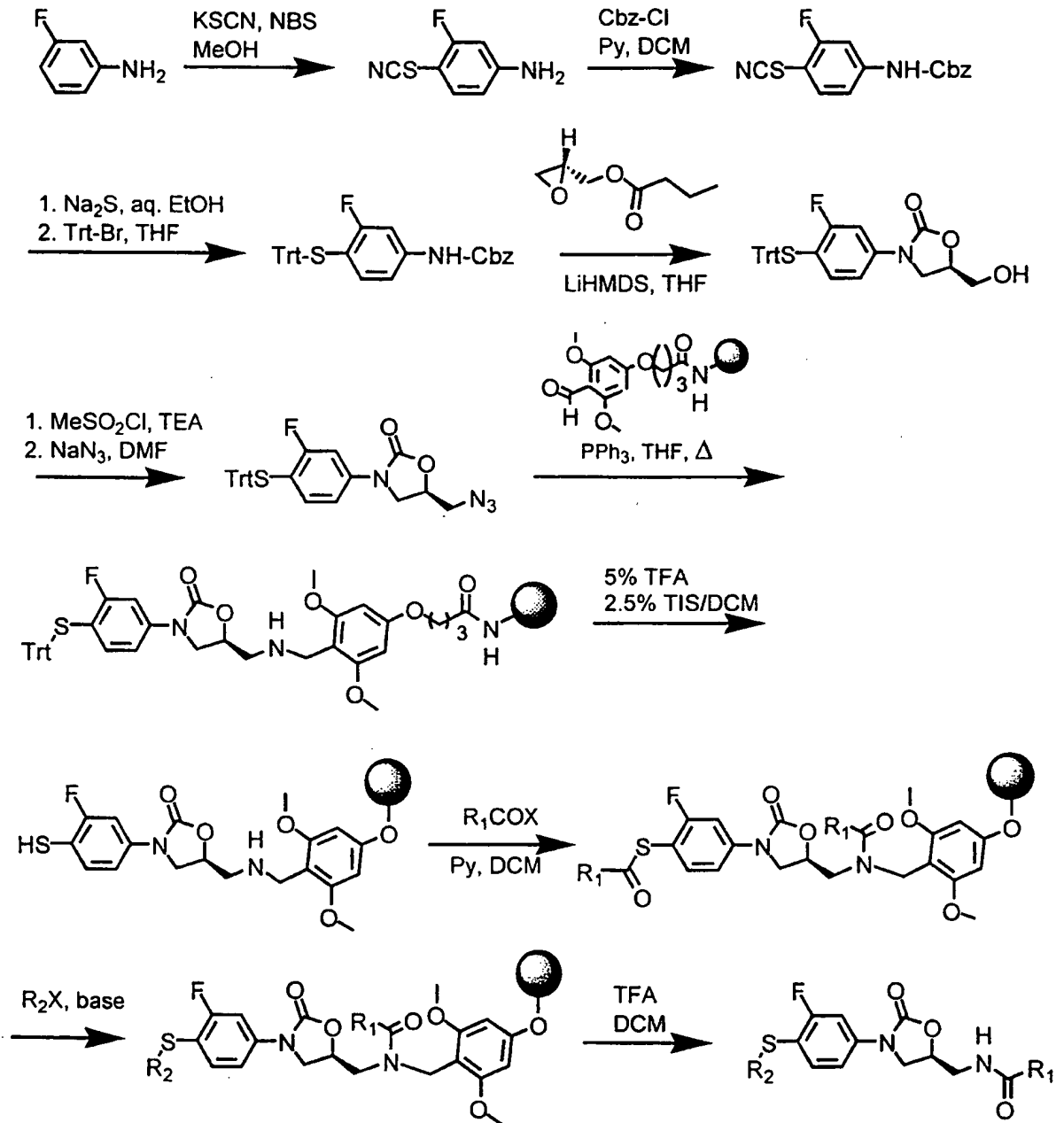


FIGURE 41

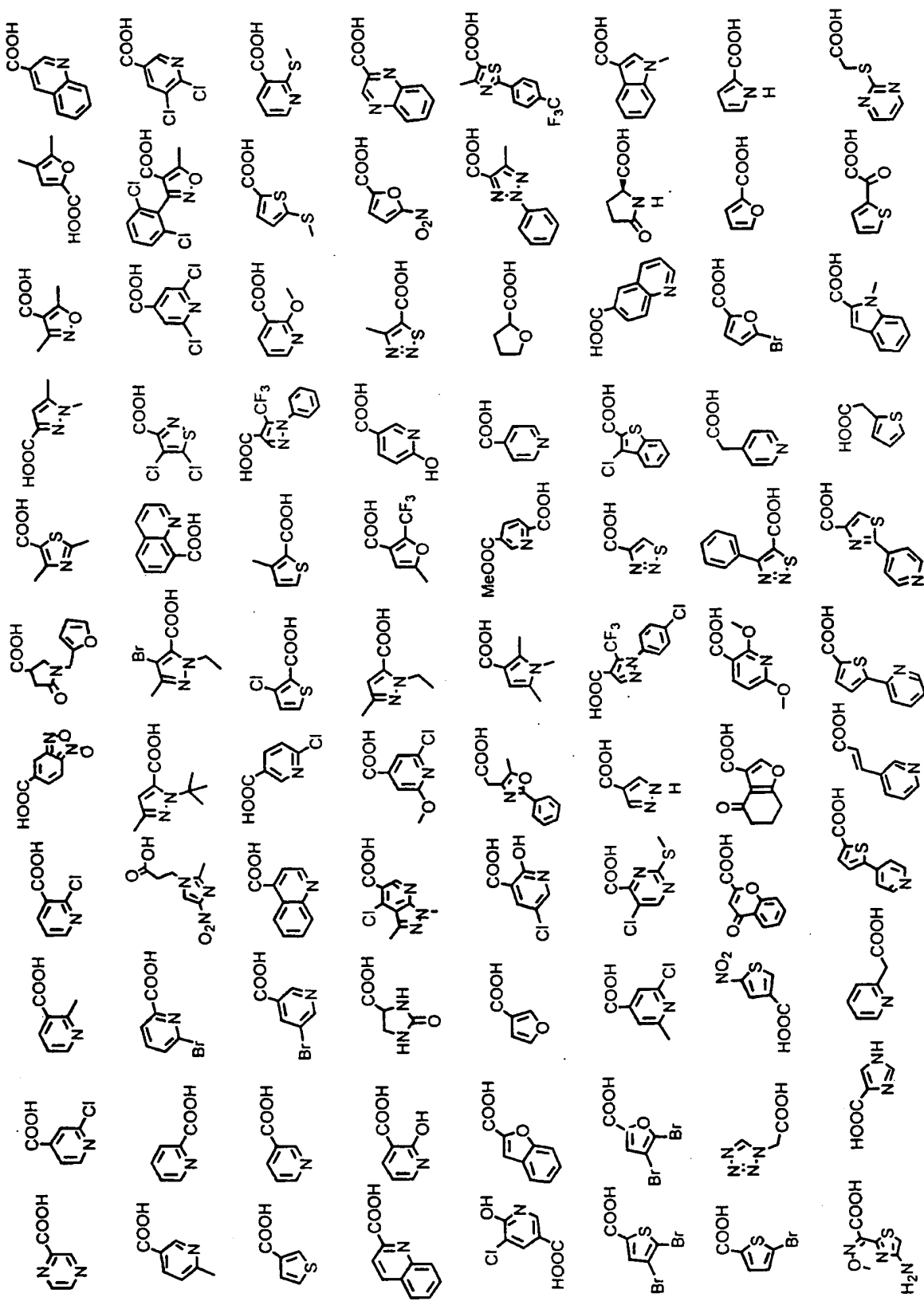


FIGURE 42

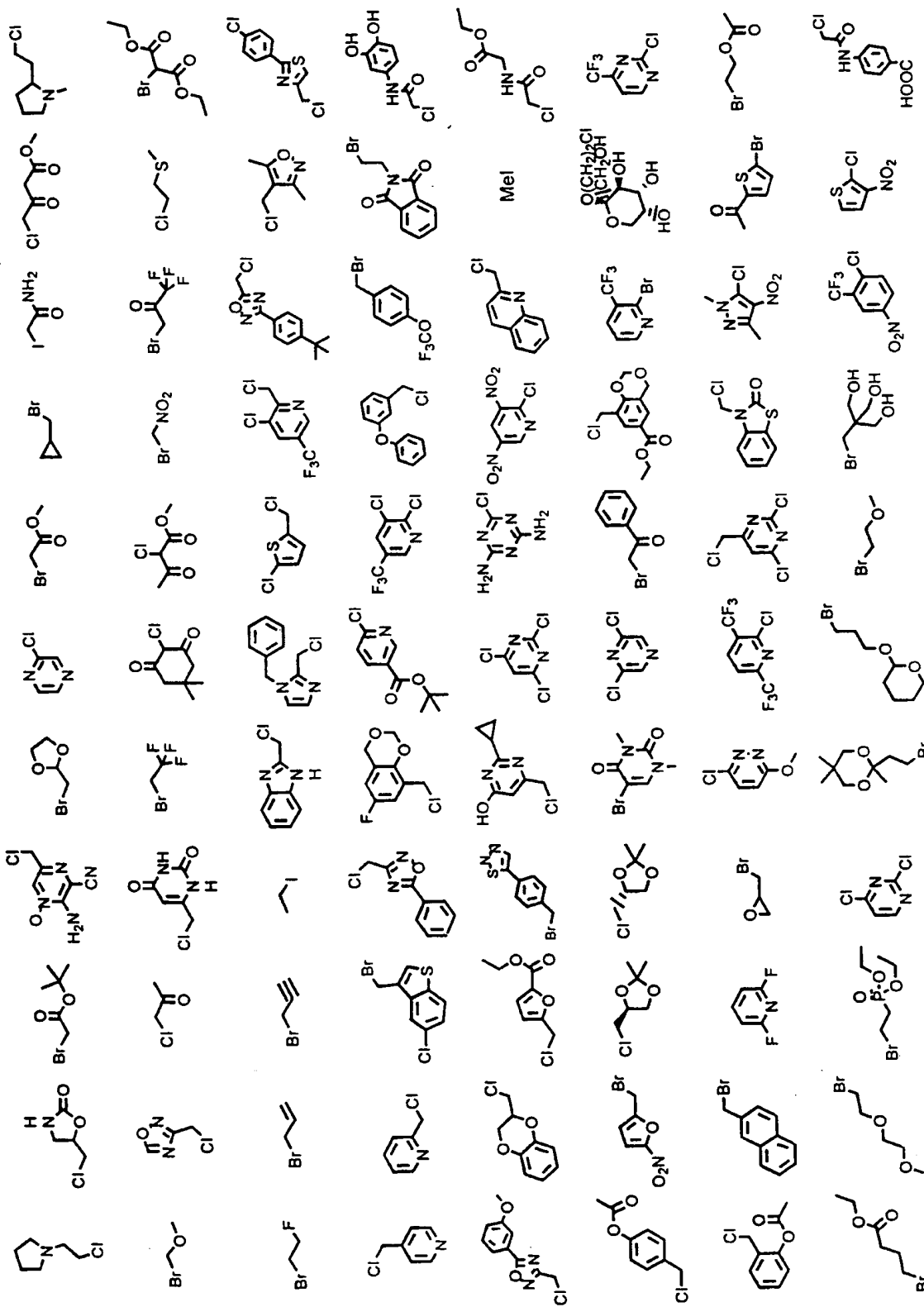


FIGURE 44

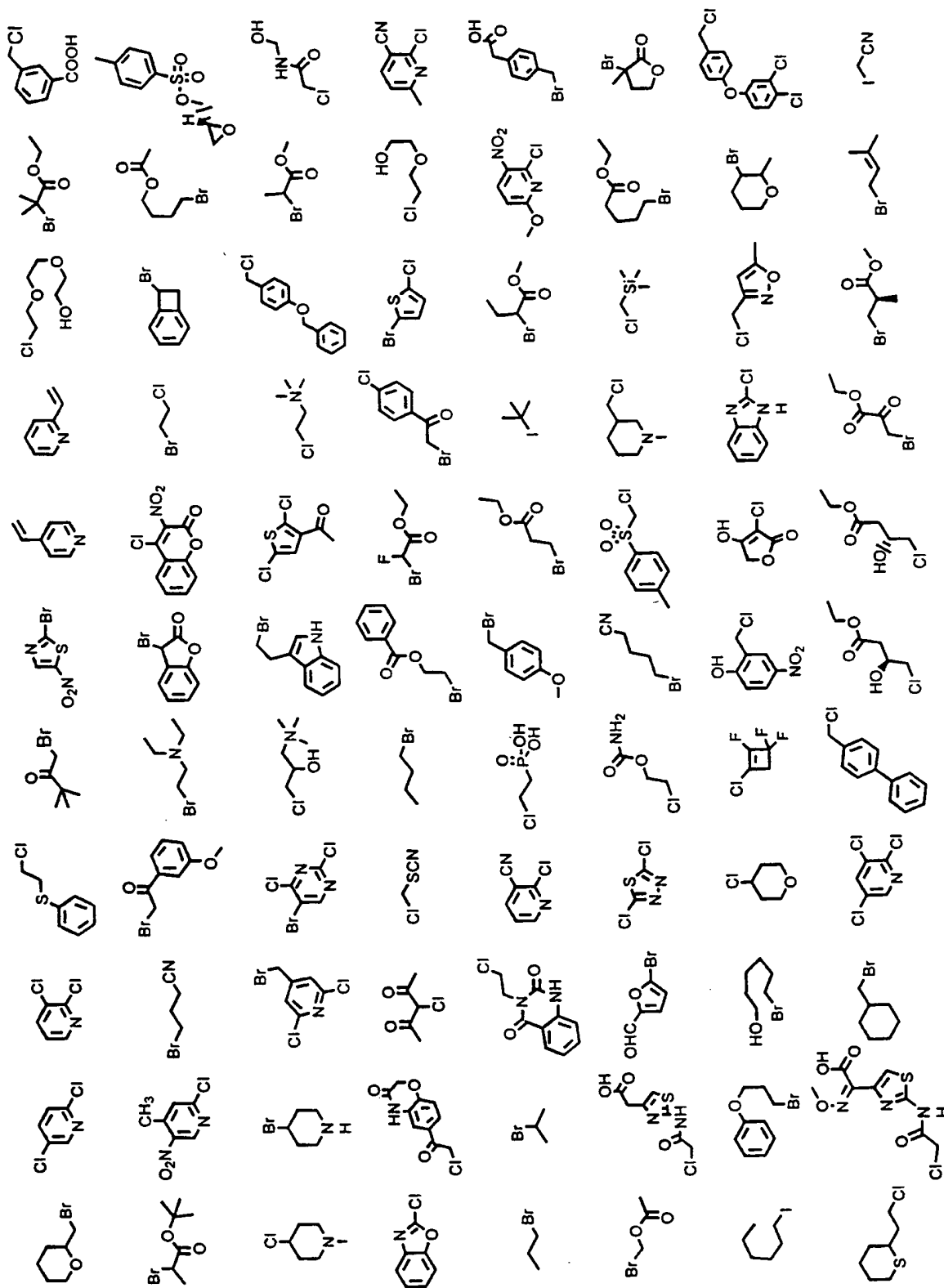


FIGURE 45

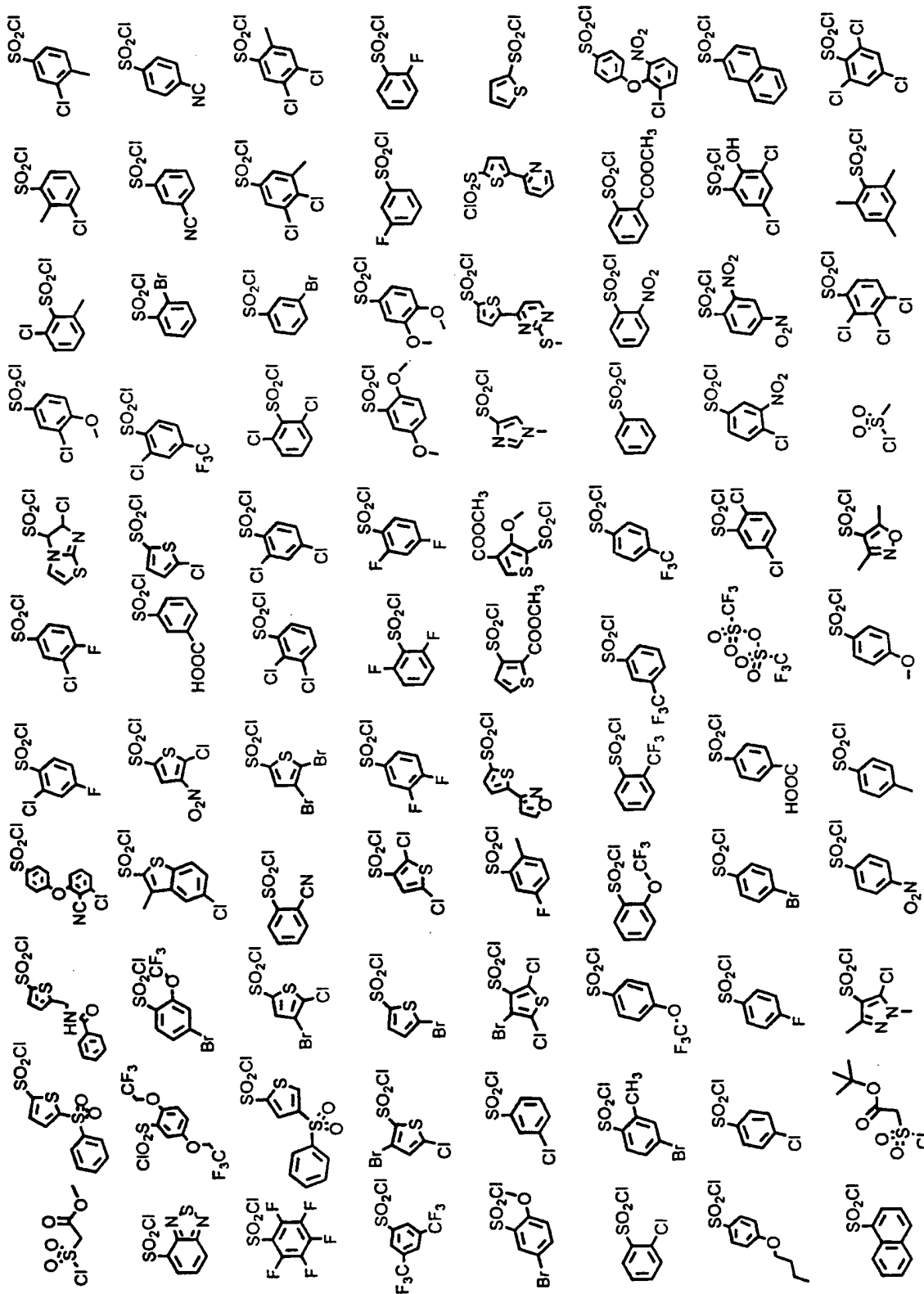


FIGURE 46

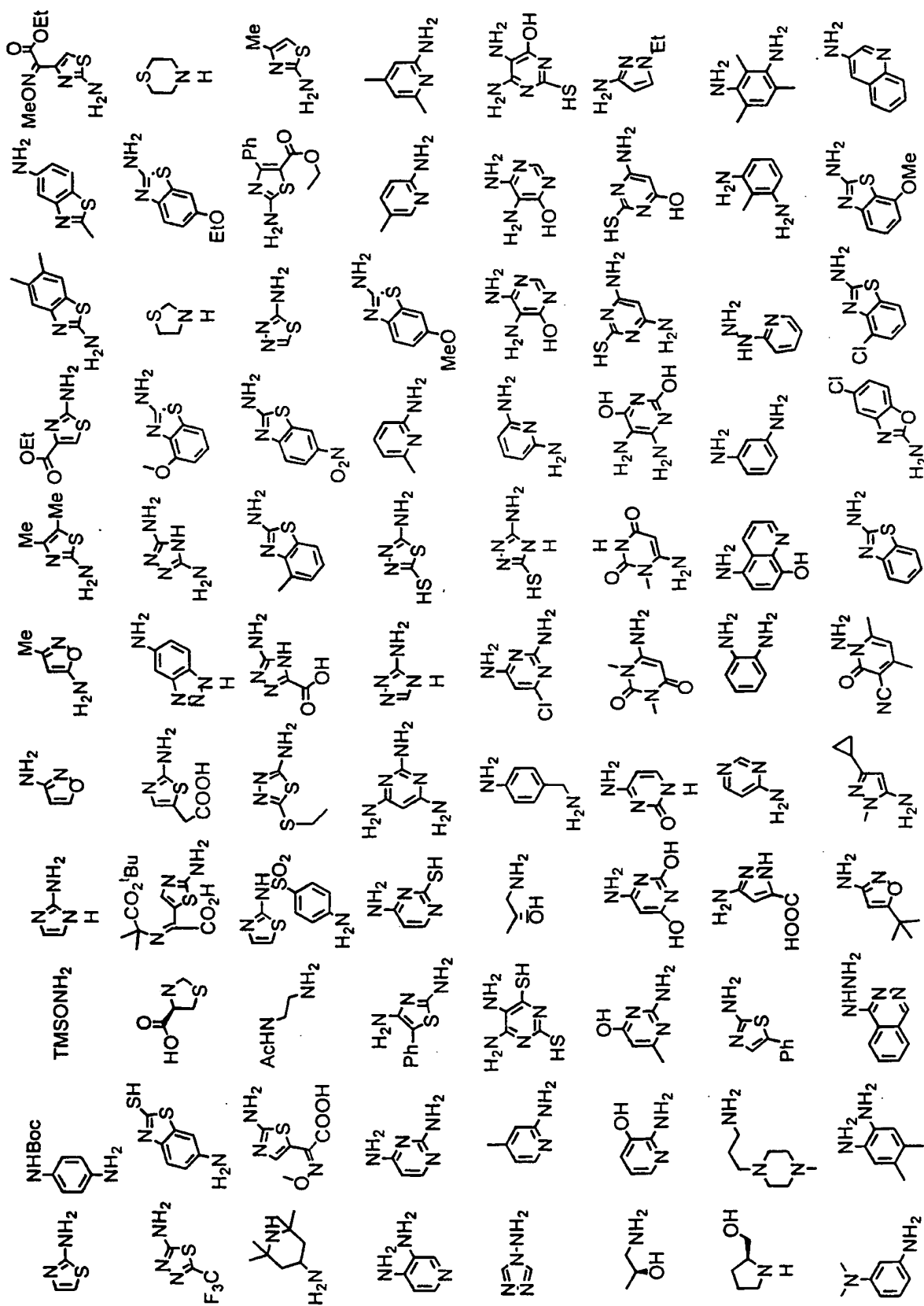


FIGURE 47

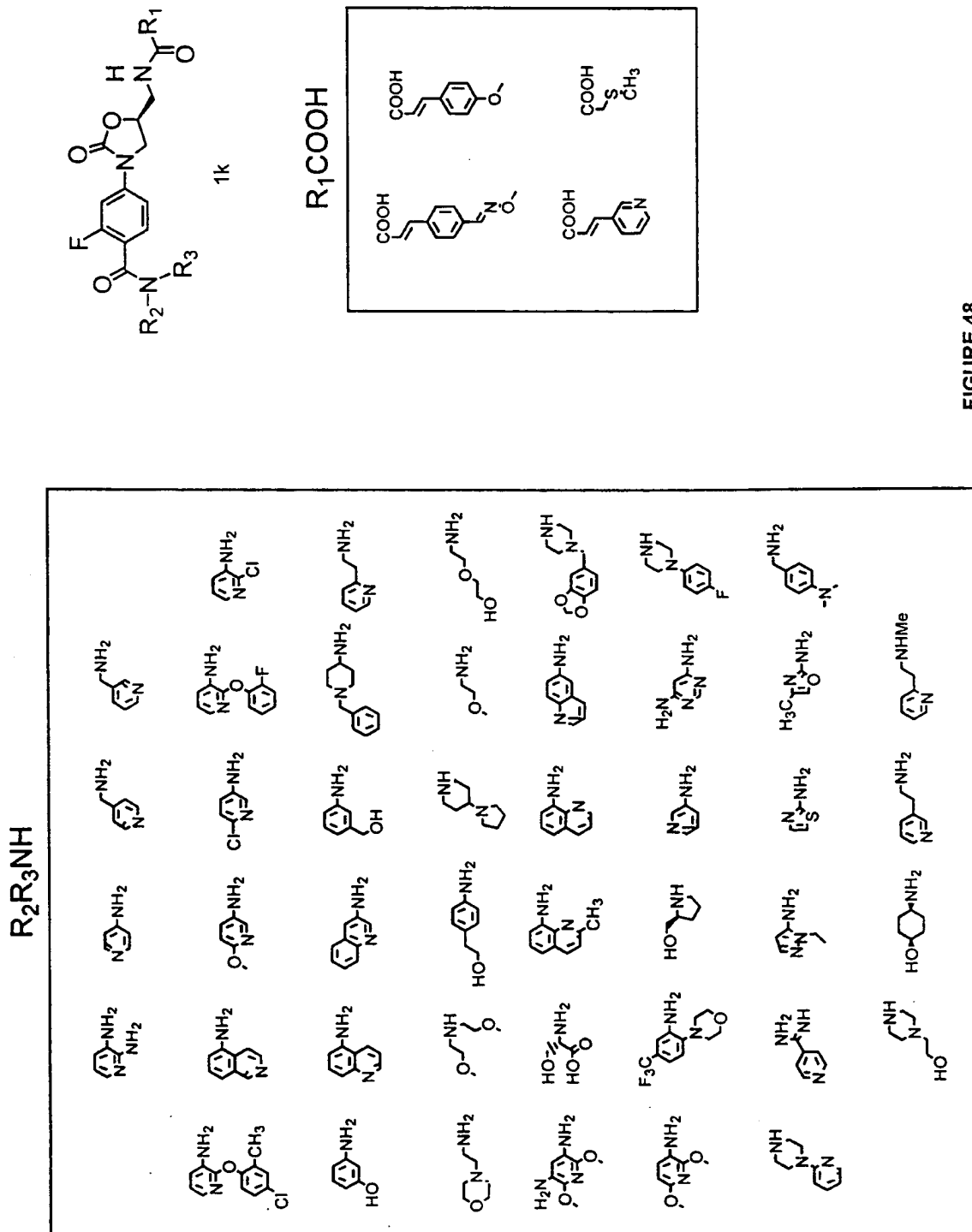


FIGURE 48

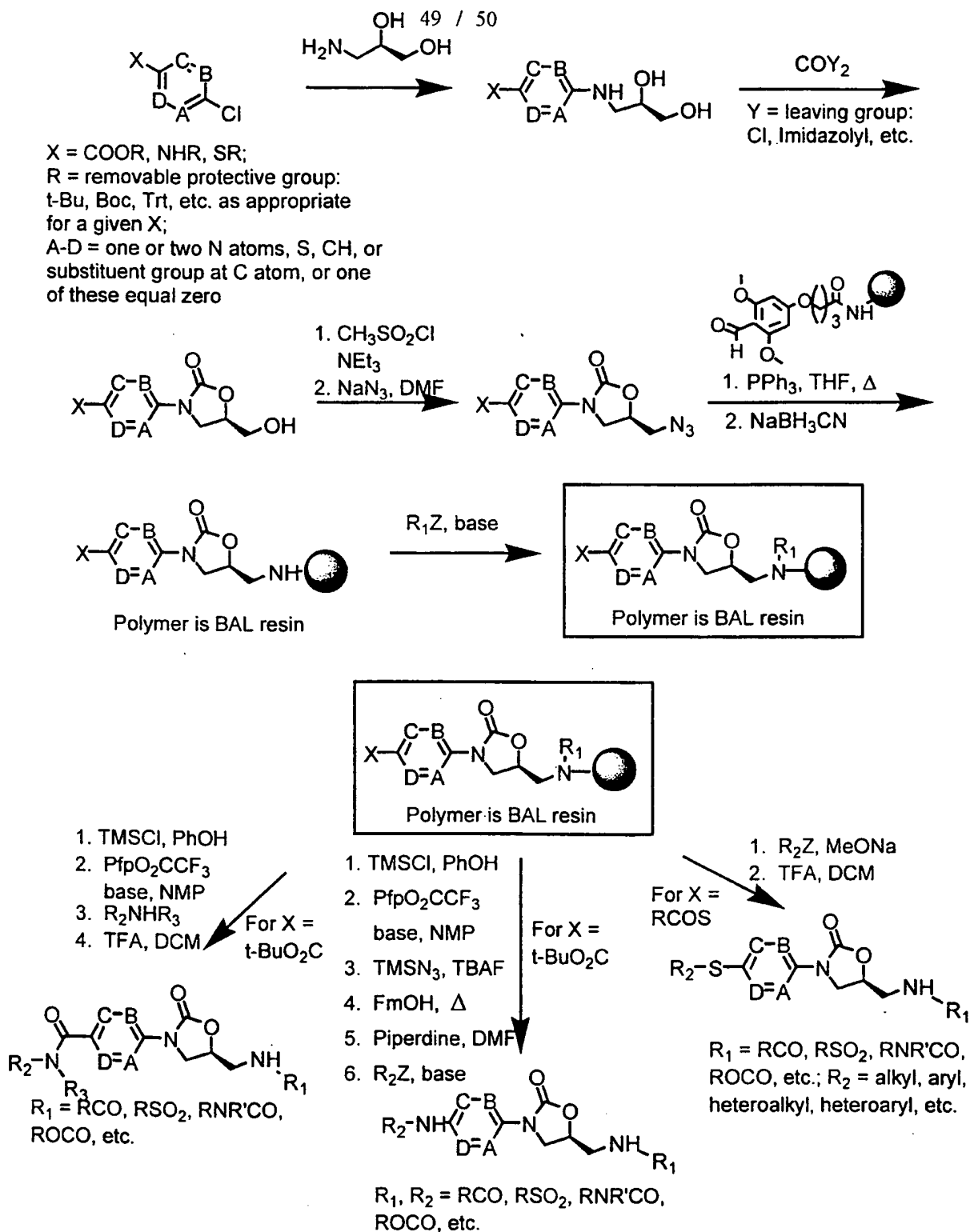
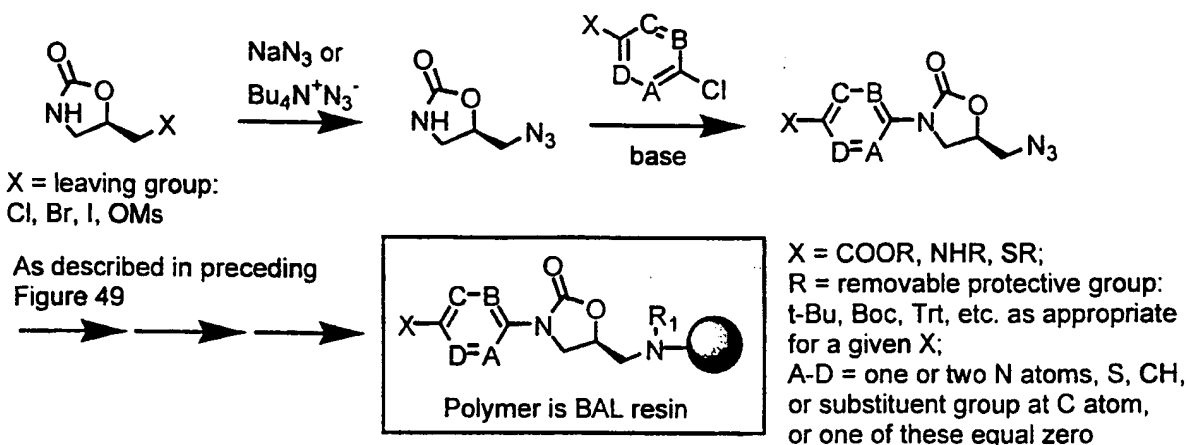


FIGURE 49

Synthesis from 5-(S)-azidomethyloxazolidinone



Synthesis from 5-(S)-(protected amino)methyloxazolidinone

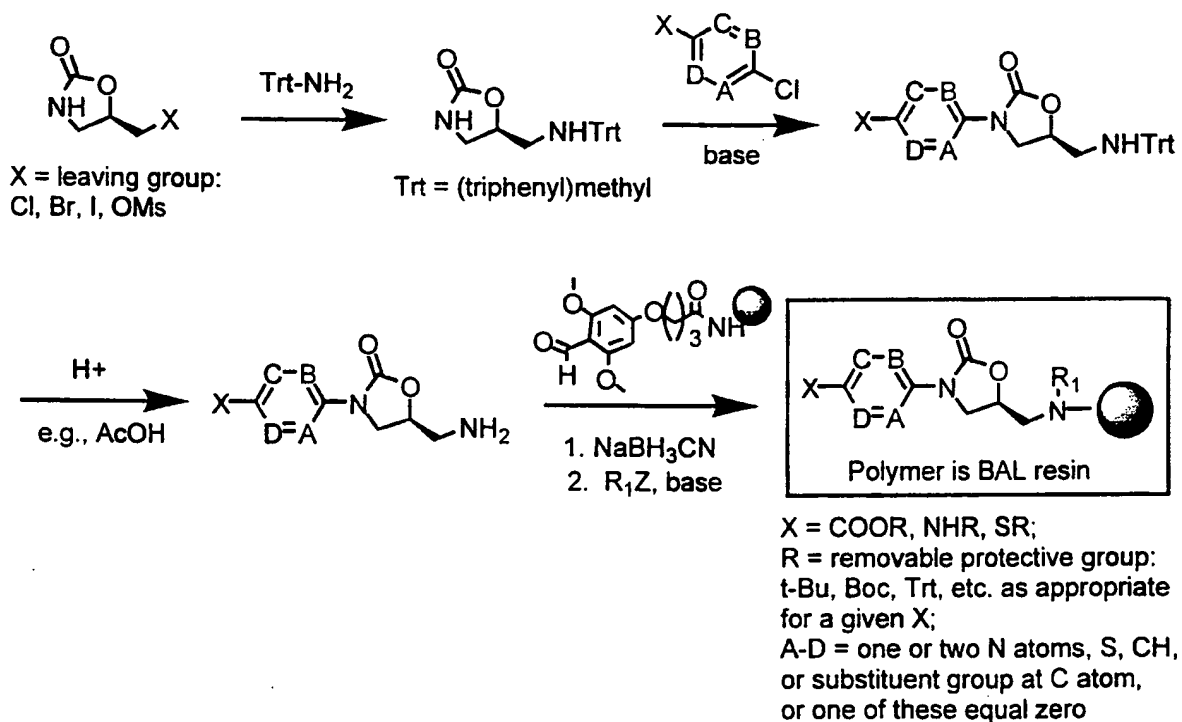


FIGURE 50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 99/01318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07D263/20 C07D413/12 C07D417/12 C07F9/653 C07D417/04
 C07D413/04

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 C07B A61K C07F

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 97 30981 A (PHARMACIA & UPJOHN CO) 28 August 1997 see claims	7-9, 13-43, 60-82, 95
X	WO 97 21708 A (PHARMACIA & UPJOHN CO) 19 June 1997 see claims	7-9, 13-43, 60-82, 95
X	WO 98 01446 A (ZENECA LTD) 15 January 1998 see claims	7-9, 13-43, 60-82, 95
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.
 Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center; font-weight: bold;">21 April 1999</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center; font-weight: bold;">03/05/1999</p>
--	--

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 <p style="text-align: center; font-weight: bold;">Henry, J</p>
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 99/01318

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 01447 A (ZENECA LIMITED) 15 January 1998 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	WO 95 14684 A (UPJOHN CO) 1 June 1995 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	US 4 801 600 A (WANG CHIA-LIN J ET AL.) 31 January 1989 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	WO 93 09103 A (UPJOHN CO) 13 May 1993 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	WO 93 23384 A (UPJOHN CO) 25 November 1993 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	WO 94 13649 A (UPJOHN CO) 23 June 1994 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	WO 95 07271 A (UPJOHN CO) 16 March 1995 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	WO 97 10223 A (PHARMACIA & UPJOHN CO) 20 March 1997 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	EP 0 127 902 A (DU PONT DE NEMOURS) 12 December 1984 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	EP 0 184 170 A (DU PONT DE NEMOURS) 11 June 1986 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	EP 0 312 000 A (DU PONT DE NEMOURS) 19 April 1989 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
	-/--	

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 99/01318

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 316 594 A (DU PONT DE NEMOURS) 24 May 1989 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	EP 0 352 781 A (DU PONT DE NEMOURS) 31 January 1990 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	EP 0 359 418 A (UPJOHN CO) 21 March 1990 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	EP 0 694 543 A (BAYER AG) 31 January 1996 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	EP 0 693 491 A (BAYER AG) 24 January 1996 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	DE 196 49 095 A (BAYER AG) 7 August 1997 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
X	DE 196 04 223 A (BAYER AG) 7 August 1997 see claims ---	7-9, 13-43, 60-82,95
A	WO 97 19039 A (NOVARTIS AG) 29 May 1997 see claims ---	1-6, 44-54
A	BALKENHOHL F ET AL: "COMBINATORIAL SYNTHESIS OF SMALL ORGANIC MOLECULES" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, vol. 35, no. 20, 1996, pages 2288-2237, XP002065423 see the whole document ---	1-6, 44-54
P,A	BUCHSTALLER H -P: "Solid Phase Synthesis of Oxazolidinones via a Novel Cyclisation/Cleavage Reaction" TETRAHEDRON, vol. 54, no. 14, 2 April 1998, page 3465-3470 XP004110492 see the whole document ---	1-6, 44-54
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 99/01318

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	HOLTE P T ET AL: "Solid-Phase Synthesis of 3,5-Disubstituted 1,3-Oxazolidin-2-ones by an Activation/Cyclo-elimination Process" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 39, no. 40, 1 October 1998, page 7407-7410 XP004133693 see the whole document -----	1-6, 44-54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 99/01318

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.: 95-100
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claims 95-100 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 99/01318

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9730981	A	28-08-1997	AU 1954797	10-09-1997
			CA 2243706	28-08-1997
			EP 0883611	16-12-1998
WO 9721708	A	19-06-1997	AU 1407797	03-07-1997
			CA 2236677	19-06-1997
			EP 0868424	07-10-1998
WO 9801446	A	15-01-1998	AU 3352097	02-02-1998
WO 9801447	A	15-01-1998	AU 3352197	02-02-1998
WO 9514684	A	01-06-1995	AU 698699	05-11-1998
			AU 8010394	13-06-1995
			CA 2174107	01-06-1995
			CN 1135752	13-11-1996
			EP 0730591	11-09-1996
			JP 9505582	03-06-1997
			NZ 274966	26-01-1998
			US 5652238	29-07-1997
			ZA 9407885	09-04-1996
US 4801600	A	31-01-1989	AU 2350788	13-04-1989
			CA 1322001	07-09-1993
			DK 562888	10-04-1989
			EP 0311090	12-04-1989
			FI 884610	10-04-1989
			JP 1132569	25-05-1989
			PT 88713	31-12-1992
			SU 1616518	23-12-1990
			US 4921869	01-05-1990
			US 4985429	15-01-1991
			US 5032605	16-07-1991
			US 4965268	23-10-1990
			US 5036093	30-07-1991
			US 5036092	30-07-1991
US 5039690	13-08-1991			
WO 9309103	A	13-05-1993	AT 146783	15-01-1997
			AU 667198	14-03-1996
			AU 2689892	07-06-1993
			CA 2119556	13-05-1993
			DE 69216251	06-02-1997
			DE 69216251	15-05-1997
			DK 610265	09-06-1997
			EP 0610265	17-08-1994
			GR 3022340	30-04-1997
			JP 7500603	19-01-1995
			US 5565571	15-10-1996
			US 5801246	01-09-1998
			US 5654428	05-08-1997
			US 5756732	26-05-1998
			US 5654435	05-08-1997
WO 9323384	A	25-11-1993	AU 668733	16-05-1996
			AU 4287793	13-12-1993
			CA 2133079	25-11-1993
			CN 1079964	29-12-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 99/01318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9323384 A		CZ 9402505 A	16-08-1995
		EP 0640077 A	01-03-1995
		FI 945246 A	08-11-1994
		HU 72296 A	29-04-1996
		HU 9500659 A	28-11-1995
		IL 105555 A	15-07-1998
		JP 7506829 T	27-07-1995
		MX 9302665 A	01-11-1993
		NO 944237 A	04-01-1995
		PL 174909 B	30-10-1998
		PL 174850 B	30-09-1998
		SK 133794 A	07-06-1995
		US 5547950 A	20-08-1996
		US 5700799 A	23-12-1997
ZA 9302855 A	24-10-1994		
WO 9413649 A	23-06-1994	AT 161833 T	15-01-1998
		AU 670842 B	01-08-1996
		AU 5323994 A	04-07-1994
		CA 2147753 A	23-06-1994
		CZ 9501366 A	18-10-1995
		DE 69316240 D	12-02-1998
		DE 69316240 T	20-05-1998
		EP 0673370 A	27-09-1995
		ES 2111188 T	01-03-1998
		FI 952798 A	07-06-1995
		GR 3026228 T	29-05-1998
		HU 74099 A	28-11-1996
		JP 8504205 T	07-05-1996
		NO 952253 A	08-08-1995
		NZ 257031 A	26-07-1996
		PL 309283 A	02-10-1995
		SK 74695 A	11-10-1995
		US 5523403 A	04-06-1996
		CN 1092413 A	21-09-1994
		IL 107663 A	16-10-1996
MX 9307705 A	30-06-1994		
ZA 9307791 A	20-05-1995		
WO 9507271 A	16-03-1995	AU 687866 B	05-03-1998
		AU 7557094 A	27-03-1995
		CA 2168560 A	16-03-1995
		CN 1130379 A	04-09-1996
		EP 0717738 A	26-06-1996
		JP 9502436 T	11-03-1997
		NZ 271805 A	26-02-1998
		US 5880118 A	09-03-1999
		ZA 9405894 A	05-02-1996
WO 9710223 A	20-03-1997	AU 6964096 A	01-04-1997
EP 0127902 A	12-12-1984	AT 68490 T	15-11-1991
		AU 583250 B	27-04-1989
		AU 2909984 A	13-12-1984
		CA 1254213 A	16-05-1989
		CA 1275652 A	30-10-1990
		DE 3485162 A	21-11-1991
DK 279584 A	08-12-1984		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 99/01318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
EP 0127902 A		FI 842273 A,B,	08-12-1984		
		GR 82361 A	13-12-1984		
		IE 57619 B	10-02-1993		
		JP 60008277 A	17-01-1985		
		MX 169619 B	15-07-1993		
		PT 78703 A	01-07-1984		
		SU 1505442 A	30-08-1989		
		SU 1426451 A	23-09-1988		
		US 4705799 A	10-11-1987		
		EP 0184170 A	11-06-1986	AT 68491 T	15-11-1991
AU 611627 B	20-06-1991				
AU 5081685 A	11-06-1987				
CA 1260948 A	26-09-1989				
DE 3584427 A	21-11-1991				
DK 561885 A	06-06-1986				
FI 854804 A,B,	06-06-1986				
GR 852919 A	07-04-1986				
IE 58325 B	08-09-1993				
JP 61134379 A	21-06-1986				
PT 81610 A,B	01-01-1986				
SU 1528317 A	07-12-1989				
US 4705799 A	10-11-1987				
EP 0312000 A	19-04-1989			AT 73783 T	15-04-1992
		AU 2396288 A	20-04-1989		
		CA 1320730 A	27-07-1993		
		DE 3869310 A	23-04-1992		
		DK 573988 A	17-04-1989		
		FI 884755 A	17-04-1989		
		GR 3004973 T	28-04-1993		
		IE 60426 B	13-07-1994		
		JP 1132570 A	25-05-1989		
		NO 174551 B	14-02-1994		
		PT 88765 B	31-12-1992		
		SU 1616517 A	23-12-1990		
		US 4942183 A	17-07-1990		
		EP 0316594 A	24-05-1989	AT 95176 T	15-10-1993
				AU 2404388 A	27-04-1989
CA 1317594 A	11-05-1993				
DE 3884563 D	04-11-1993				
DE 3884563 T	17-02-1994				
DK 584188 A	22-04-1989				
ES 2059467 T	16-11-1994				
FI 884849 A	22-04-1989				
JP 1135777 A	29-05-1989				
PT 88811 B	30-04-1993				
SU 1801109 A	07-03-1993				
US 4977173 A	11-12-1990				
EP 0352781 A	31-01-1990			US 4948801 A	14-08-1990
		AU 622465 B	09-04-1992		
		AU 3911589 A	01-02-1990		
		CA 1337526 A	07-11-1995		
		DK 374389 A	30-01-1990		
		FI 893618 A	30-01-1990		
		JP 2124877 A	14-05-1990		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 99/01318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0352781 A		PT 91315 A	08-02-1990
		US 5130316 A	14-07-1992
		US 5043443 A	27-08-1991
		US 5254577 A	19-10-1993
EP 0359418 A	21-03-1990	AT 112773 T	15-10-1994
		AU 617871 B	05-12-1991
		AU 4195789 A	02-04-1990
		CA 1335103 A	04-04-1995
		DE 68918792 D	17-11-1994
		DK 45591 A	13-03-1991
		EP 0434714 A	03-07-1991
		EP 0609905 A	10-08-1994
		HK 1002234 A	07-08-1998
		JP 2865211 B	08-03-1999
		JP 4500665 T	06-02-1992
		KR 138262 B	15-05-1998
		WO 9002744 A	22-03-1990
		US 5164510 A	17-11-1992
		US 5182403 A	26-01-1993
		US 5225565 A	06-07-1993
EP 0694543 A	31-01-1996	DE 4425612 A	04-04-1996
		AU 699940 B	17-12-1998
		AU 2498595 A	01-02-1996
		BG 99790 A	30-04-1996
		CA 2154025 A	21-01-1996
		CN 1119647 A	03-04-1996
		CZ 9501872 A	14-02-1996
		FI 953477 A	21-01-1996
		HR 950408 A	30-04-1997
		HU 75035 A	28-03-1997
		JP 8041056 A	13-02-1996
		NO 952865 A	22-01-1996
		NZ 272597 A	29-01-1997
		PL 309686 A	22-01-1996
		SG 33427 A	18-10-1996
		SK 91795 A	07-02-1996
		US 5627181 A	06-05-1997
		US 5843967 A	01-12-1998
ZA 9506018 A	13-03-1996		
EP 0693491 A	24-01-1996	DE 4425613 A	25-01-1996
		AU 695661 B	20-08-1998
		AU 2498895 A	01-02-1996
		BG 99791 A	30-04-1996
		CA 2154026 A	21-01-1996
		CN 1121919 A	08-05-1996
		CZ 9501873 A	14-02-1996
		FI 953476 A	21-01-1996
		HR 950391 A	30-06-1997
		HU 74003 A	28-10-1996
		JP 8053443 A	27-02-1996
		NO 952866 A	22-01-1996
		NZ 272596 A	24-03-1997
		PL 309685 A	22-01-1996
		SG 33428 A	18-10-1996
		SK 91695 A	07-02-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 99/01318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0693491 A		US 5698574 A ZA 9506015 A	16-12-1997 22-02-1996
DE 19649095 A	07-08-1997	AU 1251797 A BG 101194 A BR 9700903 A CA 2196859 A CZ 9700341 A EP 0789026 A HR 970049 A HU 9700328 A JP 10001480 A NO 970512 A NZ 314178 A PL 318278 A SK 15797 A	14-08-1997 30-04-1998 18-08-1998 07-08-1997 13-08-1997 13-08-1997 30-04-1998 28-08-1998 06-01-1998 07-08-1997 23-12-1998 18-08-1997 08-10-1997
DE 19604223 A	07-08-1997	AU 1251697 A BR 9700885 A CA 2196862 A CN 1160051 A CZ 9700340 A EP 0789025 A HR 970048 A HU 9700358 A JP 9316073 A NO 970511 A NZ 314179 A PL 318277 A SG 50791 A SK 15897 A US 5792765 A	14-08-1997 27-10-1998 07-08-1997 24-09-1997 13-08-1997 13-08-1997 30-04-1998 28-07-1998 09-12-1997 07-08-1997 23-12-1998 18-08-1997 20-07-1998 08-10-1997 11-08-1998
WO 9719039 A	29-05-1997	AU 7564296 A	11-06-1997

BT



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 ⁶ : C07D 413/04, 498/06, 417/04, A61K 31/535, 31/54, 31/47, C07D 413/14, 417/14 // (C07D 498/06, 265:00, 221:00)</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/37641 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Juli 1999 (29.07.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00096 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Januar 1999 (09.01.99) (30) Prioritätsdaten: 198 02 239.5 22. Januar 1998 (22.01.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTEL, Stephan [DE/DE]; Margaretenhöhe 7, D-51465 Bergisch Gladbach (DE). GUARNIERI, Walter [IT/DE]; Wiesenstrasse 3, D-53909 Zülpich (DE). HÄBICH, Dieter [DE/DE]; Krummacherstrasse 82, D-42115 Wuppertal (DE). RADDATZ, Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, D-51065 Köln (DE). RIEDL, Bernd [DE/DE]; Von-der-Goltz-Strasse 7, D-42329 Wuppertal (DE). ROSENRETER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, D-42439 Wuppertal (DE). RUPPELT, Martin [DE/DE]; Von-der-Goltz-Strasse 7, D-42329 Wuppertal (DE). STOLLE, Andreas [DE/US]; 115 Oak Ridge Lane, Milford, CT 06460 (US). WILD, Hanno [DE/DE]; Ausblick 128, D-42113 Wuppertal (DE).</p>	<p>ENDERMANN, Rainer [DE/DE]; In den Birken 152a, D-42113 Wuppertal (DE). KROLL, Hein-Peter [DE/DE]; Pahlkestrasse 96, D-42115 Wuppertal (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, 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, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: NOVEL BICYCLENE-SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES (54) Bezeichnung: NEUE MIT BICYCLEN SUBSTITUIERTE OXAZOLIDINONE (57) Abstract The present invention relates to novel bicyclene-substituted oxazolidinones, to a method for the production and to the use thereof as medicaments, especially as antibacterial medicaments. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft neue, mit Bicyclen substituierte Oxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbajdschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Neue mit Bicyclen substituierte Oxazolidinone

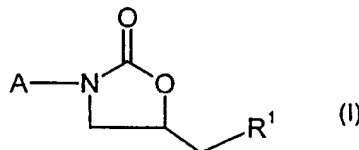
Die vorliegende Erfindung betrifft neue, mit Bicyclen substituierte Oxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als
5 antibakterielle Arzneimittel.

Aus den Publikationen US 5 254 577, US 4 705 799, EP 311 090, EP 312 000 und C.H. Park et al., J. Med. Chem. 35, 1156 (1992), sind N-Aryloxazolidinone mit antibakterieller Wirkung bekannt. Außerdem sind 3-(Stickstoff-substituierte)phenyl-5-
10 beta-amidomethyloxazolidin-2-one aus der EP 609 905 A1 bekannt.

Ferner sind in der EP 609 441 und EP 657 440 Oxazolidinonderivate mit einer Monoaminoxidase-inhibitorischen Wirkung und in der EP 645 376 mit Wirkung als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten publiziert.
15

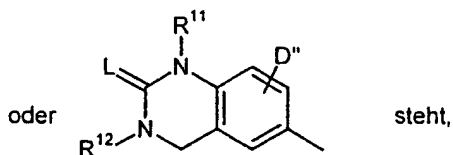
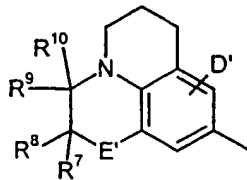
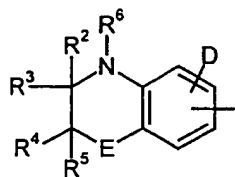
Weitere Oxazolidinone mit antibakterieller Wirkung wurden bereits in unseren Anmeldungen EP 694 543, EP 693 491, EP 694 544, EP 697 412, EP 738 726, EP 785 197, EP 785 201, EP 785 200, EP 789 025 und EP 789 026 beschrieben.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft neue, mit Bicyclen substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I),



25 in welcher

A für Reste der Formeln



worin

- 5 D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Halogen, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Alkylthio oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

E und E' gleich oder verschieden sind und die -CH₂-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -SO oder -SO₂ bedeuten,

15

L ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel =NR¹³ bedeutet,

worin

20

R¹³ Wasserstoff, Phenyl, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils
bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Aryl
mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen
aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe
S, N und/oder O substituiert sind, die ihrerseits ein- bis mehrfach
durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils
bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Halogen substituiert sein
können,

10

oder

R² und R³, R⁴ und R⁵, R⁷ und R⁸ und/oder R⁹ und R¹⁰ gemeinsam Gruppen der
Formel =O, =CH₂ oder =CHR¹⁴ bilden,

15

worin

20 R¹⁴ Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-
gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Hetero-
atomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die
Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach durch Halogen,
Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder
Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert
sind,

25

R⁶, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6
Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

30

einen Rest der Formel -CO-R¹⁵ bedeuten,

worin

5 R¹⁵ Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, ein 5- bis 7-gliedriger
aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der
Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegeben-
falls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substitu-
iert ist, wobei die unter R¹⁵ aufgeführten Ringsysteme gege-
benfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Ha-
logen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy oder durch gerad-
kettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu
10 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

15 R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR¹⁶, -O-SO₂-R¹⁷ oder -NR¹⁸R¹⁹
steht,

worin

20 R¹⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
oder Phenyl bedeutet,

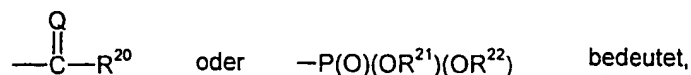
25 R¹⁸ und R¹⁹ Wasserstoff bedeuten,

oder

30 R¹⁸ Wasserstoff bedeutet,

und

R¹⁹ einen Rest der Formel



5 worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

10 R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

15 R²⁰ Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

20 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R²⁰ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

25 R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzoyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocyclus aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

30

oder

R²⁰ einen Rest der Formel -NR²³R²⁴ bedeutet,

5

worin

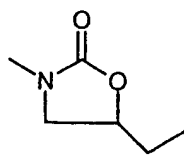
R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes
10 Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das
gegebenenfalls durch über N gebundenes Morpholin
substituiert ist,

R²¹ und R²² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gerad-
15 kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlen-
stoffatomen bedeuten,

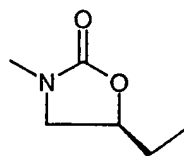
und deren Salze.

20 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 als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racem-
formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die
25 stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Folgendes Formelschema veranschaulicht die entsprechend gekennzeichneten
Schreibweisen für enantiomerenreine und racemische Formen:



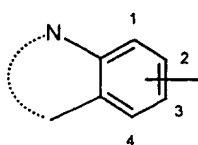
(A) (Racemat)



(B) (Enantiomer)

Im Rahmen der Erfindung kann das Oxazolidinongerüst an den heterocyclischen Rest über folgende Positionen angebunden werden:

5



Bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in den Positionen 2 und 3 angebunden. Besonders bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in der Position 3 angebunden.

10

Physiologisch unbedenkliche Salze der neuen, mit Bicyclen substituierten Oxazolidinone 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 Benzoesäure.

15

Als Salze können weiterhin 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, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

20

25

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Ring, der als Heteroatome bis zu 3 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann. Beispielsweise werden genannt: Pyrrolyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder
5 Pyrazinyl. Bevorzugt sind Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Isothiazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl und Oxazolyl.

Im weiteren Substitutionsfeld steht Heterocyclus auch für einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Ring, der als Heteroatome bis zu 2 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder
10 Stickstoffatome enthalten kann. Bevorzugt werden genannt: Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist der Cyclopropyl-, Cyclopentan- und der Cyclohexanring. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl
15 genannt.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.
20

Acyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigacylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Acylreste sind Acetyl und Propionyl.
25

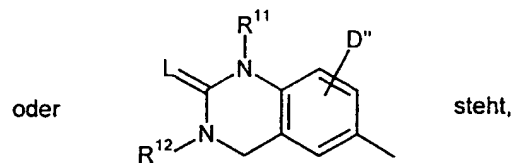
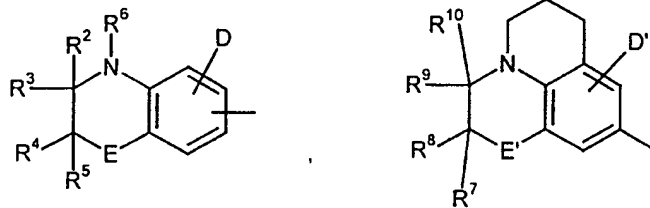
Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.
30

Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A für Reste der Formeln



15

worin

D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Formyl, Trifluormethyl oder Nitro bedeuten,

20

E und E' gleich oder verschieden sind und die $-CH_2-$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel $-SO$ oder $-SO_2$ bedeuten,

5 L ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel $-NR^{13}$ bedeutet,

worin

10 R^{13} Wasserstoff, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9$ und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, die ihrerseits ein- bis mehrfach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein können,

20 oder

R^2 und R^3, R^4 und R^5, R^7 und R^8 und/oder R^9 und R^{10} gemeinsam Gruppen der Formel $=O, =CH_2$ oder $=CHR^{14}$ bilden,

25 worin

30 R^{14} Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl oder Furyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R⁶, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

5

einen Rest der Formel -CO-R¹⁵ bedeuten,

worin

10

R¹⁵ Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl, Pyrimidyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, wobei die unter R¹⁵ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach

15 gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluor-methyl, Nitro, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

20

R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR¹⁶, -O-SO₂-R¹⁷ oder -NR¹⁸R¹⁹ steht,

worin

25

R¹⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

30

R¹⁸ und R¹⁹ Wasserstoff bedeuten,

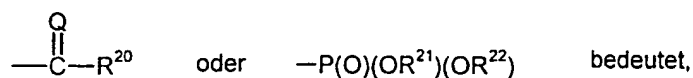
oder

R¹⁸ Wasserstoff bedeutet,

5

und

R¹⁹ einen Rest der Formel



10

worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

15

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

R²⁰ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

20

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R²⁰ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

25

oder

5 R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzoyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

oder

10 R²⁰ einen Rest der Formel -NR²³R²⁴ bedeutet,

worin

15 R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

20 R²¹ und R²² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

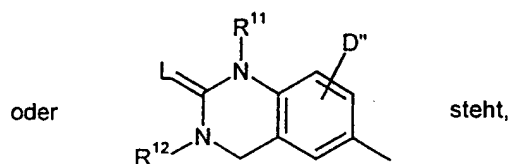
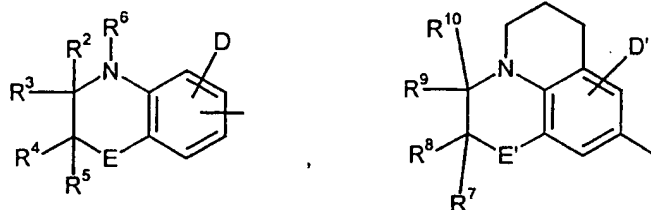
und deren Salze.

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A für Reste der Formeln



5 worin

D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff bedeuten,

10 E und E' gleich oder verschieden sind und die -CH₂-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -SO oder -SO₂ bedeuten,

L ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel -NR¹³ bedeutet,

15 worin

R¹³ Wasserstoff, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlen-

stoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, die ihrerseits ein- bis mehrfach durch Methoxy, Fluor oder Chlor substituiert sein können,

5 R² und R³, R⁴ und R⁵, R⁷ und R⁸ und/oder R⁹ und R¹⁰ gemeinsam Gruppen der Formel =O, =CH₂ oder =CHR¹⁴ bilden,

worin

10 R¹⁴ Phenyl oder Pyridyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach durch Fluor, Chlor, oder durch Methoxy substituiert sind,

15 R⁶, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

einen Rest der Formel -CO-R¹⁵ bedeuten,

20 worin

25 R¹⁵ Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl, Pyrimidyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, wobei die unter R¹⁵ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

30

R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR¹⁶, -O-SO₂-R¹⁷ oder -NR¹⁸R¹⁹ steht,

worin

5

R¹⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R¹⁸ und R¹⁹ Wasserstoff bedeuten,

oder

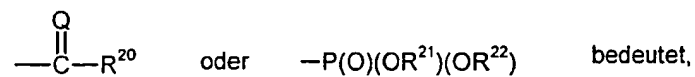
15

R¹⁸ Wasserstoff bedeutet,

und

20

R¹⁹ einen Rest der Formel



worin

25

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

R²⁰ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

5 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R²⁰ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

10

oder

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyl-
15 oxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

20

oder

R²⁰ einen Rest der Formel -NR²³R²⁴ bedeutet,

worin

25

R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,
30

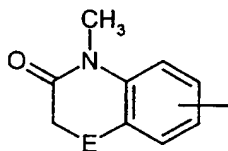
R^{21} und R^{22} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5 und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

10 in welcher

A für einen Rest der Formel



15

steht, worin

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder die CH_2 -Gruppe bedeutet,

20 R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^{16}$, $-O-SO_2-R^{17}$ oder $-NR^{18}R^{19}$ steht,

worin

25 R^{16} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen
oder Phenyl bedeutet,

R¹⁸ und R¹⁹ Wasserstoff bedeuten,

5

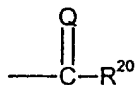
oder

R¹⁸ Wasserstoff bedeutet,

10

und

R¹⁹ einen Rest der Formel



bedeutet,

15

worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

20

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

oder

R²⁰ einen Rest der Formel -NR²³R²⁴ bedeutet,

worin

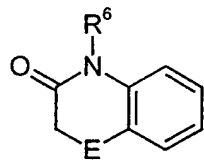
R^{23} und R^{24} Wasserstoff bedeutet,

und deren Salze.

5 Ebenso besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

in welcher

10 A für einen Rest der Formel



steht,

in welcher

15 R (C_1-C_3) -Alkyl bedeutet,

E ein Sauerstoffatom- oder Schwefelatom oder die $-CH_2$ -Gruppe bedeutet,

und

20

R^1 für einen Rest der Formel $-NH-R^{19}$ steht,

worin

25

R^{19} folgende Reste bedeutet

$-CO-CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CS-OCH_3$, $-CS-NH_2$

und deren Salze.

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

5 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II),



in welcher

10

A die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst durch eine Reduktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III),

15



in welcher

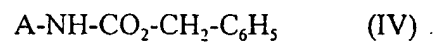
A die oben angegebene Bedeutung hat,

20

überführt,

in einem nächsten Schritt mit Chlorameisensäurebenzylester die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV),

25



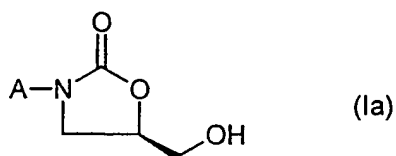
in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

30

herstellt,

und abschließend mit Basen in inerten Lösemitteln und nachfolgender Umsetzung mit (R)-(-)-Glycidylbutyrat die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),



5

in welcher

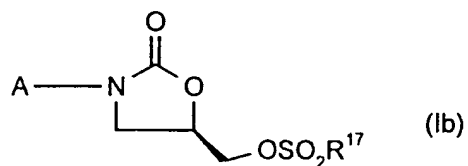
A die oben angegebene Bedeutung hat,

10

herstellt,

und

15 [B] diese durch Umsetzung mit (C₁-C₄)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib),



20

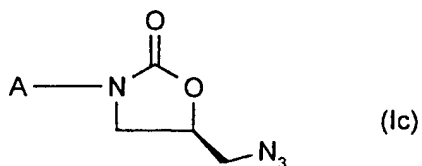
in welcher

A und R¹⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,

25

überführt,

anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic),



5

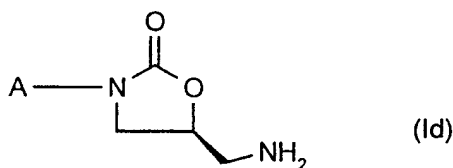
in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

10 herstellt,

in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit $(C_1-C_4-O)_3P$ oder Ph_3P , vorzugsweise $(CH_3O)_3P$, in inerten Lösemitteln und mit Säuren oder durch katalytische Hydrierung in die Amine der allgemeinen Formel (Id),

15



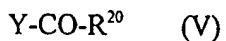
in welcher

20 A die oben angegebene Bedeutung hat,

überführt,

und durch Umsetzung mit Acetanhydrid, Acetylchlorid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (V),

25



in welcher

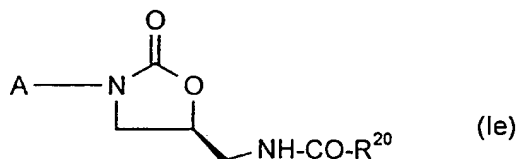
5

R^{20} die oben angegebene Bedeutung hat,

und

10 Y für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest $-OCOR^{20}$ steht,

in Gegenwart einer Base in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie),



15

in welcher

A und R^{20} die oben angegebene Bedeutung haben,

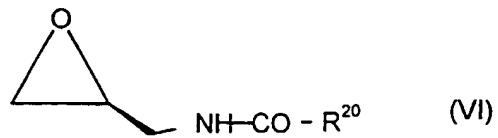
20

herstellt,

oder

25 [C] im Fall $R^1 = -NH-CO-R^{20}$

Verbindungen der allgemeinen Formel (III) direkt mit enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel (VI),



in welcher

5 R^{20} die oben angegebene Bedeutung hat,

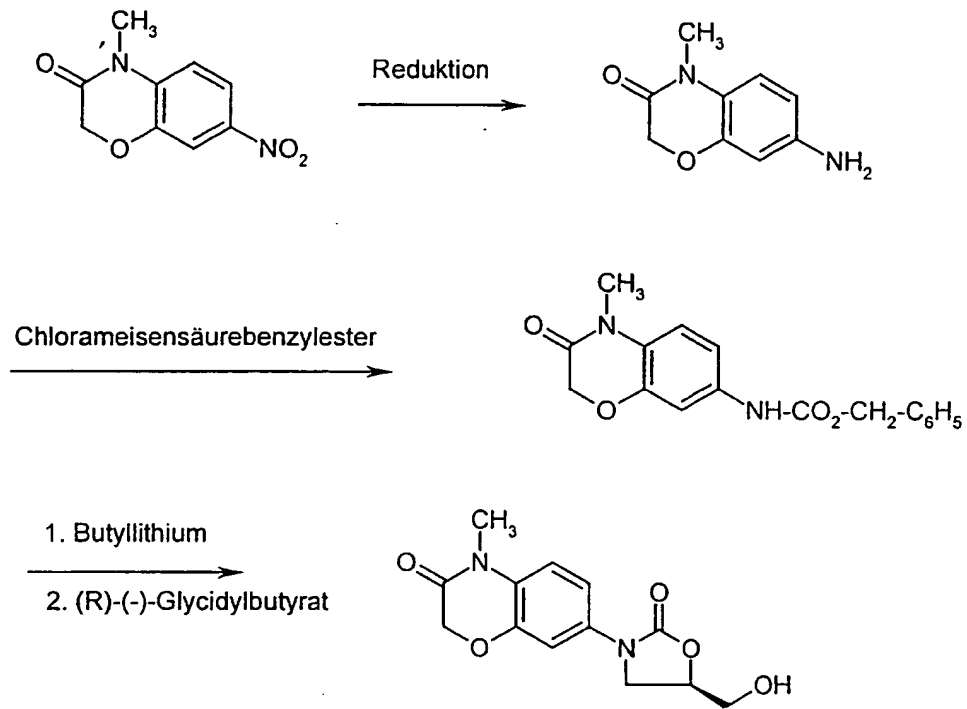
in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit eines Hilfsmittels zu enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) umsetzt

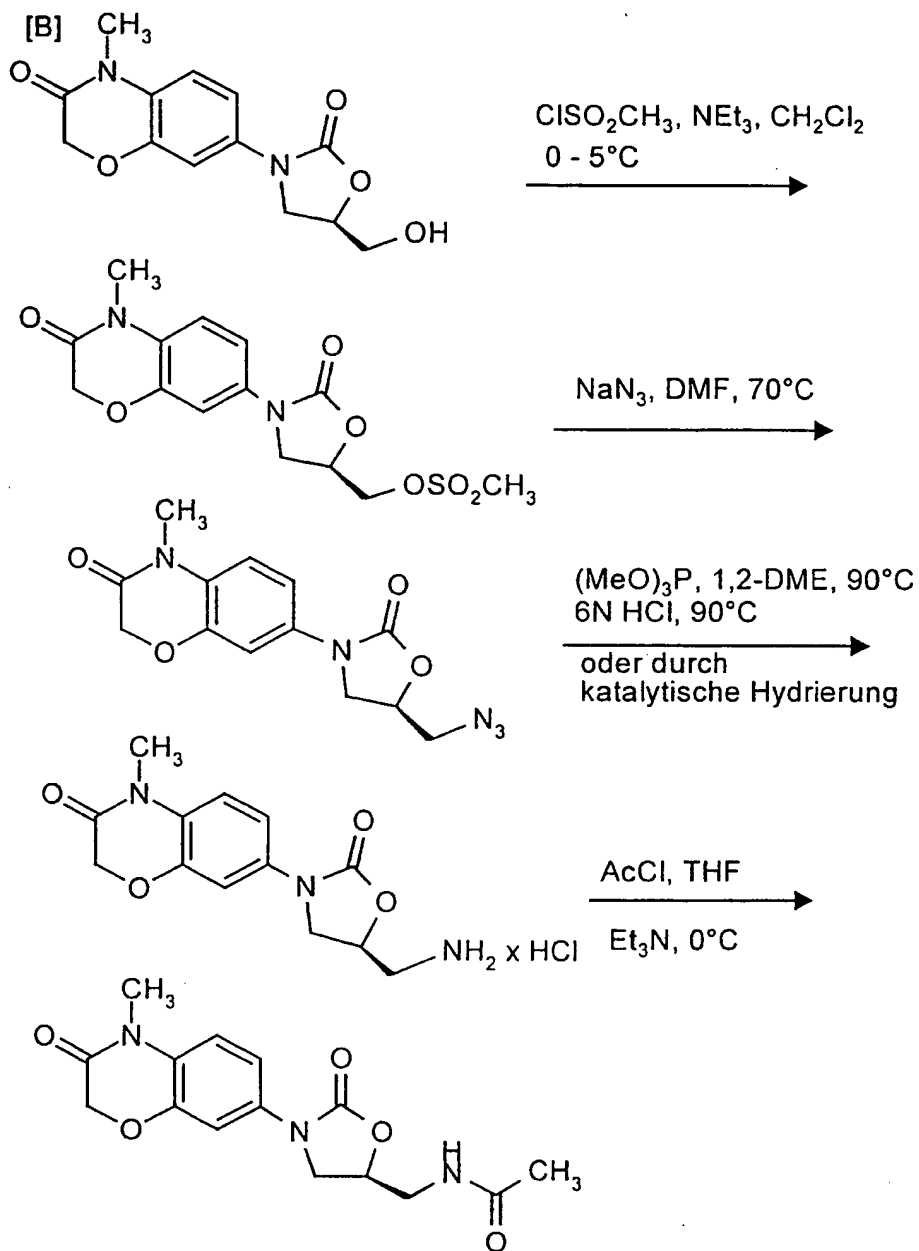
10 und im Fall der S-Oxide eine Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure anschließt

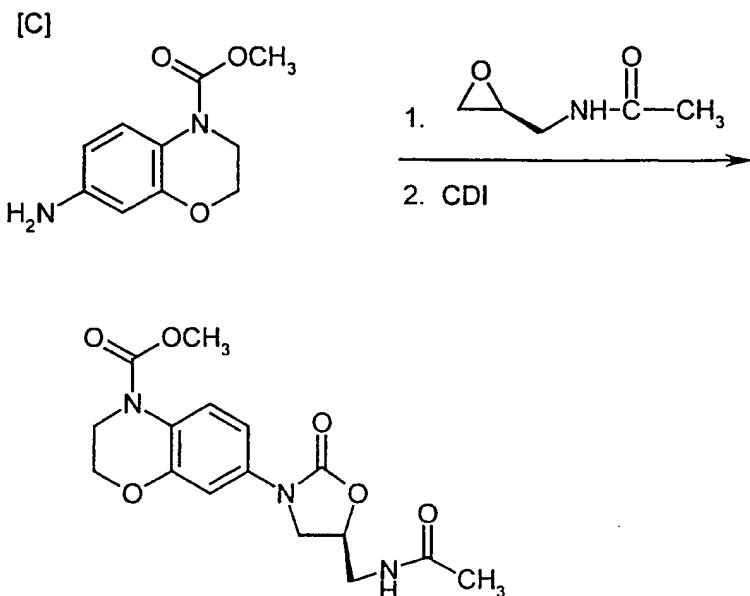
und gegebenenfalls im Fall R^6 , R^{11} und/oder $R^{12} \neq H$ eine Alkylierung nach üblichen Methoden durchführt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]







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 (Red-Al) oder Boran-Tetrahydrofuran eingesetzt.

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$.

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 wird die Reaktion mit Hydriden wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumcyanoborhydrid eingesetzt.

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. Besonders bevorzugt ist Methanol.

Die Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester erfolgt in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise in Tetrahydrofuran.

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

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 Formel (III), eingesetzt.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis $+30^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei 0°C .

Die Cyclisierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise in Tetrahydrofuran.

Als Basen eignen sich für diesen Schritt im allgemeinen Lithiumalkylverbindungen oder Lithium-N-silylamide, wie beispielsweise n-Butyllithium, Lithiumdiiso-propylamid oder Lithium-bis(trimethylsilyl)amid, vorzugsweise Lithium-bis(trimethylsilyl)amid oder 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 Formel (IV), eingesetzt.

5 Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis -50°C , vorzugsweise bei -78°C gearbeitet.

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.

10

Als Lösemittel für das Verfahren [B] eignen sich 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 15 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 20 genannten Lösemittel verwendet werden.

Als Basen eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten für das Verfahren [B] die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder 25 Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat 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)triphenysilylamid oder 30 Lithiumalkyle wie n-Butyllithium.

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.

- 5 Als Lösemittel für das Verfahren [C] eignen sich die üblichen Lösemittel. Bevorzugt sind Dichlormethan und Chloroform für die Umsetzung mit dem Epoxid und THF für den Ringschluß mit Carbonyldiimidazol (CDI).

- 10 Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, gearbeitet. Beim Ringschluß mit CDI liegt die Reaktionstemperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Tetrahydrofurans.

- 15 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.

- 20 Die Oxidation erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Methylenechlorid mit Oxidationsmitteln wie beispielsweise Metachlorperbenzoesäure, Wasserstoffperoxid oder Peressigsäure, vorzugsweise mit Magnesiummonoperoxyphthalinsalz in einem Temperaturbereich von 0°C bis 80°C, bevorzugt von 0°C bis 40°C.

- 25 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.
- 30 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 Raumtemperatur bis +100°C, bei Normaldruck durchgeführt.

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind in Abhängigkeit von der Definition des Substituenten A an sich bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren [vgl. D. R. Shridhar et al. SYNTHESIS 1982, 986 - 987] hergestellt werden, wobei im Fall, daß das unter A aufgeführte heterocyclische Ringsystem eine freie N-Funktion trägt, diese zunächst nach der oben beschriebenen Alkylierungsmethode alkyliert wird.

10

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) und (IV) sind teilweise bekannt oder neu und können dann beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind an sich bekannt oder nach publizierten Verfahren herstellbar.

20

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) - (Ie) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

30

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.

Die Mikrotiterplatten wurden bei 37°C bebrütet und nach ca. 20 Stunden oder nach 3 bis 5 Tagen abgelesen. Der MHK-Wert ($\mu\text{g/ml}$) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der kein Wachstum zu erkennen war.

5 **MHK-Werte ($\mu\text{g/ml}$):**

Bsp.-Nr.	<i>S. aureus</i> 133	<i>M. smegmatis</i> DSM 43465	<i>S. pneumoniae</i> SP 665
1	4	2	2
9	2	1	1
25	4	2	1
41	4	2	2
42	4	8	2
45	4	2	4
47	4	2	2
51	8	16	32
75	2	1	1
81	8	4	4
110	2	2	2
115	8	4	8
121	1	1	2
128	8	8	8
136	4	16	32
148	8	8	>32
161	4	2	4
170	4	-	16
171	2	-	8

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) und (Ie) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum, speziell

gegen gram-positive Keime und einige gram-negative Bakterien sowie Mycobacterien, Corynebakterien, Haemophilus influenzae und anaerobe Keime auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam, das heißt sie haben eine breite antimikrobielle Wirkung. Mit ihrer Hilfe können gram-positive Keime, gram-negative Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen wie Mycoplasmen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

10

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.

15

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.

20

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

25

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.

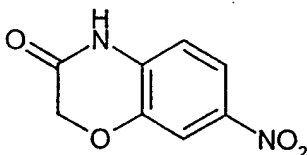
30

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
- 5 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 30 mg/kg, Körpergewicht.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen, auch mit anderen Antibiotika kombiniert werden.

AusgangsverbindungenBeispiel 1A

5 7-Nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-on



Die Substanz ist literaturbekannt und wurde nach 2 Vorschriften hergestellt:

10

1. nach D. R. Shridhar et al. OPPI 14 (3) 1982, 195 - 7 aus 2-Amino-5-nitrophenol (käuflich bei FLUKA), Chloressigsäurechlorid und Natriumhydrogencarbonat in Isobutylmethylketon und Wasser

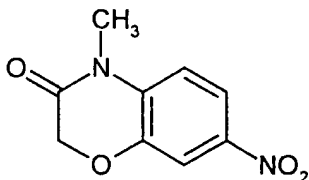
15 oder

2. nach D. R. Shridhar et al. SYNTHESIS 1982, 986 - 7 aus käuflichem 2-Amino-5-nitrophenol und Bromessigsäureethylester in DMF mit Kaliumfluorid

20 gelbe Kristalle, Fp > 225 ° C (Zers.)

Beispiel 2A

4-Methyl-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-on



25

0,1 g (0,515 mmol) der Verbindung 1A werden unter Argon thmosph re in 2 ml DMF gelöst, mit 75 mg (0,515 mmol) wasserfreiem K_2CO_3 versetzt, auf 0 C abgekühlt und tropfenweise unter Rühren mit 0,32 ml Methyljodid ($d = 2,28$) versetzt.
5 Man lässt noch 2 h bei RT nachrühren und gießt dann auf Eis. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und i.V. getrocknet.

gelbliche Kristalle,

Fp: 198 C

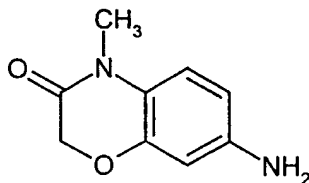
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,89

10 Ausbeute: 90 mg (84,3 % d. Th.)

Beispiel 3A

4-Methyl-7-amino-2H-1,4-benzoxazin-3-on

15



1 g (4,8 mol) der Verbindung 2A wird in 30 ml THF abs. gelöst, mit 100 mg Pd-C, 10 %ig, suspendiert in wenig Methanol p. a., versetzt und bei 5 bar 6 h lang hydriert.
20 Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung i.V. zur Trockne eingedampft und i.V. getrocknet.

fb. Kristalle,

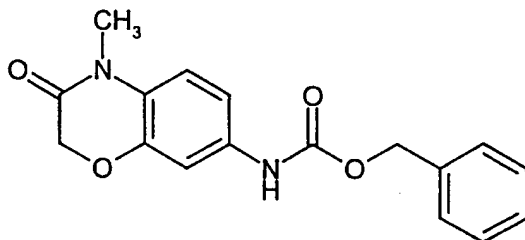
Fp: 155 C

R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,55

25 Ausbeute: 0,82 g (96 % d. Th.)

Beispiel 4A

4-Methyl-7-benzyloxycarbonylamino-2H-1,4-benzoxazin-3-on



5

2 g (11,2 mmol) der Verbindung 3A werden in 25 ml THF, 25 ml Wasser und 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 3,88 g (22,4 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Anschließend

10 läßt man noch vier Stunden bei RT nachrühren. Man extrahiert die Reaktionslösung mehrfach mit Chloroform, trocknet die organische Phase, dampft sie i. V. zur Trockne ein und rekristallisiert den Rückstand aus 2-Propanol.

fbl. Kristalle,

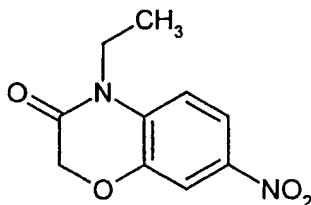
Fp: 163°C

15 R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,35

Ausbeute: 2,56 g (73 % d. Th.)

Beispiel 5A

20 4-Ethyl-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-on



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2A aus 2 g (10,3 mmol) der Verbindung des Beispiels 1A, 1,57 g (10,3mmol) DBU und 2,4g (15,45 mmol) Ethyliodid in 50 ml DMF hergestellt.

gelbe Kristalle (rekrist. aus 2-Propanol),

5 Fp: 116°C

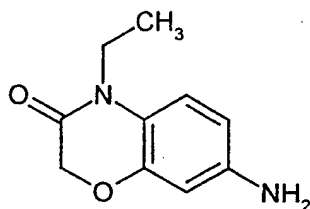
R_f (Toluol/Ethanol =10/1)=0,52

Ausbeute: 1.34 g (59% d.Th.)

Beispiel 6A

10

4-Ethyl-7-amino-2H-1,4-benzoxazin-3-on



15 Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3A aus 10,57 g (48 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A in 170 ml THF (hydriert mit 3 bar Wasserstoff und Pd-C 10%ig als Katalysator) bei 60°C hergestellt.

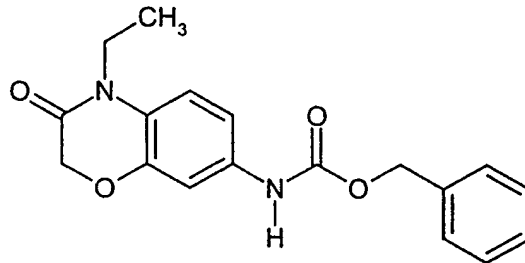
tbl.Kristalle,

Fp: 135°C

20 R_f (Toluol/Ethanol= 10/1)= 0,28

Beispiel 7A

4-Ethyl-7-benzyloxycarbonylamino-2H-1,4-benzoxazin-3-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4A aus 0,7 g (3,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A in THF und gesättigter NaHCO₃-Lösung mit 1,25 g (7,2 mmol) Chlorameisensäurebenzylester hergestellt.

10 fbl. Kristalle

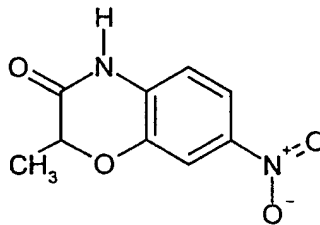
R_f (Toluol/Ethanol=10/1)=0,3

Ausbeute: 0,68 g (58% d. Th.)

Beispiel 8A

15

2-Methyl-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-on



20 100 g (0,64 mol) 5-Nitro-2-aminophenol wurden in 480 ml p.a. DMF gelöst, mit 96,9 g (1,67 mol) Kaliumhydroxid versetzt und auf 50-60°C erwärmt. Hierzu läßt man unter Rühren 115,8 g (0,64 mol) α-Brompropionsäureethylester tropfen. Man

läßt die Temperatur nach der Zugabe noch 6h bei 50-60°C, über Nacht bei RT und fällt das Produkt mit Eiswasser. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

gelbe Kristalle,

5 Fp: 215-6°C (Zers.)

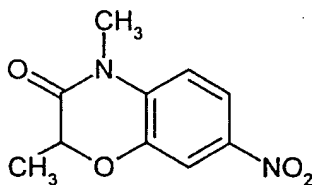
R_f (Toluol/Ethanol 10/1) = 0,63

Ausbeute, roh : 130° (96,2%)

Beispiel 9A

10

2,4-Dimethyl-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-on



15 100 g (0,48 mol) der Verbindung aus Beispiel 8A werden in 2,3l DMF gelöst, mit 72,9 g (0,48mol) DBU versetzt und 1h bei 50°C gerührt. Hierzu läßt man 102 g (0,72 mol) Methyljodid tropfen und rührt anschließend über Nacht bei 100°C. Nach dem Erkalten dampft man das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend ab, filtriert den gelben Niederschlag und wäscht ihn mit Benzyl-isopropyl-ether nach. Die Rekrystal-

20 lisation erfolgt aus 2-Propanol.

gelbe Kristalle,

Fp: 181°C

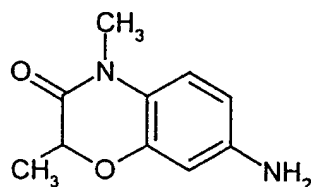
R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,35

Ausbeute (nach Rekrystalisation): 78 g (73,1% d.Th.)

25

Beispiel 10A

2,4-Dimethyl-7-amino-2H-1,4-benzoxazin-3-on



5

62,5 g (0,3 mol) der Verbindung aus Beispiel 9A werden in 2,5 l abs. THF gelöst, mit 4,6 g Pd-C, 10%ig versetzt und über Nacht bei 60°C bei 1-3 bar Wasserstoff hydriert (im 3 l-Autoklaven). Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft.

10

fbl. Kristalle

Fp: 132°C

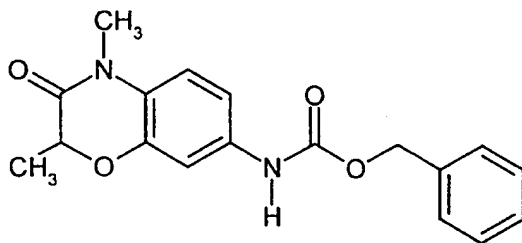
R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,2

Ausbeute: 51 g (94,4% d.Th.)

15

Beispiel 11A

2,4-Dimethyl-7-benzyloxycarbonylamino-2H-1,4-benzoxazin-3-on



20

52 g (0,27 mol) des Amins aus Beispiel 10A werden in 546 ml THF gelöst und mit 650 ml Wasser und 650 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Hierzu tropft man unter Rühren bei 0°C 100,8 g (0,58 mol) Chlorameisensäurebenzylester. Anschlie-

ßend läßt man noch 4h bei RT nachrühren. Es wird 4x mit 500 ml Chloroform extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und i.V. eingengt. Rekristallisation aus 2-Propanol.

fbI Kristalle,

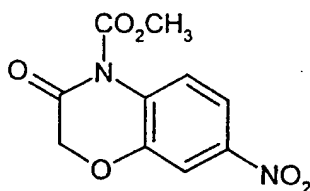
Fp: 120°C

5 R_f (Toluol/ Ethanol = 10/1) = 0,4

Ausbeute: 46 g (52,2% d.Th.)

Beispiel 12A

10 4-Methoxycarbonyl-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-on



15 1 g (5,15 mmol) der Verbindung 1A und 5,15 ml (5,15 mmol) Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid (LiHMDS) werden in 25 ml abs. THF gelöst und bei 0°C unter Rühren tropfenweise mit 0,6 ml (1 molar in Hexan) (7,65 mmol) Chlorameisensäuremethylester (stark exotherm) versetzt. Danach rührt man noch 3 Stunden bei RT. Anschließend wird das Lösemittel i.V. abdestilliert und der Rückstand aus 2-Propanol rekristallisiert.

20 gelbl.Kristalle,

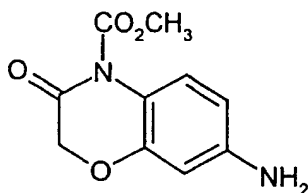
Fp: 190°C

R_f (Toluol /Ethanol= 10/3) = 0,11

Ausbeute: 0,89 g (68,5% d.Th.)

Beispiel 13A

4-Methoxycarbonyl-7-amino-2H-1,4-benzoxazin-3-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3A aus 13 g (51,5 mmol) der Nitroverbindung aus Beispiel 12A und 2 g Pd-C, 10%ig, in 400 ml abs. THF bei 60°C und 3 bar Wasserstoff (dreimal Wasserstoff nachpressen, Dauer insgesamt 18 Stunden) hergestellt.

10

fbl. Kristalle,

Fp: 180°C

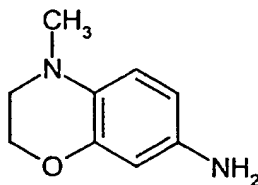
R_f (Dichlormethan/Methanol = 15/1) = 0,69

Ausbeute: 8,9 g (77,8% d.Th.)

15

Beispiel 14A

4-Methyl-7-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin



20

4,8 g (27 mmol) der Verbindung des Beispiels 3A werden unter Argonatmosphäre in 50 ml abs. THF gelöst, auf 5-10°C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 27 ml (94 mmol \cong 3,5 Äquivalenten) Red-Al (Lösung von Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid in Toluol, $[(\text{CH}_3\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{AlH}_2]\text{Na}$) in 75 ml THF

25

5 tropfenweise versetzt. Dabei tritt eine starke Gasentwicklung auf. Man läßt über Nacht bei RT nachrühren, zersetzt dann überschüssiges Red-Al durch vorsichtige Zugabe von Eiswasser, filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab und dampft das Filtrat i.V. zur Trockene ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch getrennt,

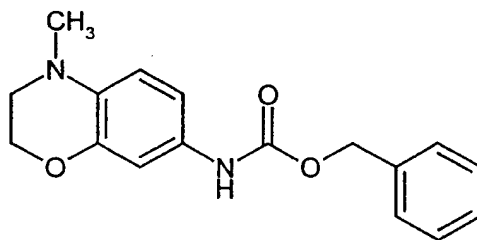
fbf. Öl

R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,48

Ausbeute: 2,22 g (50,1% d.Th.)

10 Beispiel 15A

4-Methyl-7-benzyloxycarbonylamino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin



15

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4A aus 2,22 g (13,5 mmol) des Amins aus Beispiels 14A, und 2,53 g (14,8 mmol \cong 1,1 Äquivalenten) Chlorameisensäurebenzylester in Dioxan hergestellt.

leicht gelbliches Öl

20 R_f (Dichlormethan/ Methanol = 100/3) = 0,92

Ausbeute: 4,8 g (roh)

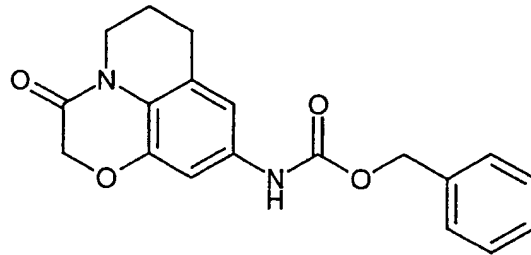
Nach erneuter Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/1) beträgt die

Ausbeute: 2,6 g (65,2% d.Th.)

25

Beispiel 16A

9-Benzyloxycarbonyl-6,7-dihydro-5H-pyrido [1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4A aus 10 g
(0,049 mol) 9-Amino-6,7-dihydro-5H-pyrido-[1,2,3,-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on,
50 ml Dioxan, 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 9,2 g
10 (0,054 mol) Chlorameisensäure-benzylester hergestellt.

fb. Kristalle,

Fp: 165-7°C

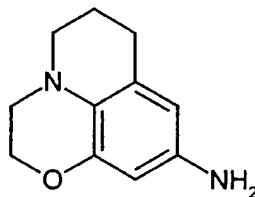
R_f (Dichlormetan/ Methanol= 100/2)= 0,39

Ausbeute: 13 g (78,5% d.Th.)

15

Beispiel 17A

9-Amino-6,7-dihydro-5H-pyrido [1,2,3,-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin



20

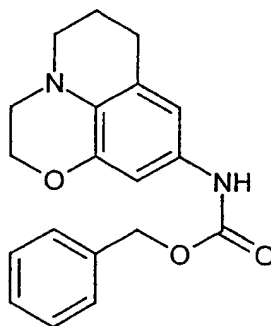
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 14A aus 3 g (0,0147 mol) der Verbindung 9-Amino-6,7-dihydro-5H-pyrido-[1,2,3,-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on und 20,55 ml (5,25 mmol) Red-Al in THF hergestellt.

fbl.Öl

- 5 R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/7) = 0,3
Ausbeute: 750mg (26,9% d.Th.)

Beispiel 18A

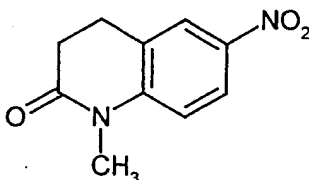
- 10 9-Benzyloxycarbonylamino-6,7-dihydro-5H-pyrido [1,2,3,-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin



- 15 Die Titelverbindung wird in Analogie zu Beispiel 4A aus 0,4 g (2,11 mmol) des Amins aus Beispiel 17A, 0,4 g (2,332 mmol) Chlorameisensäurebenzylester, 2,5 ml Dioxan und 4 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung hergestellt. Die chromatographische Trennung erfolgt in Dichlormethan/Methanol = 100/1.
 R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/7) = 0,83
- 20 Ausbeute: 600 mg (87,8% d.Th.)

Beispiel 19A

1-Methyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



5

50 g (0,266 mol) 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on werden unter Argon-
atmosphäre in 500 ml Dimethoxyethan gelöst, unter Rühren zunächst mit 36,7 g
(0,266 mol) Kaliumcarbonat und anschließend mit 33,1 ml ($d = 2,28$, 0,532 mol)
10 Methyljodid versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten fällt man die
Hauptmenge mit Wasser (26 g), extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Essigester,
trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, dampft i.V. zur Trockene ein und
trocknet im Hochvakuum (22 g).

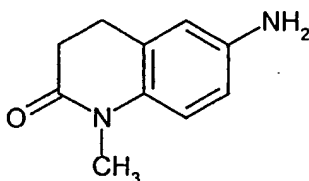
gelbliche Kristalle

15 Ausbeute: 48 g (97,5% d.Th.)

Beispiel 20A

1-Methyl-6-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on

20



50 g (0,242 mol) der Verbindung aus Beispiel 19A werden in 200 ml Methanol und
200 ml DMF gelöst, mit 2 g Katalysator (Pd-C, 5%ig) versetzt und über Nacht bei
25 Raumtemperatur bei 3 bar mit Wasserstoff hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Kata-

lysators wird das Filtrat i.V. auf ein kleines Volumen eingengt und der Rückstand säu-
enchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Petrolether/Essigester = 10/1)

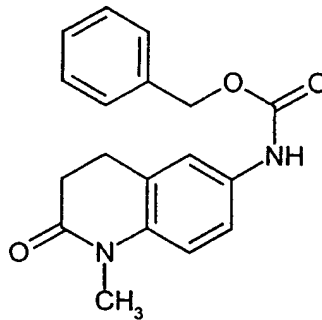
fb. Kristalle

Ausbeute: 29 g (68,0% d.Th.)

5

Beispiel 21A

1-Methyl-6-benzyloxycarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



10

29 g (0,164 mol) des Amins aus Beispiel 20A werden in 300 ml abs. Dichlormethan
gelöst, mit 26,2 ml (0,189 mol) Triethylamin versetzt, auf 0°C abgekühlt und unter
Rühren tropfenweise mit 29,5 ml (0,173 mol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt.

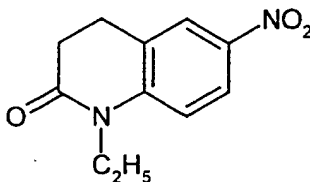
15 Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren, dampft i.V. das Lösemittel
weitgehend ab und fällt das Produkt durch Zugabe von Wasser. Es wird abfiltriert,
getrocknet (30 g, roh) und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Lauf-
mittel: Petrolether/Essigester = 1/1).

fb. Kristalle

20 Ausbeute: 6 g (11,7% d.Th.)

Beispiel 22A

1-Ethyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



5

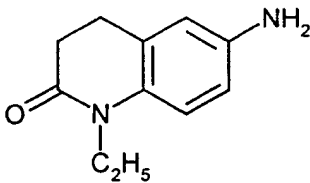
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 19A aus 50 g (0,266 mol) 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, 36,7 g (0,266 mol) Kaliumcarbonat und 39,7 ml (0,532 mmol) Ethylbromid hergestellt.

10 gelbliche Kristalle

Ausbeute: 49 g (83,6% d.Th.)

Beispiel 23A

15 1-Ethyl-6-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



20

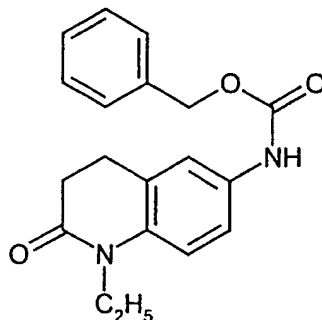
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 20A aus 29 g (0,132 mol) der Nitroverbindung aus Beispiel 25A und 2 g Katalysator, Pd-C, 5%ig, hergestellt.

fbl. Produkt

Ausbeute, roh: 35 g (>100% d.Th.)

Beispiel 24A

1-Ethyl-6-benzyloxycarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 21A aus 50 g (0,263 mol) des Amins aus Beispiel 26A, 12,6 g (0,526 mol) Natriumhydrid und 123 ml (0,867 mol) Chlorameisensäurebenzylester in 500 ml Dimethoxyethan und anschließender Neutralisation mit 1N Salzsäure hergestellt.

10

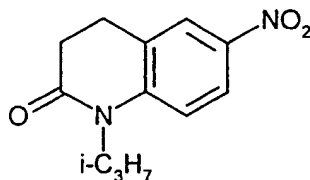
fbl.Produkt

Ausbeute: 66 g (77,4% d.Th.)

Beispiel 25A

15

1-Isopropyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 19A aus 50 g (0,266 mol) 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on (21A), 36,7 g (0,266 mol) Kaliumcarbonat und 52 ml (0,532 mmol, $d = 1,743$) Isopropyljodid hergestellt. Säulen-

chromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Petrolether/Essigester = 20/1 bis 10/1

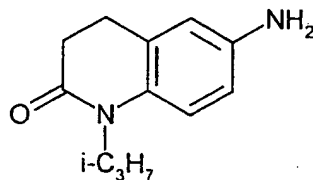
gelbliches Produkt

Ausbeute: 24 g (38,5% d.Th.)

5

Beispiel 26A

1-Isopropyl-6-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



10

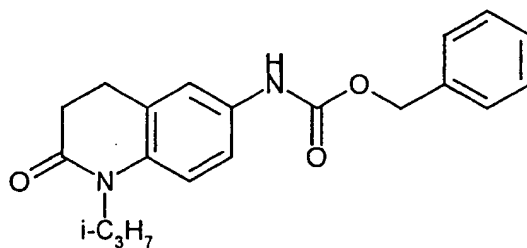
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 20A aus 24 g (0,102 mol) der Nitroverbindung aus Beispiel 28A und 2 g Pd-C, 5%ig, in 300 ml DMF/Methanol =1/1, bei 3 bar Wasserstoffdruck über 3 Tage hergestellt.

15 fbl.Produkt

Ausbeute, roh: (>100%)

Beispiel 27A

20 1-Isopropyl-6-benzyloxycarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



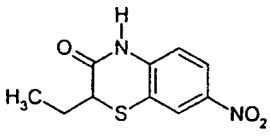
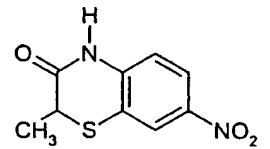
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 21A hergestellt. 7,52 g (0,313 mol) Natriumhydrid werden in 300 ml THF vorgelegt und in 15 min. tropfenweise unter Rühren mit 32 g (0,1568 mol) des Amins aus Beispiel 26A versetzt. Dazu tropft man bei 0°C 73,6 ml (0,518 mol) Chlorameisensäurebenzylester. Anschließend wird über Nacht bei RT gerührt.

5 fbl. Produkt

Ausbeute: 12 g (22,6% d.Th.)

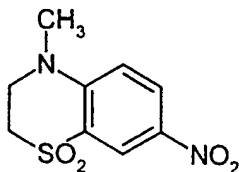
10 Analog der Umsetzung von 7-Nitro-2H-1,4-benzthiazin-3-on [Herstellung erfolgt nach: A. Martani et al., Ann. Chim. (Rome) 1968), 58(11), 1226-1237] wurden die in Tabelle I aufgeführten Verbindungen erhalten:

15 **Tabelle I:**

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)
28A		82	172	0,49 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)
29A		70	228	-

Beispiel 30A

1,1-Dioxo-7-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzthiazin



5

5,7 g (25 mmol) 1,1-Dioxo-7-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzthiazin [hergestellt analog F. Babudri, J. Chem. Soc. Perkin Trans.I, 8, 1984, 1949-55 aus dem entsprechenden Thiazin und Chlorperbenzoesäure] werden zu einem Gemisch von 1 g (25 mmol) Natriumhydrid (60%) in 250 ml THF p.A. portionsweise zugegeben. Es wird 30 Minuten nachgerührt, anschließend 200 mg Natriumhydrid zugegeben und nochmals 30 Minuten gerührt. Danach wird die Lösung von 4,97 g (35 mmol) Methyljodid in 10 ml THF zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/0,75) chromatographiert.

15

Ausbeute 5,6 g (92,6 % d.Th.)

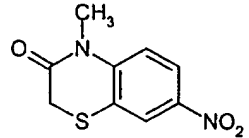
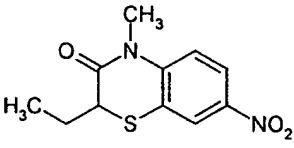
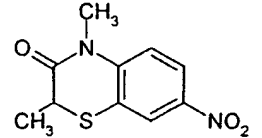
Schmelzpunkt :201°C

 R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/2,5) = 0,62

20

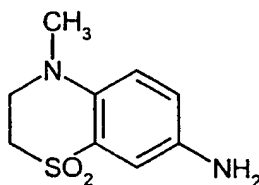
Analog zu Beispiel 30A werden die in Tabelle II aufgeführten Verbindungen erhalten.

Tabelle II

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel/Verhältnis)
31A		80	156-157	-
32A		86	Öl	0,73 (Dichlormethan / Methanol = 100/5)
33A		85	183	-

5 Beispiel 34A

1,1-Dioxo-4-methyl-7-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzthiazin



10

5,6 g (23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A werden in 560 ml THF mit 500 mg Pd/C (10%) 1 Stunde bei 3 bar hydriert. Der Katalysator wird über Celite abgesaugt und das Lösungsmittel einrotiert. Ausbeute: 4,9 g (quantitativ)

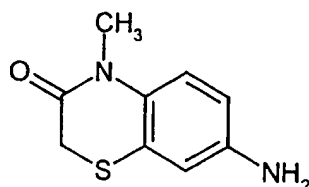
Schmelzpunkt: 165°C

15

R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,56

Beispiel 35A

4-Methyl-7-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzthiazin



5

21,6 g (0,096 mol) der Verbindung aus Beispiel 31A werden in 675 ml Ethanol und 6,72 g Calciumchlorid in 163 ml Wasser vorgelegt. Anschließend wird portionsweise 22 g Zink-Staub zugegeben und eine Stunde am Rückfluß gekocht. Es wird heiß abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

10

Ausbeute: 7,8 g (42% d.Th.)

Fp: Öl

 R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/5) = 0,45

15

Analog zum Beispiel 35A werden die Verbindungen in Tabelle III erhalten:

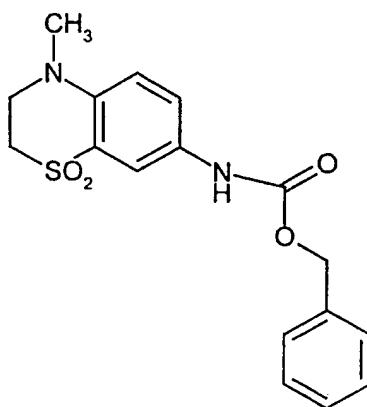
Tabelle III

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R_f (Laufmittel/Verhältnis)
36A		33	Öl	0,64 (Dichlormethan / Methanol = 9/1)
37A		quant.	Öl	-

Beispiel 38A

1,1-Dioxo-4-methyl-7-benzyloxycarbonyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzthiazin

5



4,86 g (22,2 mmol) 7-Amino-1,1-dioxo-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo-1,4-thiazin
(Beispiel 34A) werden in 46,6 ml Wasser, 38 ml THF und 46,6 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bei 0°C vorgelegt. Anschließend werden 3,6 ml Chlorameisensäurebenzylester zugegeben; es wird 1 Stunde nachgerührt. Der Ansatz wird
10 auf Wasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird eingengt und das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100/5 bis 100/3) chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird in
15 Dichlormethan aufgenommen und mit Petrolether ausgefällt.

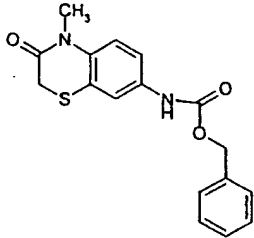
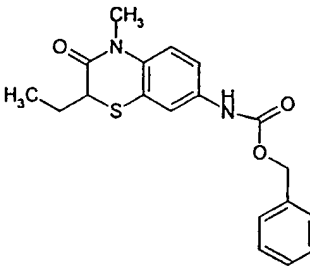
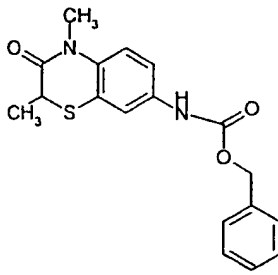
Ausbeute: 4,8 g (55%d.Th.)

Schmelzpunkt: 157°C

Analog zum Beispiel 38A wurden die Verbindungen in Tabelle IV erhalten:

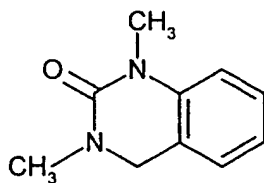
20

Tabelle IV

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel/Verhältnis)
39A		60	161	
40A		40	122	0,76 (Dichlormethan / Methanol = 9/1)
41A		76	112-115	0,58 (Dichlormethan / Methanol = 100/2,5)

5 **Beispiel 42A**

1,3-Dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

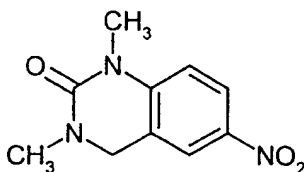


Zu einer gerührten Suspension von 7,99 g (199,76 mmol) Natriumhydrid in 200 ml wasserfreiem DMF gibt man portionsweise 32,40 g (199,76 mmol) 3,4-Dihydro-3-methyl-2(1H)-chinazolinon zu und rührt noch 0,5 Stunden bei Raumtemperatur nach.
5 Dazu tropft man langsam 12,49 ml (199,76 mmol) Iodmethan und rührt 15 Stunden bei Raumtemperatur. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 500 ml Wasser versetzt. Man extrahiert mit 3 x 100 ml Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte mit MgSO₄. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie des Rückstands an
10 350 g Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 4/1) erhält man 32,40 g (88% d. Th.) der Titelverbindung als farbloses Öl.
R_f = 0,35 (Dichlormethan/Methanol = 95/5)

Beispiel 43A

15

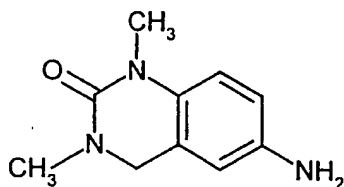
1,3-Dimethyl-3,4-dihydro-6-nitro-2(1H)-chinazolinon



20 Zu 27,76 ml (0,50 mol) 96%iger Schwefelsäure tropft man unter Rühren bei 0°C langsam 8,81 g (50 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A und dann bei 15-20°C vorsichtig 2,07 ml (50 mmol) Salpetersäure. Man rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur und rührt das Reaktionsgemisch in 500 ml Eiswasser ein. Der Niederschlag wird filtriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 4,70 g (43% d. Th.) der
25 Titelverbindung als helle Kristalle.
R_f = 0,67 (Dichlormethan/Methanol = 95/5)

Beispiel 44A

6-Amino-1,3-dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon



5

Eine Lösung von 29,50 g (84 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43A in einem Gemisch aus 200 ml Methanol und 100 ml DMF wird in Gegenwart von 1 g Palladium auf Kohle (5 %) über Nacht bei einem Druck von 3 bar Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird durch Filtration abgetrennt, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an 500 g Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 7/3) gereinigt. Man erhält 15,9 g (98 % d.Th.) der Titelverbindung als hellgelbe Kristalle.

10

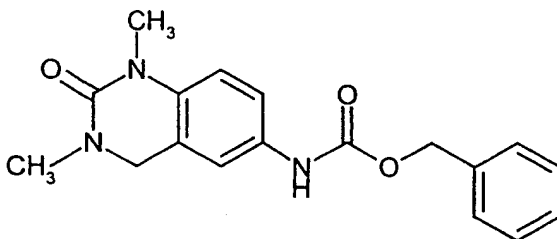
Fp: 157°C

15

R_f = 0,12 (Essigester/Cyclohexan = 7/3)**Beispiel 45A**

6-Benzyloxycarbonylamino-1,3-dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

20



Zu einer auf 0°C gekühlten, gerührten Lösung von 4,20 g (21,96 mmol) der Verbindung des Beispiels 44A in 100 ml Wasser und 50 ml THF werden innerhalb von

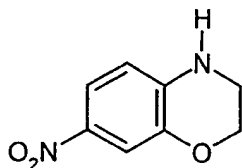
30 min. 4,12 g (14,16 mmol) Chlorameisensäurebenzylester getropft, wobei der pH = 10 durch gleichzeitige Zugabe einer 4N NaOH-Lösung gehalten wird. Man rührt noch 2 h bei 0°C nach, dampft das THF im Vakuum ab und extrahiert den Rückstand mit 3 x 40 ml Essigester. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösemittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch Verreiben mit Ether kristallisiert. Man erhält 6,90 g (95% d.Th.) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Fp: 143°C

R_f = 0,32 (Essigester/Cyclohexan = 7/3)

Beispiel 46A

7-Nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin



6 ml einer 1 molaren Lösung von BH₃ x THF (5,9 mmol) werden vorgelegt, auf 0°C abgekühlt und unter Argonatmosphäre mit 0,5 g (0,2575 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A versetzt. Nach 2-stündigem Sieden läßt man abkühlen, versetzt vorsichtig mit 0,75 ml Methanol und erhitzt eine weitere Stunde am Rückfluß. Nach Zusatz von 0,75 ml konzentrierter Salzsäure und weiterem Erhitzen am Rückfluß (ca. 1 Stunde), läßt man erkalten und dampft das Lösemittel i.V. bis zur Trockne ab. Man verrührt den Rückstand mit Diethylether, löst den Rückstand in 1 n Natronlauge (ggfs. etwas Methanolzusatz) und extrahiert mit Essigester. Nach Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat und Filtrieren dampft man das Lösemittel im Vakuum zur Trockne ab.

leicht bräunliche Kristalle

Fp.: 184°C

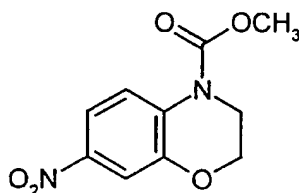
Ausbeute: 280 mg (60,3% d.Th.)

R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/1) = 0,79

Beispiel 47A

5

4-Methoxycarbonyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin



10 200 mg (1,11 mmol) des Beispiels 46A werden unter Argonatmosphäre in 1 ml Dichlormethan gelöst und innerhalb 1 Minute bei 0°C mit 0,33 ml (1,33 mmol) N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (Aldrich) in 1 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend läßt man noch 1 Stunde nachreagieren, wobei die Temperatur auf RT ansteigt. Kurzes Erwärmen und Weiterreagieren bei RT über Nacht vervollständigen die Reaktion. Nach Zusatz von 4,5 ml pH 7-Pufferlösung extrahiert man mit Dichlormethan und dampft die organische Phase i.V. zur Trockne ein. Die Reinigung des verbleibenden Restes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/1.

fbl. Kristalle

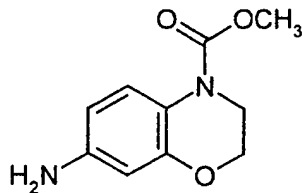
20 Fp.: 116°C

Ausbeute: 100 mg (37,8% d.Th.)

R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/1) = 0,48

Beispiel 48A

4-Methoxycarbonyl-7-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin



5

0,958 g (4,022 mol) der Verbindung aus Beispiel 47A werden in 10 ml Methanol gelöst, mit 100 mg Pd-C (5%ig) versetzt und 1,5 Stunden unter 2 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgel abfiltriert und im Vakuum zur

10 Trockne eingedampft.

fbl. Schaum

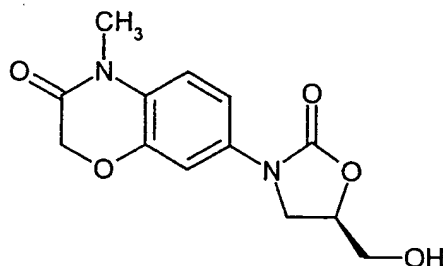
Ausbeute: 0,78 g (93,2% d.Th.)

 R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/1) = 0,78

15

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

5 (5R)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



10 1 g (3,2 mmol) der Verb. 4A wird unter Argon-Atmosphäre in abs. THF gelöst und bei -78 °C tropfenweise unter Rühren mit 2,4 g (3,84 mmol) Butyllithium versetzt. Man läßt 1 Stunde bei -78°C rühren, stellt dann -15°C ein und versetzt tropfenweise mit 0,54 g (3,84 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat. Anschließend läßt man die Temperatur auf RT ansteigen und rührt über Nacht nach. Man versetzt mit einer Spatelspitze Cäsiumcarbonat und erhitzt ca. 1 h zum Sieden. Anschließend versetzt
 15 man mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, i. V. zur Trockne eingedampft und getrocknet (Hochvakuum).

fbl. Kristalle;

Fp: 167°C

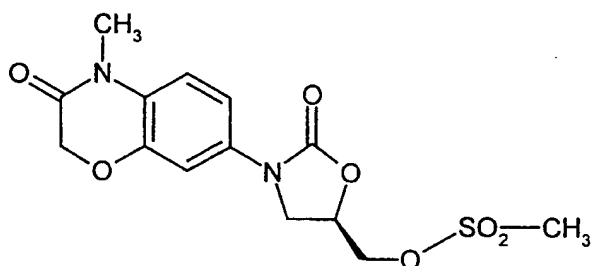
20 R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,12

Ausbeute: 0,58 g (65 % d. Th.)

Beispiel 2

(5R)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-on

5



2,8 g (10,1 mmol) der Verbindung 1 werden in 60 ml Dichlormethan gelöst, mit 1,02 g (10,1 mmol) Triethylamin versetzt, auf 0°C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 1,35 g (11,8 mmol) Mesylchlorid in 10 ml Dichlormethan versetzt. Nach einer Stunde Reaktionszeit bei 0°C erhöht man auf RT und läßt über Nacht nachreagieren.

10 fbl: Kristalle

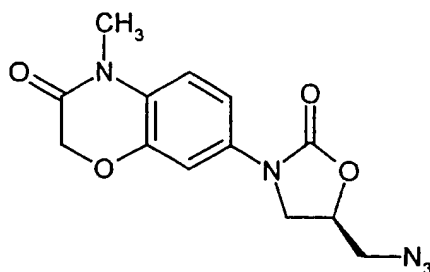
R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,16

15 Ausbeute: 3,0 g (84 % d. Th.)

Beispiel 3

(5R)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on

20



3,0 g (84 mmol) der Verbindung 2 werden in 12 ml abs. DMF gelöst, mit 0,77 g (11,8 mmol) Natriumazid versetzt und über Nacht auf 70°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird abschließend mit Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

5 fbl. Kristalle

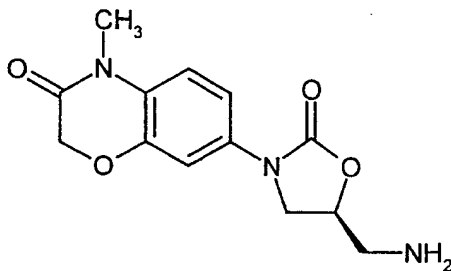
R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,13

Ausbeute: \approx quantitativ, 2,5 g

Beispiel 4

10

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



15 2,5 g (8,2 mmol) der Verbindung 3 werden in 170 ml Essigsäureethylester gelöst, mit 1 g Pd-C (10 %ig) versetzt und bei 3 bar Wasserstoffdruck bei 60°C hydriert (die Katalysatorzugabe muß ggf. wiederholt werden). Nach Beendigung der Hydrierung wird der Katalysator abgesaugt, das Filtrat i.V. zur Trockne eingengt und aus 2-Propanol rekristallisiert.

20 fbl. Kristalle,

Fp: 154°C

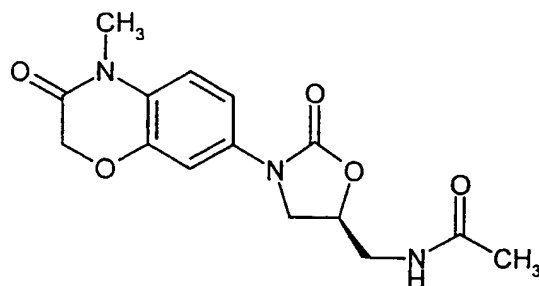
R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,31

Ausbeute: 1,42 g (62 % d. Th.)

Beispiel 5

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on

5



150 mg (0,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 122 mg (1,22 mmol) Triethylamin versetzt, auf 0°C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 60 mg (0,75 mmol) Acetylchlorid in 2 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend läßt man über Nacht bei RT nachreagieren. Man dampft i.V. zur Trockne ein und rekristallisiert den Rest aus 2-Propanol.

fb: Kristalle,

Fp: 167°C

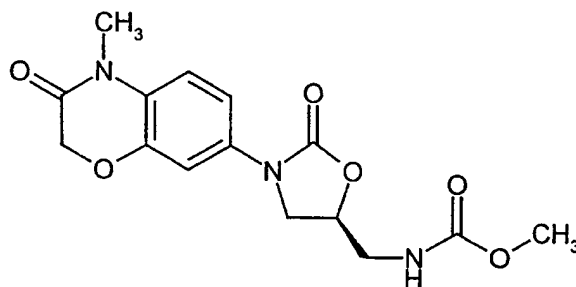
15 R_f (Toluol/Ethanol = 5/1) = 0,36

Ausbeute: 148 mg (80 % d. Th.)

Beispiel 6

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-methoxycarbonylaminoethyl-oxazolidin-2-on

5



150 mg (0,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 122 mg (1,2 mmol) Triethylamin werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf 0°C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 71 mg (0,75 mmol) Chlorameisensäuremethylester versetzt. Anschließend läßt man über Nacht bei Raumtemperatur nachreagieren. Man engt i.V. zur Trockne ein und reinigt den Rest säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Toluol/Ethanol = 6/1).

fbl. Kristalle,

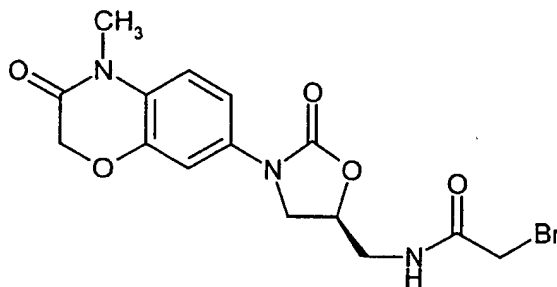
15 Fp: 169°C

R_f (Toluol/Ethanol = 5/1) = 0,27

Ausbeute: 130 mg (71,7 % d. Th.)

Beispiel 7

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-bromacetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



5

0,6 g (2,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 0,47 g (4,6 mmol) Triethylamin werden in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf 0°C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 0,72 g (4,6 mmol) Bromacetylchlorid in 10 ml abs. Dichlormethan versetzt. Anschließend läßt man über Nacht bei RT nachreagieren. Man dampft die Reaktionslösung i.V. zur Trockne ein und rekristallisiert den Rest aus 2-Propanol.

10

fb. Kristalle,

Fp > 250°C (Zers.)

R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,28

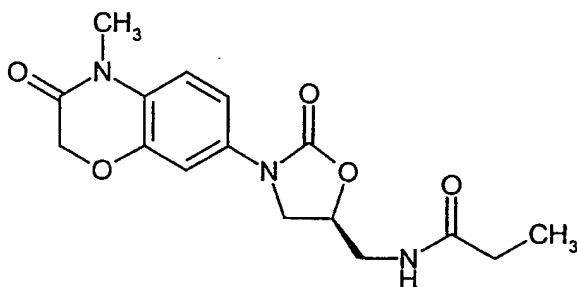
15

Ausbeute: 0,34 g (38,4 % d. Th.)

Beispiel 8

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



0,6 g (2,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 30 ml \cong 0,44 g (4,3 mmol) Triethylamin werden in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf 0°C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 0,43 g (4,3 mmol) Propionsäurechlorid versetzt. Anschließend läßt man über Nacht bei RT nachreagieren. Die Reaktionslösung wird über Kieselgel 60 filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und aus 2-Propanol rekristallisiert.

10 fbl. Kristalle,

15 Fp > 250°C (Zers.)

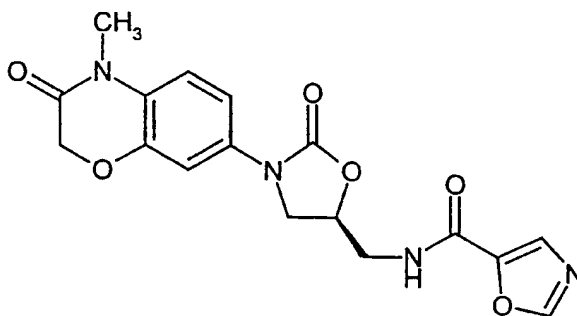
R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,35

Ausbeute: 190 mg (23,7 % d. Th.)

Beispiel 9

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-(oxazol-5-yl-carbonylamino-methyl)-oxazolidin-2-on

5



0,6 g (2,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 30 ml \cong 0,44 g (4,3 mmol) Triethylamin werden in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf 0°C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 0,62 g (4,6 mmol) Oxazol-5-carbonsäurechlorid in 10 ml abs. Dichlormethan versetzt. Man läßt über Nacht bei RT nachreagieren. Die Reaktionslösung wird i. V. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus 2-Propanol rekristallisiert.

fbl. Kristalle,

15 Fp: 229°C (Zers.)

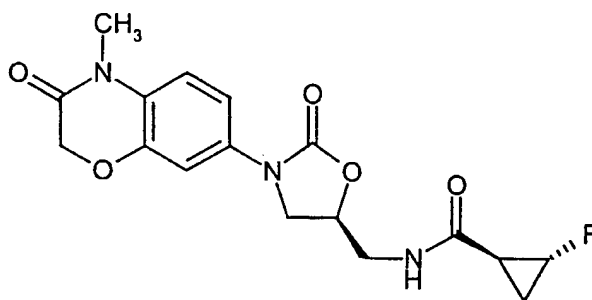
R_F (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,47

Ausbeute: 320 mg (37 % d. Th.)

Beispiel 10

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-[(1R,2R)-2-fluorocyclopropan-carbonylamino-methyl]-oxazolidin-2-on

5



150 mg (0,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 122 mg (1,2 mmol) Triethylamin werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 0,2 mg (0,75 mmol) (1R,2R)-2-Fluorocyclopropylcarbonylchlorid versetzt. Man läßt anschließend über Nacht bei RT nachreagieren. Die Reaktionslösung wird i.V. eingedampft und säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Toluol/Ethanol = 6/1).

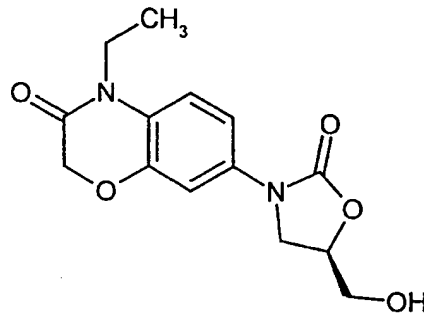
fbl. Kristalle

15 R_f (Toluol/Ethanol = 5/1) = 0,37

Ausbeute: 82 mg (36 % d. Th.)

Beispiel 11

(5R)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 aus 0,68 g (2,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A, 1,6 g (25 mmol) Butyllithium und 0,35g (2,5mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat hergestellt.

10 fbl. Kristalle

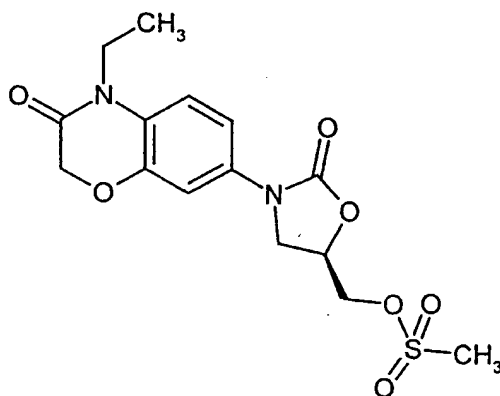
 R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,12

Ausbeute (roh): 0,83g (quantitativ)

Beispiel 12

(5R)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 6A aus 2,57g (ca. 8,8 mmol) rohen Materials der Verbindung 11, 0,88 g (8,8 mmol) Triethylamin und 1,2 g (10,6 mmol) Mesylchlorid hergestellt.

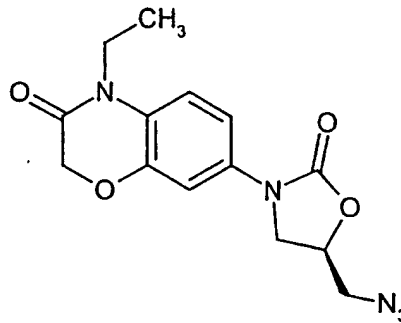
10 fbl. Kristalle,

R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,17

Ausbeute: 1g (31% d.Th.)

Beispiel 13

(5R)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3 aus 1 g (2,7 mmol) der Verbindung 11 in 10 ml abs DMF und 250 mg (3,78 mmol) Natriumazid hergestellt.

10 fbl. Kristalle,

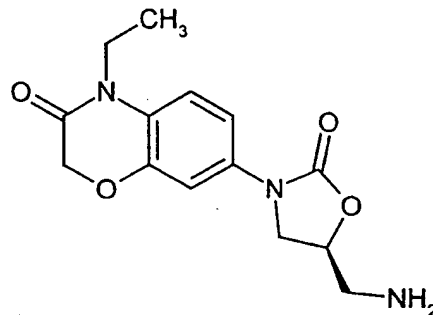
 R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,37

Ausbeute: 1,0 g (roh)

Beispiel 14

15

(5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4 aus 1 g (2,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13 und 0,1 g Pd-C-Katalysator 10%ig hergestellt.

fbl. Kristalle,

5 Fp: 158°C

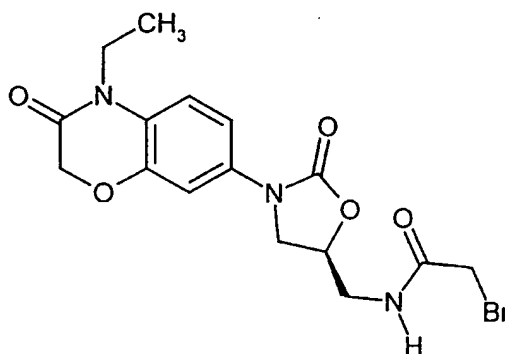
R_f (Toluol/Ethanol =5/1)=0,47

Ausbeute: 0,3 g (32,7%d.Th.)

Beispiel 15

10

(5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-bromacetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



15

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 7 aus 0,6 g (2,04 mmol) des Amins aus Beispiel 14, 0,42 g (4,08 mmol) Triethylamin und 0,64 g (4,10 mmol) Bromacetylchlorid hergestellt.

fbl. Kristalle,

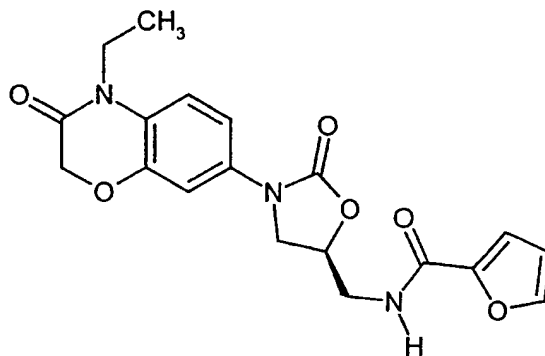
20 Fp: 138,9°C

R_f (Toluol/Ethanol =10/3)= 0,14

Ausbeute: 0,66 g (81,2% d.Th.)

Beispiel 16

5 (5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-(furan-2-yl-carbonylaminomethyl)-oxazolidin-2-on



10 Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 9 aus 0,6 g (2,04 mmol) des Amins aus Beispiels 14, 0,42 g (4,08 mmol) Triethylamin und 0,36 g (2,55 mmol) Furan-2-yl-carbonylchlorid hergestellt.

fbl.Kristalle

Fp: >250°C (Zers.) rekrist. aus 2-Propanol

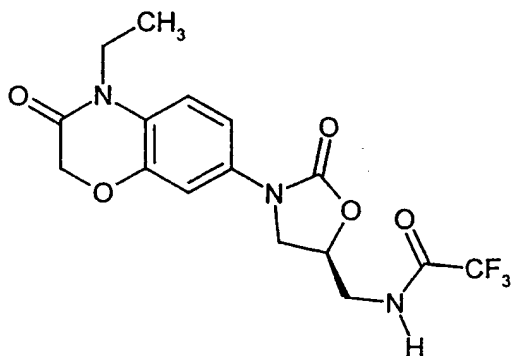
R_f (Toluol/Ethanol=10/3) = 0,48

15 Ausbeute: 50 mg (6,6% d.Th.)

Beispiel 17

(5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-2-on-7-yl)-5-trifluoracetylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 aus 0,6 g (2,04 mmol) des Amins aus Beispiel 14, 0,42 g (4,08 mmol) Triethylamin und 0,54 g (2,55 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hergestellt.

10

fbl. Kristalle

Fp: >250°C (Zers.)

R_f: (Toluol/Ethanol=10/3) = 0,46

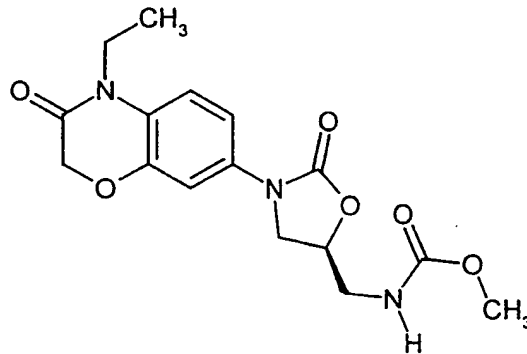
Ausbeute: 160 mg (20,25% d.Th.)

15

Beispiel 18

(5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-methoxycarbonylaminoethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 6 aus 1 g (3,4 mmol) des Amins aus Beispiel 14, 6 g (6,8 mmol) Triethylamin und 0,36 g (3,75 mmol) Chlorameisensäuremethylester hergestellt.

10

fb. Kristalle, rekrist. aus 2-Propanol

Fp: 135,6°C

R_f:(Toluol/Ethanol 10/3) = 0,29

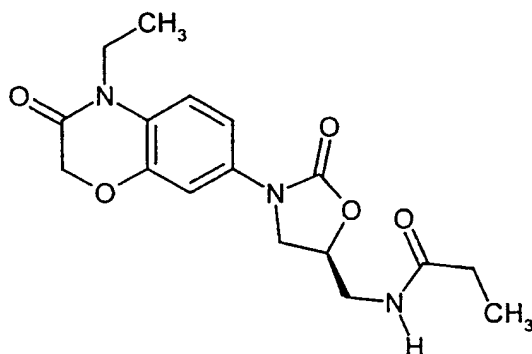
Ausbeute: 360 mg (30,3% d.Th.)

15

Beispiel 19

(5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 8 aus 1 g (3,4 mmol) des Amins aus Beispiel 14, 0,6 g (6,8 mmol) Triethylamin und 0,4 g (3,75 mmol) Propionsäurechlorid hergestellt.

10

fbl Kristalle, rekristallisiert aus n-Hexan

Fp:218°C

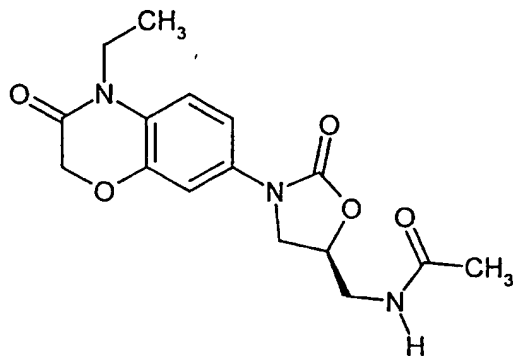
R_f: (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,39

Ausbeute: 350 mg (28,8% d.Th.)

15

Beispiel 20

(5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 aus 0,3 g (1 mmol) des Amins aus Beispiel 14, 0,2 g (2 mmol) Triethylamin und 0,1 g (1,25 mmol) Acetylchlorid hergestellt.

10 fbl. Kristalle, rekristallisiert aus 2-Propanol

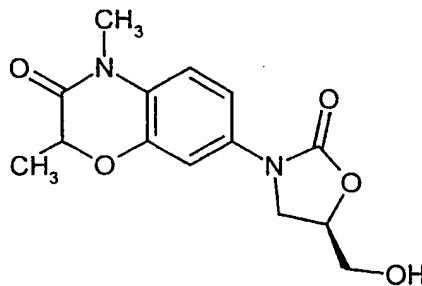
Fp: 132°C

R_f: (Toluol/Ethanol 10/1) = 0,24

Beispiel 21

15

(5R)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



46 g (0,14 mol) der Verbindung aus Beispiel 11A werden in 1 l abs. THF gelöst, auf -78°C abgekühlt und mit 105 g (0,168 mol) n-Butyllithiumlösung versetzt. Man rührt 1h bei -78°C und tropft 23,6 g (0,168 mol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat zu. Anschließend läßt man die Temperatur auf RT ansteigen und über Nacht nachrühren. Dann gibt man 140 ml abs. Methanol und einen Löffelspatel K₂CO₃ zu und erwärmt ca. 3h auf 50°C. Nach dem Abkühlen versetzt man mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit MgSO₄ getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wird abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen.

10 fbl. Kristalle

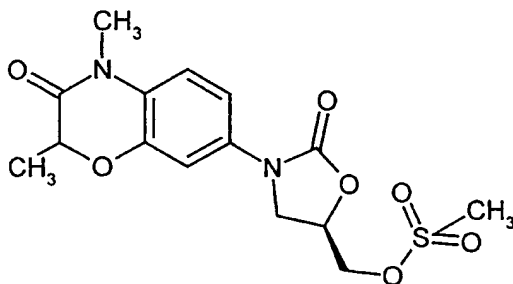
Fp: 183°C

R_f (Toluol/Methanol=10/3)= 0,17

Ausbeute: 19 g (46,1% d.Th.)

15 Beispiel 22

(5R)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2 aus 17,9 g (61 mmol) des Alkohols aus Beispiel 21, 6,16 g (61 mmol) Triethylamin und 8,37 g (73,2 mmol) Methansulfonsäurechlorid hergestellt

25 fbl. Kristalle

Fp: 124,5°C

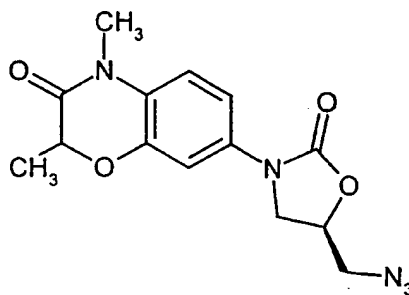
R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,5

Ausbeute: 19,8 g (88%d.Th.)

Beispiel 23

5

(5R)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on



- 10 Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3 aus 19 g (51,3 mmol) des Mesylats aus Beispiel 22 in 80 ml abs. DMF und 5,02 g (77 mmol) Natriumazid hergestellt.

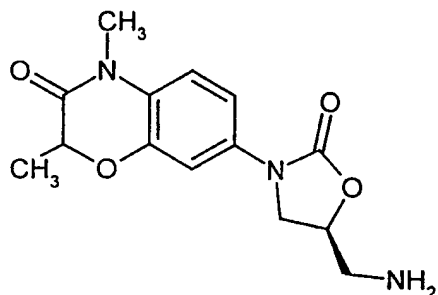
fbl.Kristalle

Fp: 108°C

- 15 R_f (Toluol/Ethanol =10/3) =0,4
Ausbeute: 16,3 g (quantitativ)

Beispiel 24

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4 aus 15,3 g (48,2 mmol) des Azids aus Beispiel 23, 3 g Pd-C, 10%ig, in 200 ml THF bei 60°C mit 3 bar Wasserstoff hergestellt.

10 fbl. Kristalle

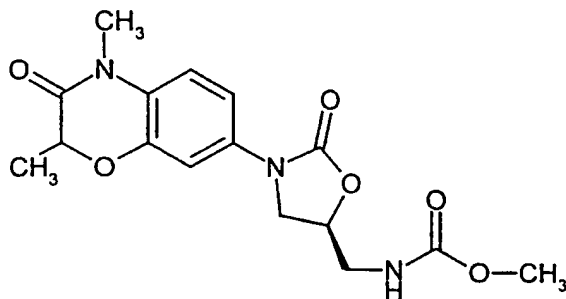
Fp: 131°C

 R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,05

Ausbeute: 14 g (quantitativ)

15 **Beispiel 25**

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-methoxycarbonylaminomethyl-oxazolidin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 6 aus 1 g (3,4 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,34 g (3,4 mmol) Triethylamin und 0,39 g (4,1 mol) Chlorameisensäuremethylester hergestellt.

5 fbl.Kristalle, rekrist. aus 2-Propanol

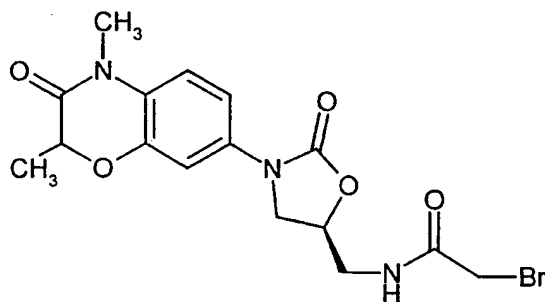
Fp: 168°C

R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,43

Ausbeute: 0,956 g (81% d.Th.)

10 **Beispiel 26**

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-bromacetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



15

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 7 aus 1 g (3,4 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,34 g (3,4 mmol) Triethylamin und 0,65 g (4,1 mmol) Bromacetylchlorid hergestellt.

20 fbl.Kristalle, rekristallisiert aus 2-Propanol

Fp: 158°C

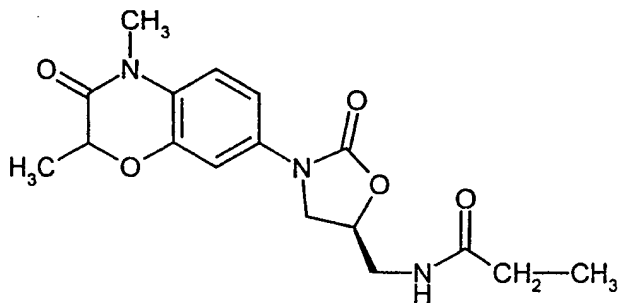
R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,41

Ausbeute: 0,983 g (73% d.Th.)

Beispiel 27

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 8 aus 1 g
(3,4 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,34 g (3,4 mmol) Triethylamin und 0,63 g
10 (6,8 mmol) Propionsäurechlorid hergestellt.

fbl. Kristalle

Fp: 172°C

R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,5

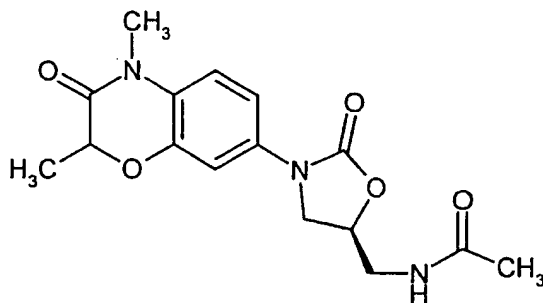
Ausbeute: 360 mg (29,6% d. Th.)

15

Beispiel 28

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 aus 1 g (3,4 mmol) des Amins aus Beispiels 24, 0,34 g (3,4 mmol) Triethylamin und 0,53 g (6,8 mmol) Acetylchlorid hergestellt.

10

fbl.Kristalle,

Fp: 183°C

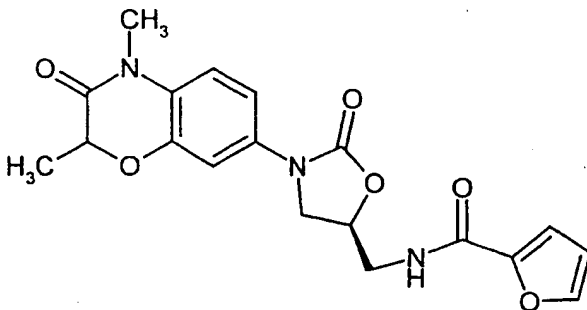
R_f (Toluol / Ethanol = 10/3) = 0,39

Ausbeute: 370 mg (38,5% d.Th.)

15

Beispiel 29

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-(furan-2-yl-carbonylamino-methyl)-oxazolidin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16 aus 1 g (3,4 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,34 g (3,4 mmol) Triethylamin und 0,96 g (6,8 mmol) Furan-2-carbonsäurechlorid hergestellt.

5 fbl. Kristalle

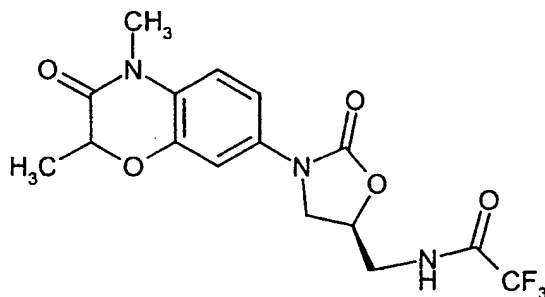
Fp: 84°C

R_f (Toluol/ Ethanol = 10/3) = 0,45

Ausbeute: 270 mg (20,5% d.Th.)

10 **Beispiel 30**

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-(trifluoracetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on



15

Die Titelverbindung wird in Analogie zu Beispiel 17 aus 1 g (3,4 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,34 g (3,4 mmol) Triethylamin und 1,44 g 6,8 mmol Trifluoressigsäureanhydrid hergestellt.

20 fbl. Kristalle,

Fp: 197°C

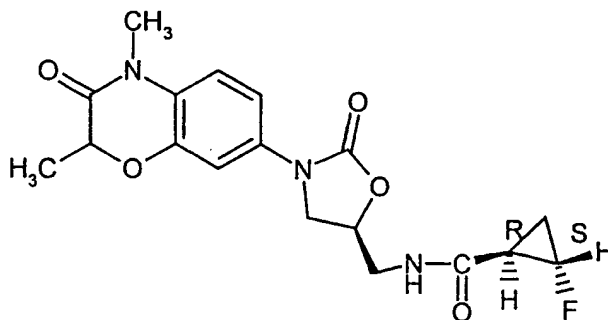
R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,58

Ausbeute: 380 mg (31,9% d. Th.)

Beispiel 31

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-[(1R,2S)-2-fluorocyclopropyl-carbonylaminoethyl]-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 10 aus 0,6 g
(2,05 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,21 g (2,1 mmol) Triethylamin und 0,5 g
10 (4,08 mmol) (1R,2S)-2-Fluorocyclopropancarbonsäurechlorid hergestellt.
fbl. Kristalle

Fp: 104,3°C

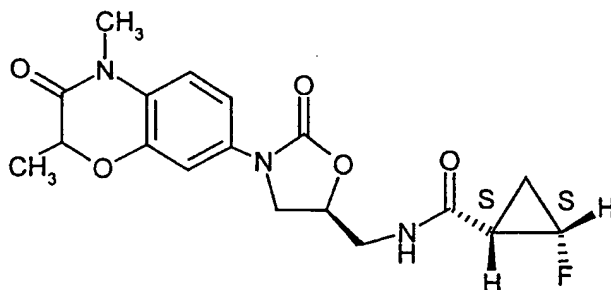
R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,4

15 Ausbeute: 430 mg (55,4% d.Th.)

Beispiel 32

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-[(1S,2S)-2-fluorocyclopropan-carbonylaminoethyl]-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zu den Vorschriften der Beispiele 10 und 31
10 aus 0,6 g (2,05 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,21 g (2,1 mmol) Triethylamin
und 0,5 g (4,08 mmol) (1S,2S)-2-Fluorocyclopropan-carbonsäurechlorid hergestellt.

fb. Kristalle,

Fp: 144°C

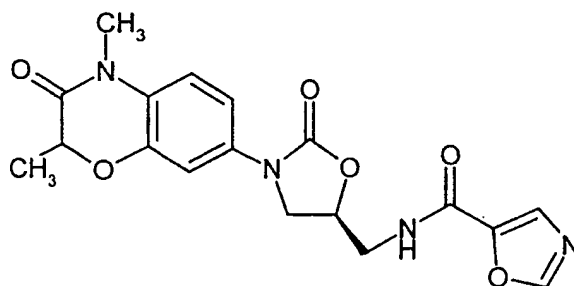
R_f (Toluol/Ethanol) = 10/3) = 0,3

15 Ausbeute: 210 mg (27,1% d.Th.)

Beispiel 33

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-(oxazol-5-yl-carbonylamino-methyl)-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 9 aus 0,5 g (1,7 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,17 g (1,7 mmol) Triethylamin und 0,35 g (2,6 mmol) Oxazol-5-carbonsäurechlorid hergestellt.

10

fbl. Kristalle

Fp: 143°C

R_f (Toluol / Ethanol = 10/3)=0,48

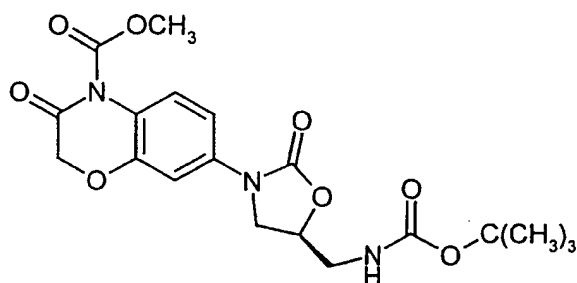
Ausbeute: 200 mg (30,3% d.Th.)

15

Beispiel 34

(5R,S)-3-(4-Methoxycarbonyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-tert.-butyloxy-carbonyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



4 g (18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A und 3,12 g 2-tert-Butyloxycarbonyl-amino-methyl-oxiran [Tetrahedron Lett. (1996), 37(44), 7934-7940] werden mit
 10 100 ml abs. THF gelöst, mit 45 g Kieselgel 60 verrührt, eine halbe Stunde kräftig ge-
 rührt, und anschließend wird das Lösemittel i.V. abgedampft. Man läßt das so be-
 schichtete Kieselgel zwei Tage bei RT stehen und rührt es dann mit Dichlor-
 methan/Methanol (1/1) aus. Das Kieselgel wird abfiltriert und das Lösemittel i.V. ab-
 gedampft. Das so gewonnene Rohprodukt enthält das gewünschte Aminoethanol-
 15 Derivat (1:1-Addukt).

Ausbeute: 6,9 g

R_f (Dichlormethan/Methanol = 15/1) = 0,54

Es wird in 80 ml THF aufgenommen, mit der äquivalenten Menge Carbonyl-
 20 diimidazol (CDI) versetzt und über Nacht gerührt. Man versetzt mit 5 ml Wasser,
 rührt eine Stunde und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Trocknen mit Magnesium-
 sulfat wird das Lösemittel im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand
 säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Me-
 thanol = 50/1)

25 fbl. Kristalle

Fp.: 154°C

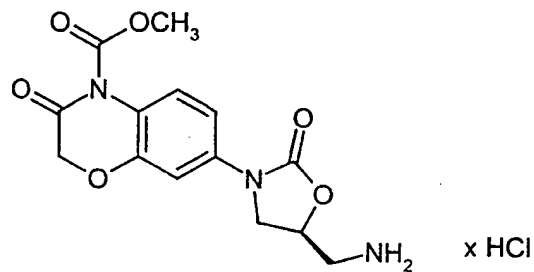
Ausbeute: 1,4 g (19%, bezogen auf das Amin aus Beispiel 13A)

R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,62

Beispiel 35

5

(5R,S)-3-(4-Methoxycarbonyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on-hydrochlorid



10

1,3 g (3,085 mmol) der Verbindung aus Beispiel 34 werden in Dioxan gelöst und bei RT solange in 4 N Salzsäure gerührt, bis der Boc-Rest abgespalten ist (6h, DC-Kontrolle). Das Lösemittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand i.V. getrocknet.

15 fbl. Kristalle

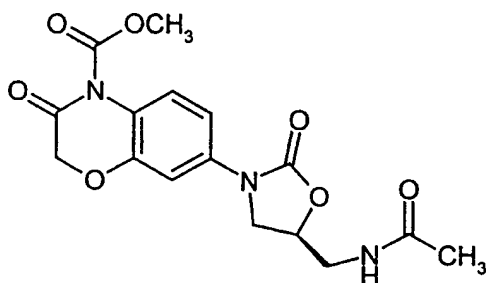
Fp.: 110-118°C (Zers.)

Ausbeute: 0,56 g (50.7% d.Th.)

Beispiel 36

(5R,S)-3-(4-Methoxycarbonyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on

5



0,56 g (1,565 mmol) der Verbindung aus Beispiel 35 werden zusammen mit 10 ml Essigsäureanhydrid und 0,48 g (4,7 mmol) Triethylamin bei RT gerührt. Nach 1
10 Stunde wird noch ein weiteres Äquivalent Triethylamin zugesetzt und über Nacht weitergerührt. Anschließend wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase wird mit Wasser ausgeschüttelt und anschließend mit Dichlormethan reextrahiert. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wird i.V. zur Trockne eingedampft.

fb. Kristalle

15 Fp.: 174°C

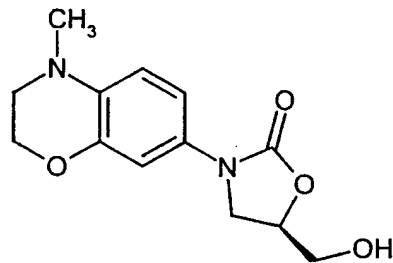
Ausbeute: 150 mg (26,4% d.Th.)

R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,44

Beispiel 37

(5R)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 aus 26 g (87,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A, 36,4 ml Butyllithium-Lösung, 2,5 n in Hexan, und 12,5 ml (12,73 g \cong 88,3 mmol, $d=1,018$) (R)-(-)-Glycidylbutyrat in 520 ml THF hergestellt. Die säulenchromatographische Trennung erfolgt an Kieselgel 60 mit dem Laufmittel: Dichlormethan / Methanol =100/5.

fbl.Kristalle

Fp:150°C

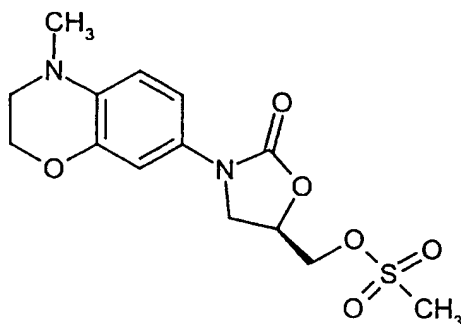
15 R_f (Dichlormethan / Methanol) =0,52

Ausbeute: 20g (86,9% d.Th.)

Beispiel 38

(5R)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2 aus 4 g (15,2 mmol) des Alkohols aus Beispiel 37, 2,8 g \cong 1,9 ml (24,3 mmol, 1,6 Equivalente) Mesylchlorid und 3,6 ml (25,8 mmol) Triethylamin hergestellt. Säulenchromatographische Trennung mit Dichlormethan / Methanol = 100/3 als Laufmittel
fbl.Kristalle

10

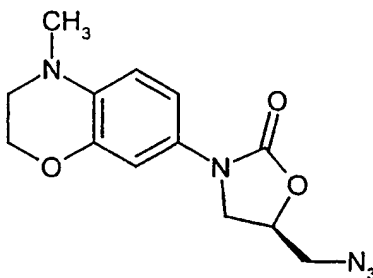
R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/5) = 0,69

Ausbeute: 3g (57,7% d.Th.)

15

Beispiel 39

(5R)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3 aus 0,65 g (1,9 mmol) des Mesylats aus Beispiel 38 und 0,12 g Natriumazid hergestellt. Säulenchromatographische Trennung an Kieselgel 60 mit Dichlormethan /Methanol = 100/5 als Laufmittel

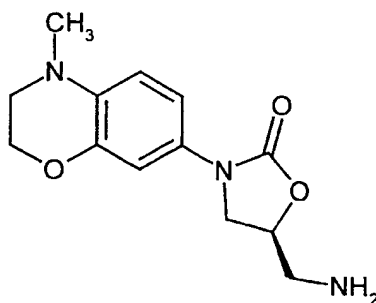
gelbliches Öl

R_f (Dichlormethan /Methanol = 100/5) = 0,77

Ausbeute: 260 mg (47,3% d.Th)

10 Beispiel 40

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



15

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4

a) aus 0,7 g (2,42 mmol) des Azids aus Beispiel 39 und 70 mg Pd-C, 10%ig, hergestellt. Säulenchromatographische Reinigung mit Methylchlorid/Methanol =9/1 als Laufmittel.

20

Ausbeute 0,38 g (59,7% d.Th.)

oder

b) 0,98 g (3,4 mmol) des Azids aus Beispiel 39 werden unter Argon-Atmosphäre in 25 ml Methanol gelöst und mit 0,5 g Pd-C-Katalysator (10%ig) in wenig

25

Methanol versetzt. Man gibt 1,1 g (17,45 mmol \cong 5 Äquivalente) Ammoniumformiat zu und rührt 10 Minuten bei Rückfluß. Nach Abkühlen und Abfiltrieren des Katalysators dampft man zur Trockene ein und trennt den Rest säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel Dichlormethan/
5 Methanol = 85 / 15 bis 8 / 2)

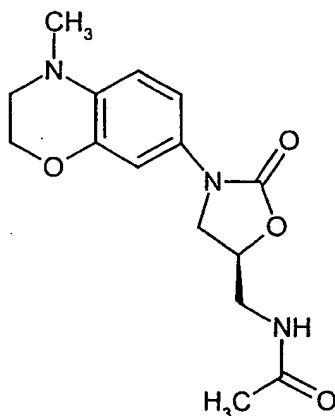
Ausbeute: 0,41g (46% d.Th.)

R_f (Dichlormethan /Methanol =100/7) = 0,27

fl. Öl

10 Beispiel 41

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



15

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 aus 50 mg (0,19 mmol) des Amins aus Beispiel 40, 0,016 ml (1,2 Äquivalente) Acetylchlorid und 0,035 ml (1,35 Äquivalente) Triethylamin hergestellt.

20 fl. Schaum

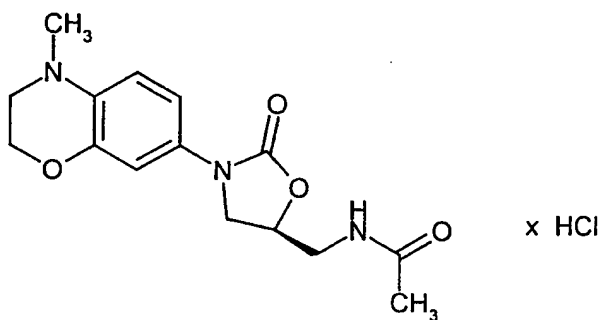
R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,67

Ausbeute: 55 mg (94,9% d.Th.)

Beispiel 42

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on-hydrochlorid

5



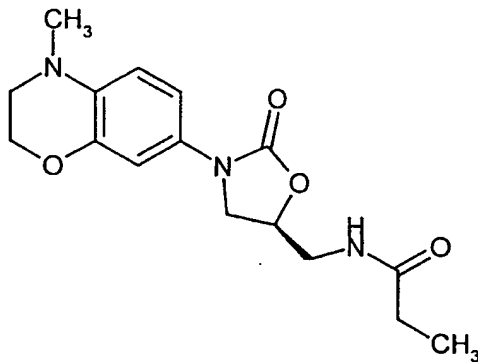
230 mg (0,754 mmol) der Verbindung aus Beispiel 41 werden in 5 ml 1 molarer HCl und 20 ml Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat über Nacht lyophilisiert.

10 fbl. Schaum

Ausbeute: quantitativ (255mg)

Beispiel 43

15 (5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 8 aus 220 mg (0,836 mmol) des Amins aus Beispiel 40, 1,1 mmol \cong 0,09 ml (1,2 Äquivalente) Propionylchlorid und 0,16 ml Triethylamin (1,09 mmol) hergestellt.

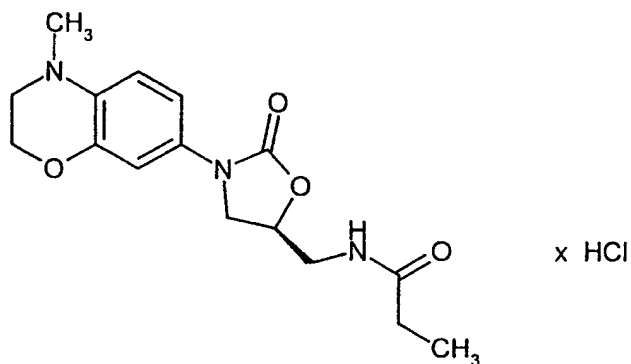
fbI.Schaum

5 R_f (Dichlormethan /Methanol =9/1) = 0,76

Ausbeute: 260 mg (97,4% d.Th.)

Beispiel 44

10 (5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on-hydrochlorid



15 Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 42 aus 260 mg (0,814 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43, 4 ml 1n Salzsäure und 20 ml Wasser hergestellt.

fbI. Schaum

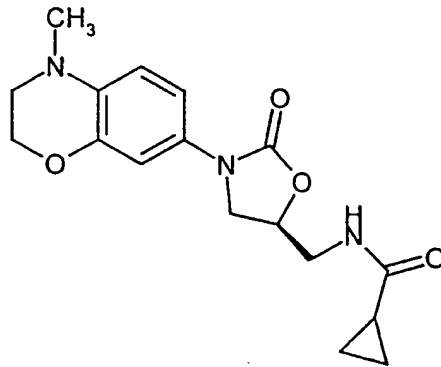
Ausbeute: 240 mg (92,3% d.Th.)

20

Beispiel 45

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-cyclopropyl-carbonyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 aus 80 mg (0,304 mmol) des Amins aus Beispiel 40, 0,04 ml (0,365 mmol) Cyclopropancarbonsäurechlorid und 0,06 ml (0,41 mmol) Triethylamin hergestellt.

10 fbl. Öl

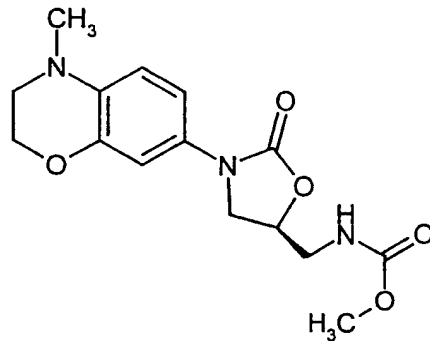
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,35

Ausbeute: 67 mg (66,6% d.Th.)

Beispiel 46

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-methoxycarbonyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 6 aus 80 mg (0,304 mmol) des Amins aus Beispiel 40, 0,03 ml ($d=1,223 \cong 36,7$ mg, 0,39 mmol) Cyclopropancarbonsäurechlorid und 0,06 ml (0,41 mmol) Triethylamin hergestellt.
fbl. Schaum

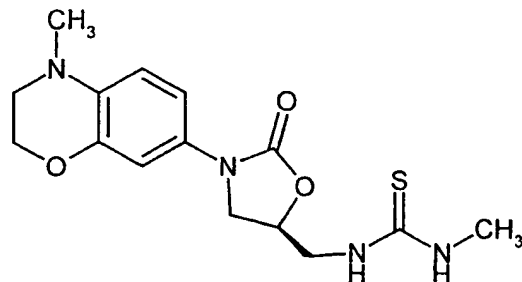
10

R_f (Dichlormethan/Methanol= 100/5) = 0,64

Ausbeute: 84 mg (86% d.Th.)

15 **Beispiel 47**

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-methylthiocarbamoylaminomethyl-oxazolidin-2-on



20

50 mg (0,19 mmol) des Amins aus Beispiel 40 werden in 2 ml THF gelöst, mit
14 mg (0,19 mmol) Methylisothiocyanat versetzt und über Nacht bei RT gerührt.
Säulenchromatographische Trennung mit Kieselgel 60 und Dichlormethan/Methanol
5 = 100/5 als Laufmittel.

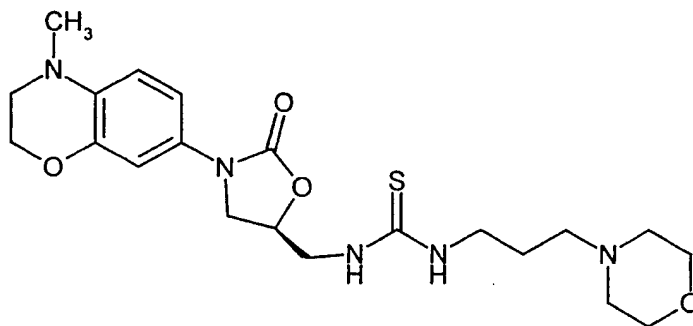
fbl. Schaum

R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/5) = 0,6

Ausbeute: 58 mg (86,7% d.Th.)

10 Beispiel 48

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-morpholino-propylthio-
carbamoyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



15

Analog Beispiel 47 wird die Titelverbindung aus 30 mg (0,114 mmol) der Verbin-
dung aus Beispiel 40 und 21 mg (0,114 mmol) Morpholinopropylisothiocyanat in
2 ml THF hergestellt. Säulenchromatographische Trennung mit Kieselgel 60 und
20 Dichlormethan / Methanol = 9/1 als Laufmittel.

fbl. Schaum

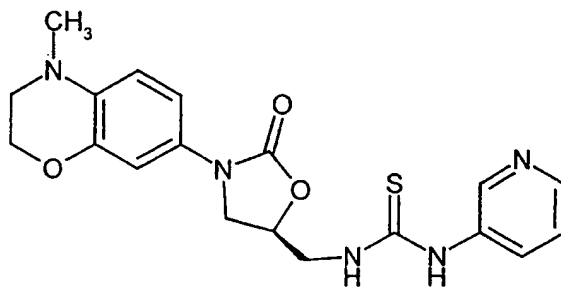
R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,54

Ausbeute. 41 mg (80% d.Th.)

Beispiel 49

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-(3-pyridylthiocarbamoyl-amino-methyl)-oxazolidin-2-on

5



10 Analog Beispiel 47 wird die Titelverbindung aus 30 mg (0,114 mmol) des Amins aus Beispiel 40 und 160 mg (0,114 mmol) 3-Pyridylisothiocyanat in 2 ml THF hergestellt. Säulenchromatographische Trennung mit Kieselgel 60 und Dichlormethan / Methanol = 100/7 als Laufmittel.

fb. Schaum

R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/7) = 0,49

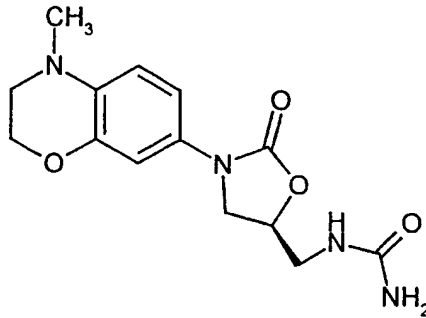
Ausbeute: 31 mg (67,1% d.Th.)

15

Beispiel 50

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-carbamoyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5

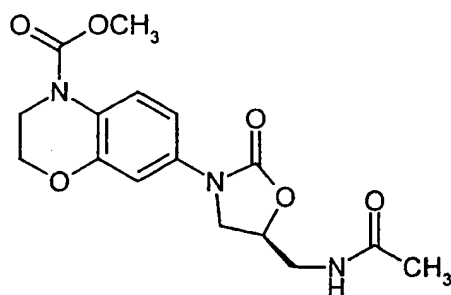


- 0,2 g (0,76 mmol) des Amins aus Beispiel 40, 64 mg (0,76 mmol) Kaliumcyanat und
0,76 ml (0,76 mmol) 1molare HCl-Lösung in 333 ml Wasser werden 3 Stunden zum
10 Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen rührt man mit 10 ml Essigwasser aus, trennt die
organische Phase ab, dampft i.V. zur Trockene ein und trennt den Rückstand säulen-
chromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/ Methanol = 9/1)
fbl. Schaum
R_f (Dichlormethan/ Methanol =9/1) =0,55
15 Ausbeute: 120 mg (51,6% d.T.)

Beispiel 51

(5R,S)-3-(4-Methoxycarbonyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-acetyl-amino-methyl-oxazolidin-2-on

5



250 mg (1,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 48A werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 194 mg (1,68 mmol) 2-Acetylaminomethyl-oxiran (Lit.: analog J. Kitchin et al., J. Med. Chem. 37, 1994, 3707-16) und mit 3 g Kieselgel versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Da laut DC die Umsetzung nur gering ist, versetzt man mit weiteren 70 mg ($\approx 1/2$ Equivalent) Oxiran und läßt 2 Tage bei RT reagieren. Dann wird das Kieselgel mit 5 ml Dichlormethan und 3 ml Methanol eluiert, das Kieselgel abfiltriert und die organische Phase i.V. zur Trockne eingedampft. Die säulenchromatographische Trennung an Kieselgel 60 mit Dichlormethan / Methanol = 100/5 als Laufmittel ($R_f = 0,4$) ergibt 70 mg (18% d.Th.) des gewünschten Aminoalkohols. Dieser wird in 2 ml THF aufgenommen, mit 120 mg (1,4 Equivalenten) Carbonyldiimidazol versetzt und über Nacht bei 50°C gerührt. Der Ansatz wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und säulenchromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/5, $R_f = 0,5$).

15

20

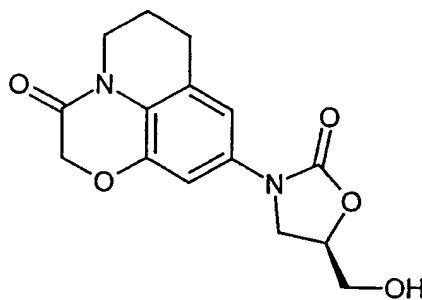
fbl. Schaum

Ausbeute: 74 mg (17,6% d.Th.)

Beispiel 52

(5R)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-hydroxy-methyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 aus 0,5 g (1,48 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A, 0,78g (1,35 mmol) n-Butyllithium-Lösung in n-Pentan (1,7N) und 0,19 ml (1,35 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat in THF hergestellt.

fbl. Kristalle

Fp 183-5°C

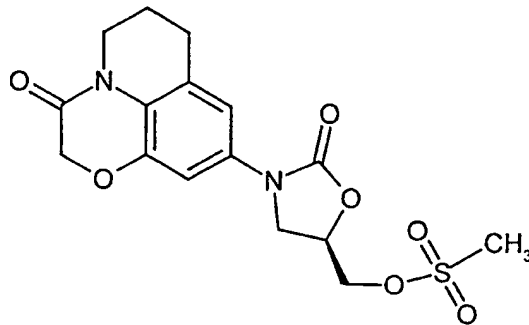
R_f (Dichlormethan/Methanol =100/5) =0,33

15 Ausbeute: 165mg (36,7%d.Th.)

Beispiel 53

(5R)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-methan-
sulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2 aus 1 g
(3,3 mmol) des Alkohols aus Beispiel 52, 0,6 g (5,28 mmol) (1,6 Äquivalenten \cong
10 0,41 ml) Mesylchlorid und 0,57 g (5,61 mmol, 1,7 Äquivalenten \cong 0,8 ml) Triethyl-
amin hergestellt. Säulenchromatographische Trennung mit Kieselgel 60 und Dichlor-
methan / Methanol =100/5 als Laufmittel.

fb. Kristalle

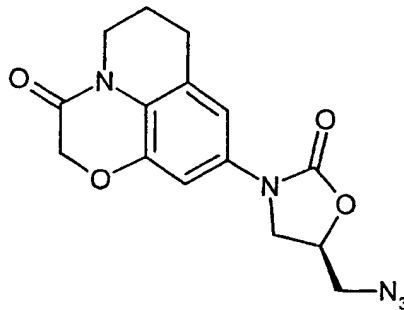
Ausbeute 0,94 g (74,6% d. Th.)

15

Beispiel 54

(5R)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-azido-
methyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3 aus 0,9 g
(2,36 mmol) des Mesylats aus Beispiel 53 und 0,15 g (2,34 mmol) Natriumazid in
6 ml DMF hergestellt.

10

fb. Kristalle, Fp: 135°C

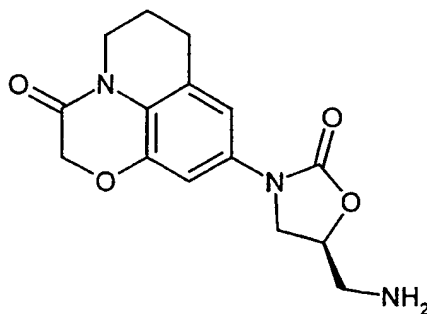
R_f (Dichlormethan/ Methanol= 100/5) =0,86

Ausbeute: 0,65g (83,% d.Th.)

15

Beispiel 55

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-amino-
methyl-oxazolidin-2-on



20

0,5 g (1,52 mmol) des Azids aus Beispiel 54 werden unter Argonatmosphäre in 2,5 ml Dimethoxyethan vorgelegt und unter Rühren bei 50°C tropfenweise mit 0,22 ml (1,82 mmol \cong 1,2 Äquivalenten) Trimethylphosphit ($P(OCH_3)_3$) in 2,5 ml Dimethoxyethan versetzt. Dann erhitzt man 3 Stunden zum Sieden. Man versetzt mit 0,3 ml 6 n Salzsäure und erhitzt weitere 3 Stunden zum Sieden. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 3 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Dichlormethan. Die organische Phase wird i.V. zur Trockne eingedampft und der Rückstand säulenchromatographiert (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol =9/1).

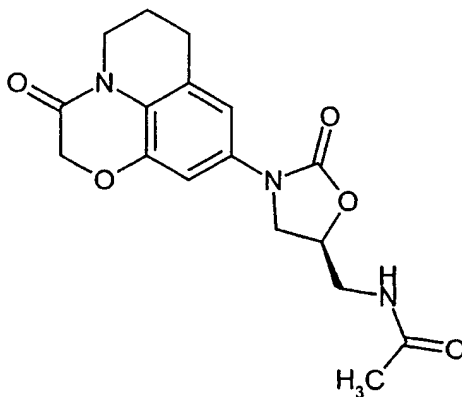
fbl. Schaum

Ausbeute: 0,28 g (60,8% d.Th.)

Beispiel 56

15

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 aus 250 mg (0,822 mmol) des Amins aus Beispiel 55, 0,08 ml (1,15 mmol 1,4 Äquivalenten, $d = 1,104$) Acetylchlorid und 0,17 ml (1,23 mmol 1,5 Äquivalenten) Triethylamin

hergestellt. Chromatographische Trennung mit Kieselgel 60 und als Laufmittel Dichlormethan/ Methanol =100/4.

fb. Schaum

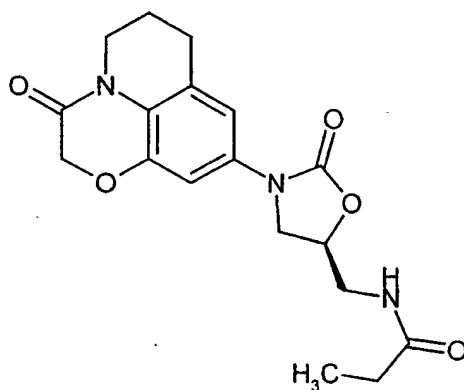
Ausbeute: 170 mg (59,9% d.Th.)

5

Beispiel 57

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-propionyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

10



15

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 8 aus 300 mg (0,99 mmol) des Amins aus Beispiel 55, 0,1 ml (1,19 mmol d = 1,065) Propionylchlorid und 0,19 ml (1,36 mmol) Triethylamin hergestellt. Chromatographie : Kieselgel 60, Dichlormethan / Methanol = 100/7

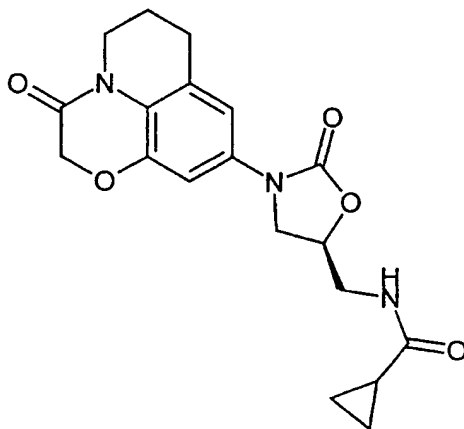
fb. Schaum

Ausbeute: 210 mg (59,1% d.Th.)

Beispiel 58

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-cyclopropan-carbonylamino-methyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 10 aus 250 mg (0,825 mmol) des Amins aus Beispiel 55, 0,09 ml (0,1 g, 0,99 mmol, 1,2 Equivalenten $d = 1,152$) Cyclopropan-carbonsäurechlorid und 0,15 ml (1,1 mmol, 1,35 Equivalenten) Triethylamin hergestellt.

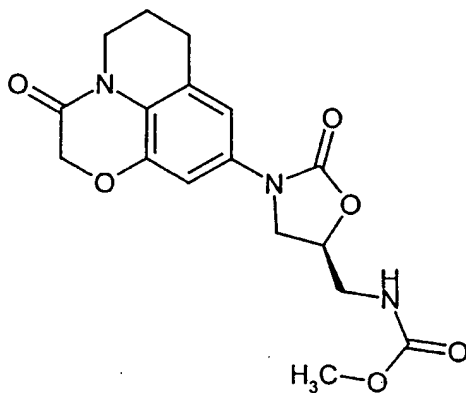
fbl. Schaum

Ausbeute: 198 mg (64,7% d.Th.)

Beispiel 59

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-methoxycarbonylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



10

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 6 aus 300 mg (0,99 mmol) des Amins aus Beispiel 55, 0,11 g (1,19 mmol, 1,2 Äquivalenten, 0,9 ml) Chlorameisensäuremethylester und 0,18 ml (1,29 mmol) Triethylamin hergestellt.

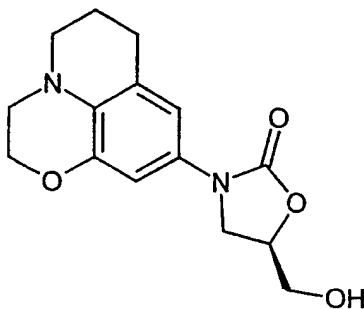
fbl. Schaum

Ausbeute: 90 mg (25,2% d.Th.)

Beispiel 60

(5R)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 aus 0,54 g (1,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A, 0,66 ml (1,7 mmol) n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan, 2,5 n, und 0,24 ml (1,7 mmol, d= 1,018) (R)-(-)-Glycidylbutyrat hergestellt. Chromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/3

10
fbl. Öl

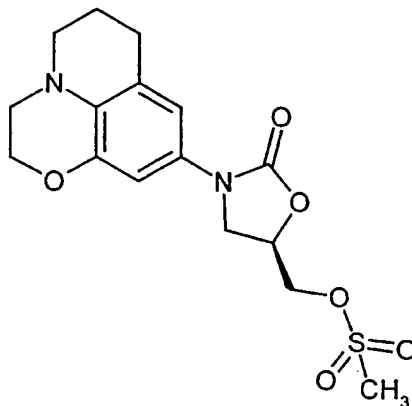
Ausbeute: 356 mg (72,3% d.Th.)

15

Beispiel 61

(5R)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2 aus 0,22 g
(0,76 mmol) des Alkohols aus Beispiel 60, 0,14 g (1,21 mmol, 1,6 Äquivalenten,
10 0,09 ml) Mesylchlorid und 0,18 ml (1,29 mmol, 1,7 Äquivalenten) Triethylamin
hergestellt.

fb.l.Öl

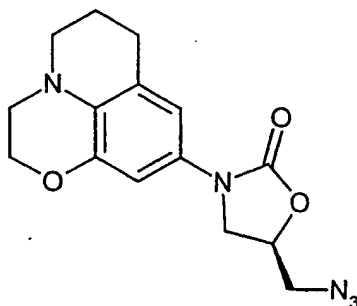
Ausbeute: 0,35 g, roh (>100% d.Th.)

Nach chromatographischer Trennung an Kieselgel 60 und Dichlormethan / Methanol
15 = 100/5 als Laufmittel erhält man 77,5% d.Th.

Beispiel 62

(5R)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on

5



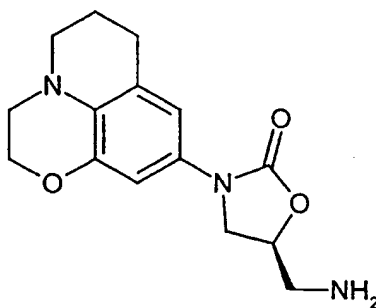
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3 aus 3,12 g (8,48 mmol) des Mesylats aus Beispiel 61 und 0,55 g (8,48 mmol) Natriumazid in 30 ml DMF hergestellt. Chromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Essigester =9/1

fbl., zähes Öl

Ausbeute: 2,15 g (80,5% d.Th.)

15 **Beispiel 63**

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



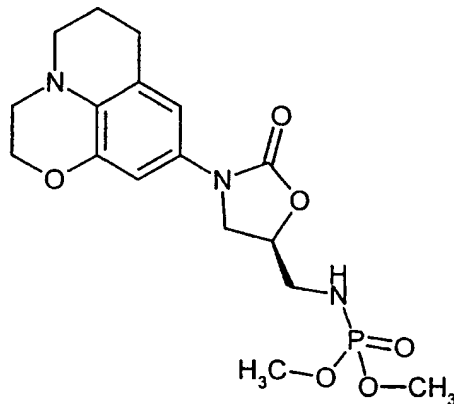
20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 55 aus 0,3 g (0,95 mmol) des Azids aus Beispiel 62 und 0,13 ml (1,14 mmol) Triethylphosphit (1,2 Äquivalenten) in 3 ml Dimethoxyethan hergestellt. Chromatographische
5 Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,26
Ausbeute: 80 mg (29,1% d.Th.)
Das folgende Nebenprodukt wurde isoliert:

Beispiel 64

10

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-dimethoxyphosphorylaminoethyl-oxazolidin-2-on



15

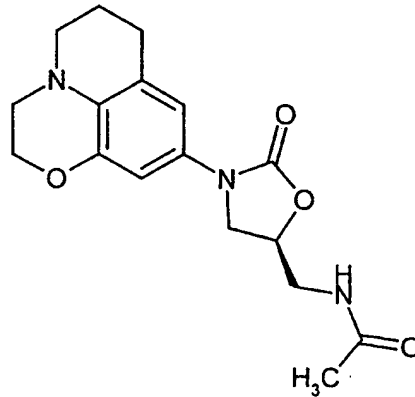
R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,62

Ausbeute: 50 mg (13,3% d.Th.)

Beispiel 65

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on

5

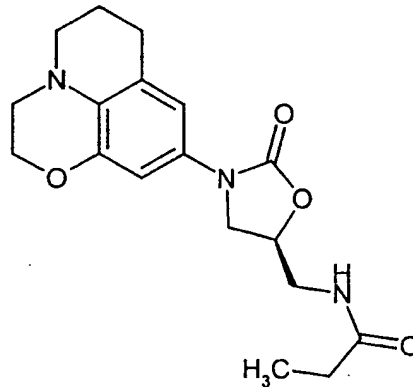


10 Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 aus 80 mg (0,28 mmol) des Amins aus Beispiel 63, 0,03 ml (1,4 Equivalenten) Acetylchlorid und 0,06 ml (1,5 Equivalenten) Triethylamin hergestellt. Chromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/ Methanol =9/1) =0,53
Ausbeute: 70 mg (76,3% d.Th.)

Beispiel 66

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-propionyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 8 aus 0,1 g
(0,346 mmol) des Amins aus Beispiel 63, 0,04 ml (0,416 mmol, 1,2 Equivalenten)
10 Propionylchlorid und 0,065 l (0,467 mol) Triethylamin hergestellt. Chromatographi-
sche Trennung, Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol =9/1

fb. Schaum

R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,7

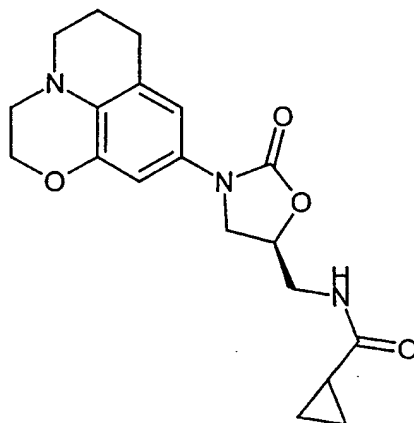
Ausbeute 85 mg (71,2% d.Th.)

15

Beispiel 67

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-cyclopropan-carbonylamino-methyl-oxazolidin-2-on

5

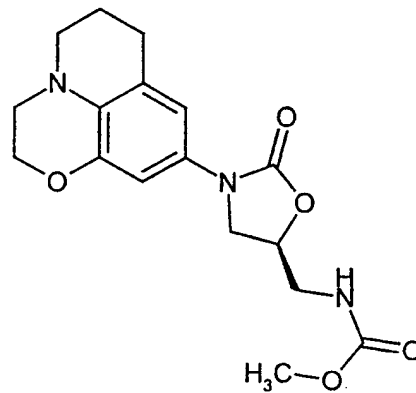


- Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 10 aus 150 mg (0,52 mmol) des Amins aus Beispiel 63, 0,056 ml (0,623 mmol, 1,2 Äquivalenten d = 1,152) Cyclopropancarbonsäurechlorid und 0,1 ml (0,702 mmol, 1,35 Äquivalenten) Triethylamin hergestellt. Chromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 9/1
- 10 fbl. Schaum
- R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,64
- 15 Ausbeute: 80 mg (43,1% d.Th.)

Beispiel 68

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-methoxycarbonylaminoethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 6 aus 190 mg
(0,66 mmol) des Amins aus Beispiel 63, 0,075 g (0,79 mmol, 1,2 Äquivalenten)
10 Chlorameisensäuremethylester und 0,12 ml (0,89 mol) Triethylamin hergestellt.

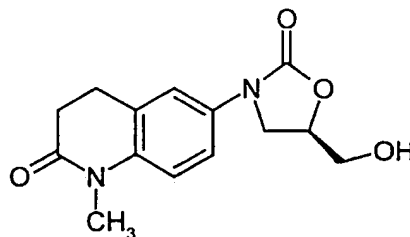
fb. Schaum

R_f (Dichlormethan / Methanol =9/1) = 0,66

Ausbeute: 100 mg (43,7% d.Th.)

15 **Beispiel 69**

(5R)-3-(1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



20

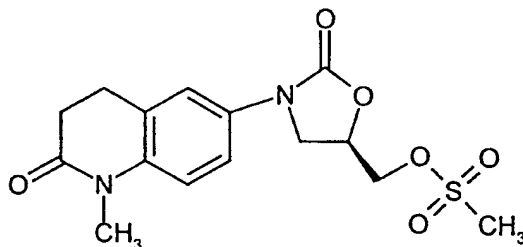
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 aus 6 g (19,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21A, 7,2 ml (19,2 mmol) Butyllithiumlösung (2,5 molar) und 3 ml (21 mmol) (R)-(-)- Glycidylbutyrat hergestellt.

5 fbl. Kristalle

Ausbeute: 4,5g (84,8% d.Th.)

Beispiel 70

10 (5R)-3-(1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-on



15 Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2 aus 4,2 g (15,2 mmol) des Alkohols aus Beispiel 69, 3,5 ml (25,7 mmol) Triethylamin und 1,75 ml (25,3 mmol) Mesylchlorid in 50 ml Pyridin hergestellt.

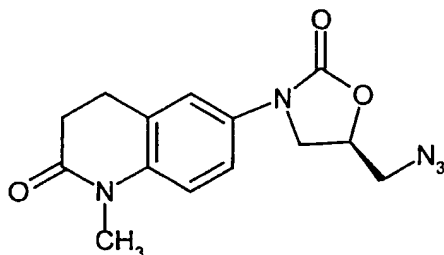
fbl. Produkt

Ausbeute, roh: 6 g (>100% d.Th.)

20

Beispiel 71

(5R)-3-(1-Methyl-1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on



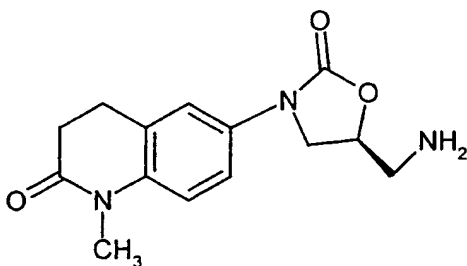
5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3 aus 0,5 g (1,47 mmol) des Mesylats aus Beispiel 70 und 110 mg (169 mmol) Natriumazid in 10 ml DMF bei 80°C hergestellt.

10

Beispiel 72

(5S)-3-(1-Methyl-1,2,3,4-terahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-aminomethyloxazolidin-2-on



15

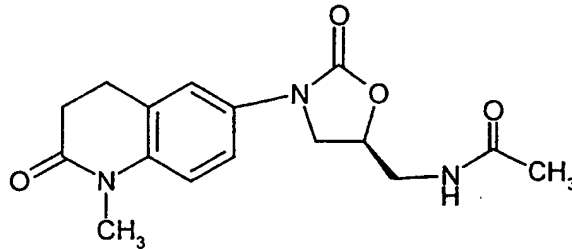
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4 aus 1 g (3,3 mmol) des Azids aus Beispiel 71 und 100 mg Pd-C, 5%ig, bei 3 bar Wasserstoff und RT hergestellt.

20 fbl.Produkt

Ausbeute: 0,9 g (≈ quantitativ)

Beispiel 73

(5S)-3-(1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiel 5 aus 400 mg (1,45 mmol) des Amins aus Beispiel 71, 10 ml Pyridin und 0,153 ml (2,17 mmol) Acetylchlorid hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/ 1

10

fb. Kristalle,

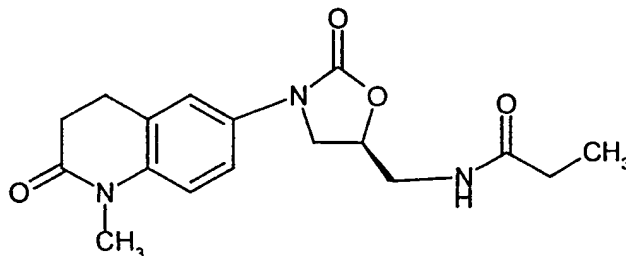
Fp: 233°C (Zers.)

Ausbeute: 140 mg (30,4% d. Th.)

15

Beispiel 74

(5S)-3-(1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 8 aus 0,39 mg (1,09 mmol) des Amins aus Beispiel 72, 10 ml Pyridin und 0,141 g (1,63 mmol) Propionylchlorid hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/1

5 fbl. Kristalle,

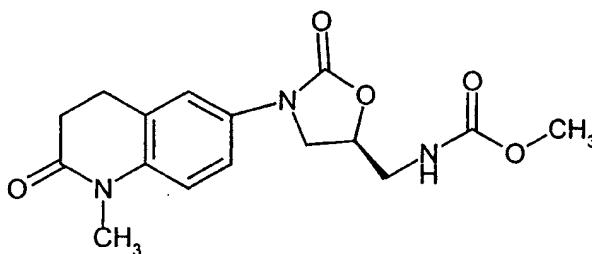
Fp: 187°C (Zers.)

Ausbeute: 208 mg (57,6% d.Th.)

Beispiel 75

10

(5S)-3-(1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-methoxycarbonyl-amino-methyl-oxazolidin-2-on



15

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 6 aus 300 mg (1,09 mmol) des Amins aus Beispiel 72, 10 ml Pyridin und 0,126 ml (1,63 mmol) Chlorameisensäuremethylester hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60: Dichlormethan / Methanol = 100/ 1

20 fbl. Kristalle,

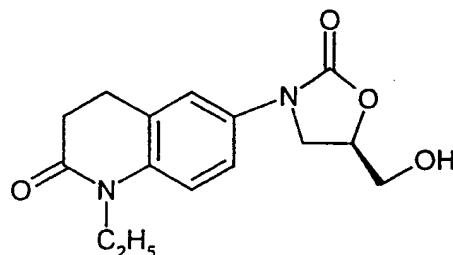
Fp: 181°C (Zers.)

Ausbeute: 150 mg (41,3% d.Th.)

Beispiel 76

(5R)-3-(1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on

5

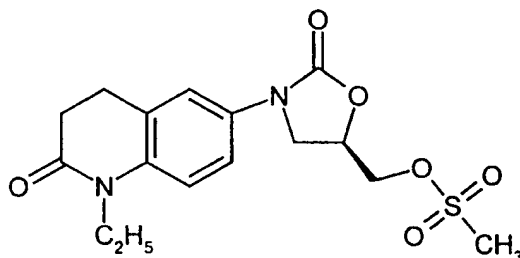


Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 69 aus 1 g
(3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A, 1,1 ml (3 mmol) Butyllithiumlösung
10 (2,5M) und 0,46 ml (3,3 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat hergestellt. Säulenchromato-
graphische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100 / 1
fbl. Produkt

Ausbeute: 20,6 mg (23,7% d.Th.)

15 **Beispiel 77**

(5R)-3-(1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-on



20

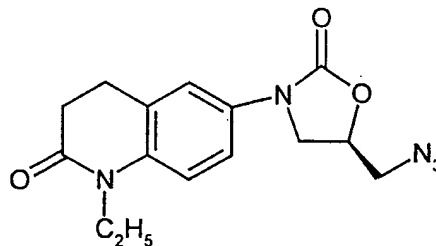
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 70 aus 12 g (41,4 mmol) des Alkohols aus Beispiel 76, 100 ml Pyridin, 9,36 ml (69,6 mmol, d = 0,73) Triethylamin und 4,68 ml (68,76 mmol, d= 1,474) Mesylchlorid hergestellt.

fb. Produkt

5 Ausbeute: 9 g (59,0% d.Th.)

Beispiel 78

10 (5R)-3-(1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on



15 Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 71 aus 9 g (24,4 mmol) des Mesylats aus Beispiel 73 und 1,74 g (26,9 mmol) Natriumazid in 100 ml DMF hergestellt.

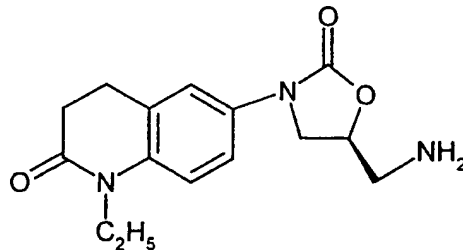
fb. Produkt

Ausbeute: 6,4 g (83,2% d.Th.)

Beispiel 79

(5S)-3-(1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 72 aus 6 g (19 mmol) des Azids aus Beispiel 78 und 500 mg Pd-C, 5%-ig, bei 3 bar Wasserstoff und RT über Nacht hergestellt.

10

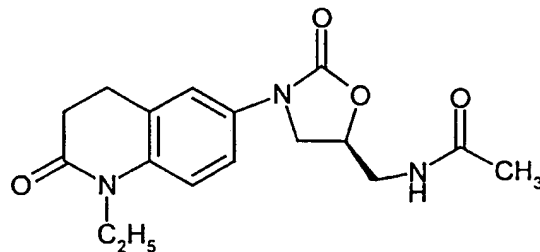
tbl. Produkt

Ausbeute: 3g (54,5% d.Th.)

Beispiel 80

(5S)-3-(1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on

15



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 73 aus 0,4 g (1,38 mmol) des Amins aus Beispiel 79, 10 ml Pyridin und 0,15 ml (2,7 mmol)

Acetylchlorid hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 10/1

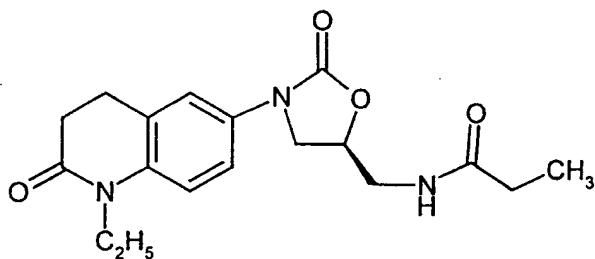
fb. Kristalle

Fp: 185°C (Zers.)

5 Ausbeute: 110 mg (24,1% d.Th.)

Beispiel 81

10 (5S)-3-(1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on



15 Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 74 aus 0,4 g (1,38 mmol) des Amins aus Beispiel 79, 10 ml Pyridin und 0,18 ml (2,07 mmol) Propionylchlorid hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/1

fb. Kristalle

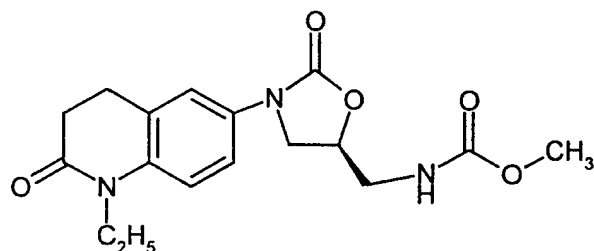
Fp: 120°C

20 Ausbeute: 260 mg (54,5% d.Th.)

Beispiel 82

(5S)-3-(1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-methoxycarbonyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 76 aus 0,4 g
(1,38 mmol) des Amins aus Beispiel 79, 10 ml Pyridin und 0,15 ml (2,07 mmol)
10 Chlorameisensäuremethylester hergestellt. Säulenchromatographische Trennung:
Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/1.

fbL. Kristalle,

Fp: 188°C (Zers.)

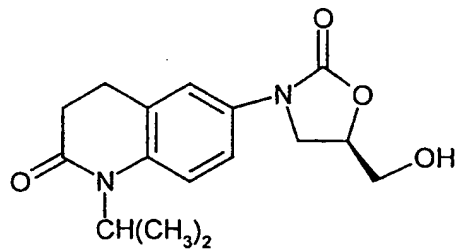
Ausbeute: 200 mg (41,7% d.Th.)

15

Beispiel 83

(5R)-3-(1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-hydroxymethyl-oxazo-
lidin-2-on

20



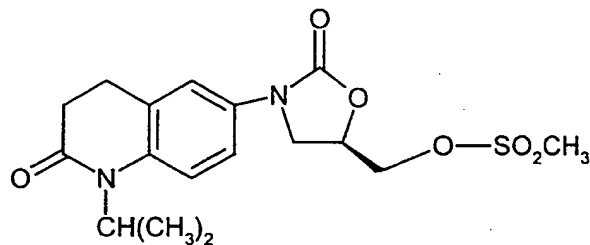
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 69 aus 12 g (35,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A, 13,27 ml (35,4 mmol) Butyllithium, (2,5 molar) und 5,5 ml (38,7 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat hergestellt.

fb. Produkt

5 Ausbeute, roh: 12 g (>100%, 10,8g)

Beispiel 84

10 (5R)-3-(1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-methansulfonyl-oxy-methyl-oxazolidin-2-on



15 Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 70 aus 10,8 g (35,5 mmol) des Alkohols aus Beispiel 83, 100 ml Pyridin, 8,2 ml (60,3mmol) Triethylamin und 4,08 ml (59 mmol) Mesylchlorid bei 0°C hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/ Methanol= 100/1

fb. Kristalle,

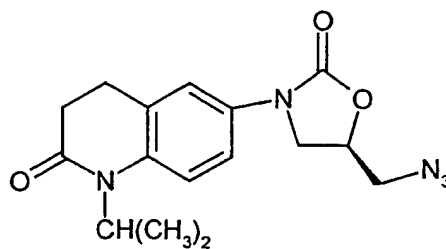
Fp: 156°C

20 Ausbeute: 1,1 g (8,1% d.Th.); 4 g Edukt zurückgewonnen

Beispiel 85

(5R)-3-(1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 71 aus 5 g (13,6 mmol) des Mesylats aus Beispiel 84 und 1,02 g (15,6 mmol) Natriumazid in 50 ml DMF hergestellt.

10

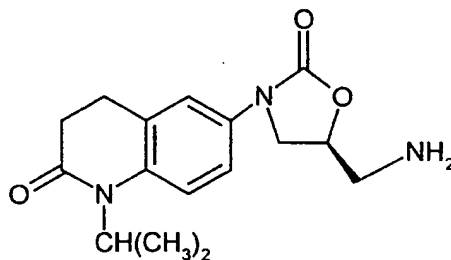
abl. Produkt

Ausbeute, roh: 5 g

Beispiel 86

15

(5S)-3-(1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



20

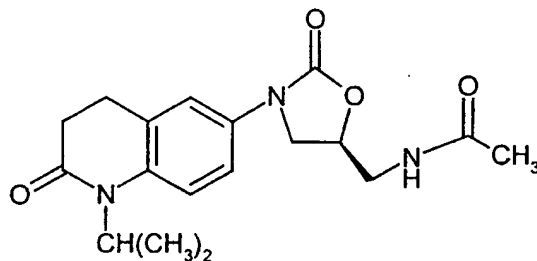
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 72 aus 5 g (15,2 mmol) des Azids aus Beispiel 85 und 500 mg Pd-C, 5%ig, in 50 ml Methanol/DMF (1/1) hergestellt.

fbl. Produkt

5 Ausbeute: 4,2 g (91,1% d.Th.)

Beispiel 87

10 (5S)-3-(1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



15 Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 73 aus 0,6 g (2 mmol) des Amins aus Beispiel 86, 10 ml Pyridin und 0,21 ml (3 mmol) Acetylchlorid hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/1

fbl. Produkt

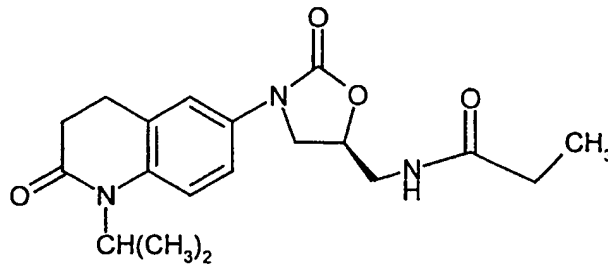
Ausbeute: 270 mg (39,1% d.Th.)

20

Beispiel 88

(5S)-3-(1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on

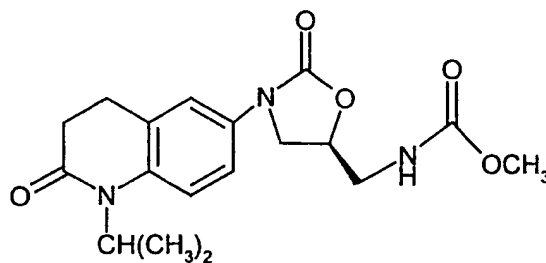
5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 74 aus 0,3 g (1 mmol) des Amins aus Beispiel 86, 10 ml Pyridin und 0,13 ml (1,5 mmol) Propionylchlorid hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/ Methanol = 100/1
 fbl. Produkt
 Ausbeute: 160 mg (44,5% d.Th.)

15 **Beispiel 89**

(5S)-3-(1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-methoxycarbonylaminomethyl-oxazolidin-2-on



20

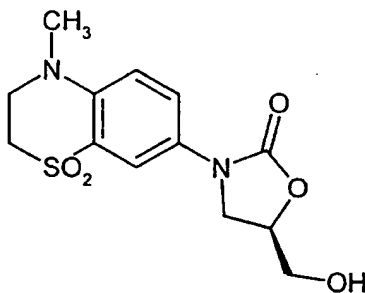
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 75 aus 0,3 g (1 mmol) des Amins aus Beispiel 86, 10 ml Pyridin und 0,11 ml (1,5 mmol) Chlorameisensäuremethylester hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Dichlormethan/ Methanol =100/1

5 fbl. Produkt

Ausbeute: 140 mg (38,7% d.Th.)

Beispiel 90

10 (5R)-3-(4-Methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzthiazin-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



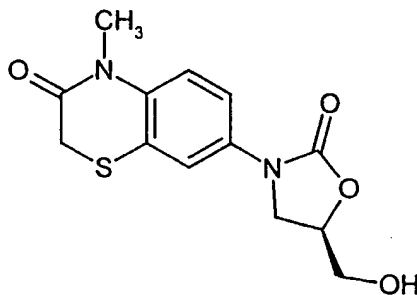
15 14,3 g (41,3 mmol) 7-Benzyloxycarbonylamino-4-methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin werden in 85 ml DMSO mit 7 ml (50 mmol) R-(-)-Glycidylbutyrat und 1 ml tert. Butylimino-tris-(dimethylamino)-phosphoran bei 90°C über Nacht gerührt. Anschließend werden 0,91 g Kaliumcarbonat und 13 ml Methanol zugegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten bei 40°C gerührt. Der Ansatz wird auf Wasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat

20 getrocknet und einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/1,5) chromatographiert.

Ausbeute: 1,3 g (10% d.Th.)

Beispiel 91

(5R)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzthiazin-3-on-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



5

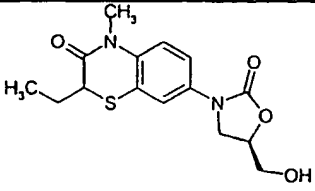
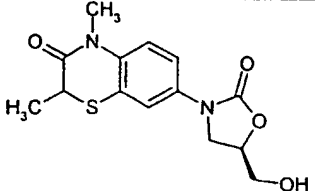
27,6g (0,084mol) 4-Methyl-2H-1,4-benzthiazin-3-on werden in 480 ml THF p.a. bei -78°C unter Argon vorgelegt. Es werden 33,6 ml (0,084 mol) n-Butyllithium (2,5N in Hexan) und anschließend 11,76 ml (0,084 mol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat zugetropft und unter Erwärmung auf Raumtemperatur über Nacht nachgerührt. Der Ansatz wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt, mit Essigester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird mit Methanol verrieben und getrocknet.

Ausbeute: 18 g (73%d.Th.)

15 R_f (Dichlormethan / Methanol =100/5) = 0,29

Analog zum Beispiel 91 werden die Verbindungen in Tabelle 1 erhalten:

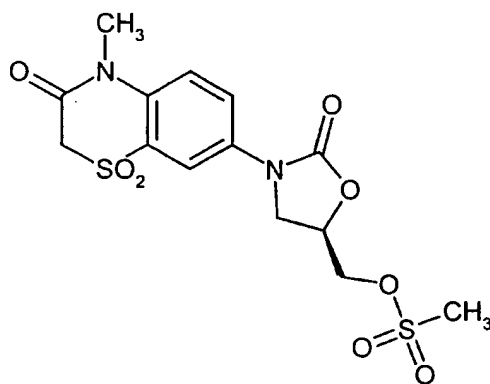
Tabelle 1:

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel/Verhältnis)
92		48	110-115	0,33 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)
93		87	155	0,33 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)

Beispiel 94

5

(5R)-3-(4-Methyl-1,1-dioxo-2H-1,4-benzthiazin-3-on-7-yl)-5-methan-sulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-on



10

2,4 g (7,7mmol) der Verbindung aus Beispiel 91 werden mit 1,54 ml Triethylamin in 40 ml Dichlormethan bei 0°C vorgelegt. Es wird die Lösung von 0,96 ml Methansulfonylchlorid in 3 ml Dichlormethan zutropft und 30 Minuten nachgerührt. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Eiswasser

versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird mit Ether verrieben.

Ausbeute: 1,6 g (53% d.Th.)

ubl. Öl

5 R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,59

Analog zum Beispiel 94 werden die in Tabelle 2 enthaltenen Verbindungen synthetisiert:

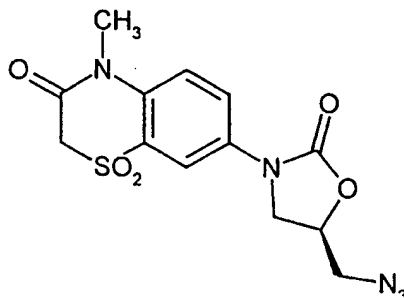
10 **Tabelle 2**

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R_f (Laufmittel/Verhältnis)
95		90	Öl	0,45 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)
96		95	118	0,5 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)
97		quant.	Öl	0,58 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)

Mes = Methansulfonyl = Mesyl

Beispiel 98

(5R)-3-(4-Methyl-1,1-dioxo-1,4-benzthiazin-7-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on



5

1,6 g (4,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 94 werden mit 346 mg (5,33 mmol) Natriumazid in 5 ml DMF 6 Stunden bei 70°C gerührt. Der abgekühlte Ansatz wird auf Eiswasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

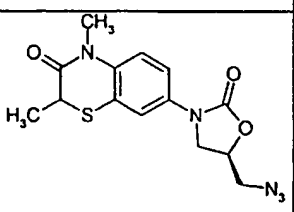
10 Rohausbeute: 1,3 g

Analog zum Beispiel 98 werden die Verbindungen in Tabelle 3 erhalten:

Tabelle 3

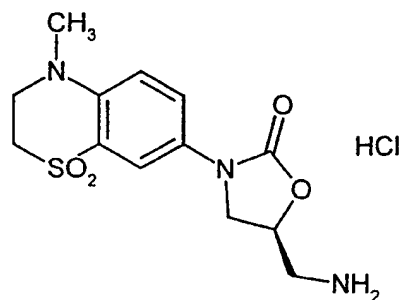
15

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel/Verhältnis)
99		58	106	0,54 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)
100		80	Öl	0,61 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel/Verhältnis)
101		82	Öl	0,69 (Dichlormethan / Methanol = 100/5)

Beispiel 102

5 (5S)-3-(4-Methyl-1,1-dioxo-2H-1,4-benzthiazin-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on-hydrochlorid



10 2 g (4,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 98 werden in 200 ml Essigester mit 200 mg Pd/C bei 3bar bis zur vollständigen Umsetzung hydriert. Der Ansatz wird über Celite filtrert und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol = 10/1) chromatographiert.

Ausbeute: 400 mg (32% d.Th.)

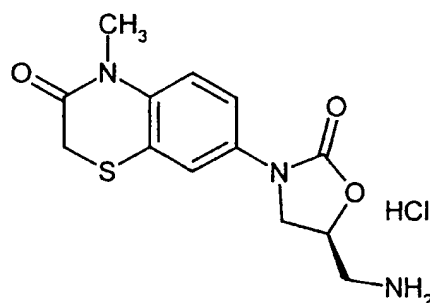
Fp: amorph, fbl.

15 R_f (Dichlormethan /Methanol = 9:1): 0,13

Beispiel 103

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzthiazin-3-on-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on-hydrochlorid

5



9 g (28,13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 99 werden in 40 ml Ethylenglycoldi-methylether vorgelegt. Bei 50°C werden 4,22 g (33,75 mmol) Trimethylphosphit zugetropft und 1 Stunde bei 100°C gerührt. Der abgekühlte Ansatz wird mit 5 ml 6N Salzsäure versetzt und 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird im Argonstrom abdestilliert, der Rückstand in Methanol aufgenommen und das Produkt mit Ether ausgefällt.

10

Ausbeute: 5,9 g (65% d.Th.)

15

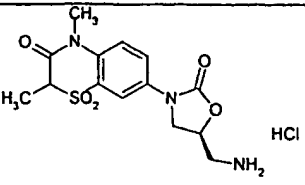
Schmelzpunkt: >250°C

Analog zum Beispiel 103 werden die Verbindungen in Tabelle 4 erhalten:

Tabelle 4:

20

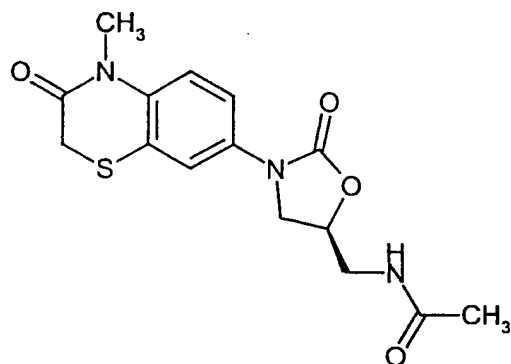
Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel/Verhältnis)
104		quant.	Öl	0,13 (Dichlormethan/ Methanol = 9/1)

105		55	OI	0,14 (Dichlormethan / Methanol = 9/1)
-----	---	----	----	---

Beispiel 106

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzthiazin-3-on-7-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on

5



822 mg (2,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 103 werden mit 0,76 ml (5,5 mmol) Triethylamin in 30 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C wird die Lösung von 216 mg Acetylchlorid in 1 ml Dichlormethan zutropft und 30 Minuten nachgerührt. Der Ansatz wird einrotiert und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5) chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird mit Ether verrieben.

10

Ausbeute: 700 mg (83% d.Th.)

15

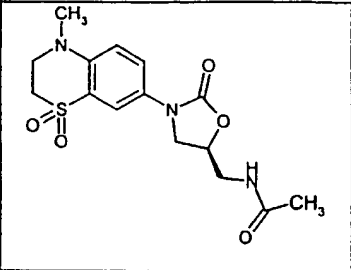
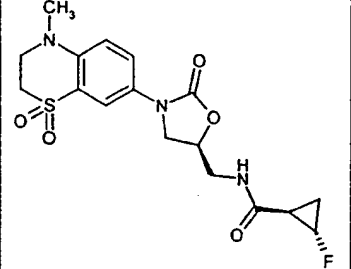
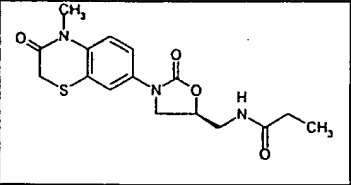
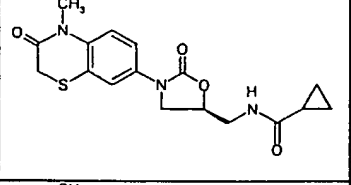
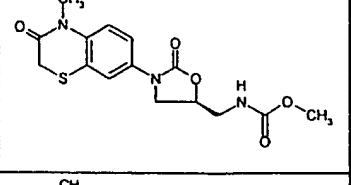
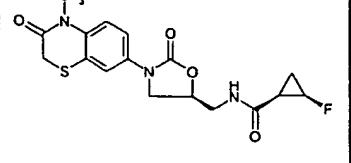
Schmelzpunkt: 216°C

R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/5) = 0,21

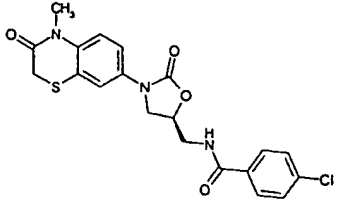
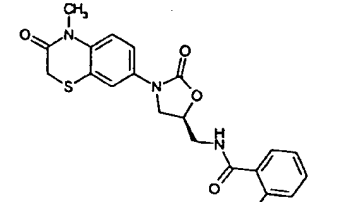
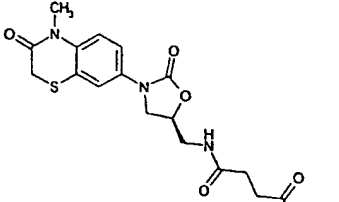
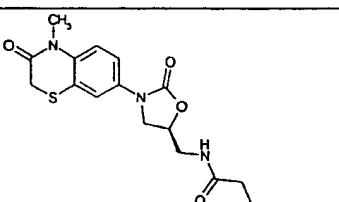
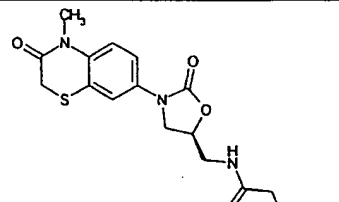
Die in Tabelle 5 aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 106 hergestellt.

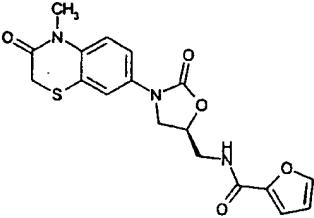
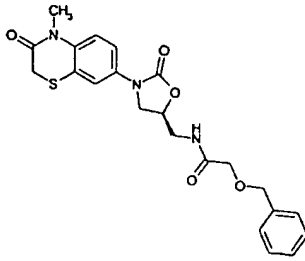
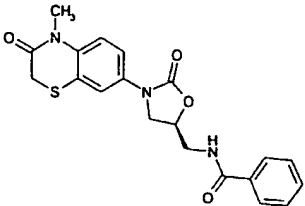
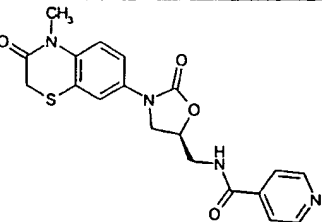
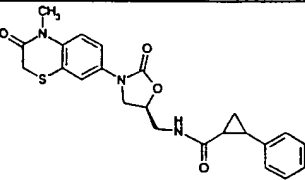
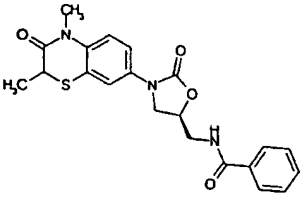
20

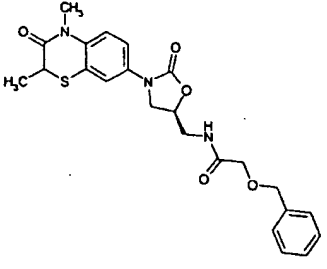
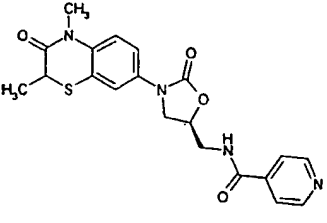
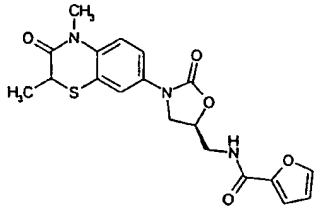
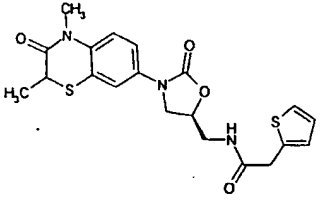
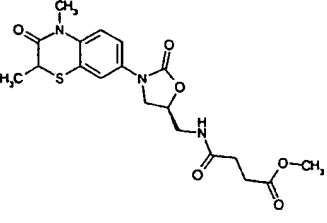
Tabelle 5:

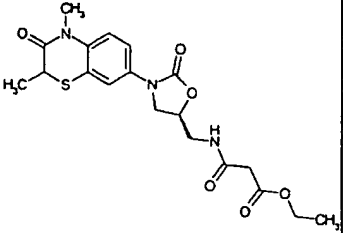
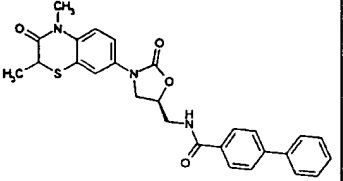
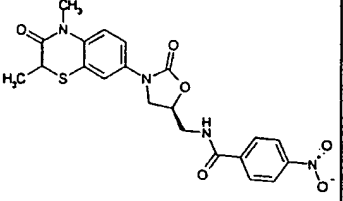
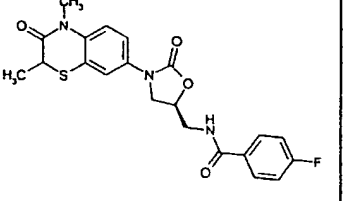
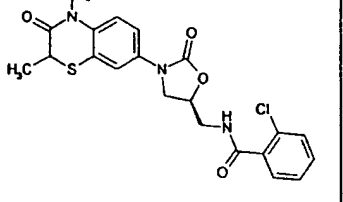
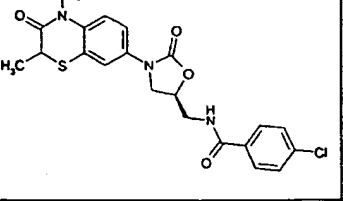
Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel/Verhältnis)
107		40	216	0,53 (Dichlormethan / Methanol = 9/1)
108		32	168-169	0,66 (Dichlormethan/ Methanol = 9/1)
109		67	154	0,2 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)
110		56	120	0,35 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)
111		63	156	0,29 (Dichlormethan/ Methanol = 100/2,5)
112		73	160	0,58 (Dichlormethan/ Methanol = 9/1)

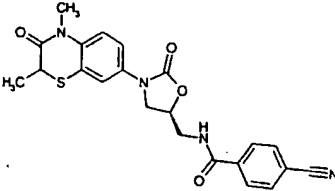
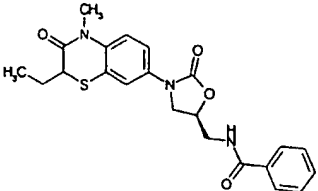
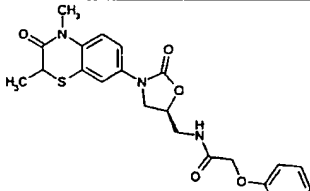
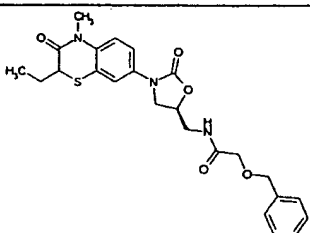
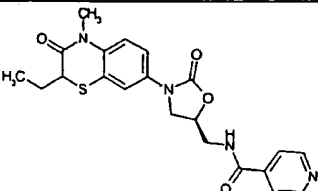
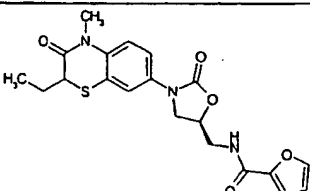
Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel/Verhältnis)
119		24	125	0,5 (Dichlormethan/Methanol = 9/1)
120		13	155-157	0,5 (Dichlormethan/Methanol = 9/1)
121		66	148	0,46 (Dichlormethan/Methanol = 9/1)
122		78	242	-
123		79	244	-
124		49	255	-
125		72	212	0,31 (Dichlormethan/Methanol = 100/5)

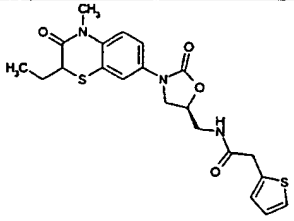
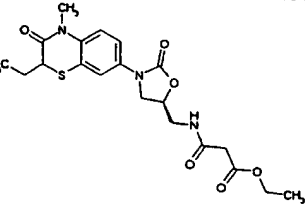
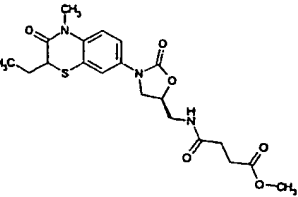
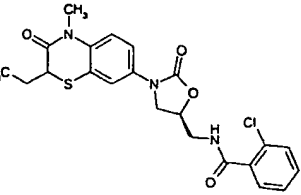
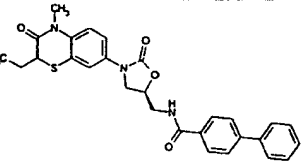
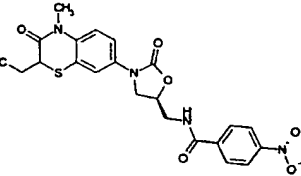
Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel/Verhältnis)
126		66	217	0,46 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)
127		58	203	0,47 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)
128		78	155	0,42 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)
129		48	162	0,40 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)
130		44	100	0,47 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)

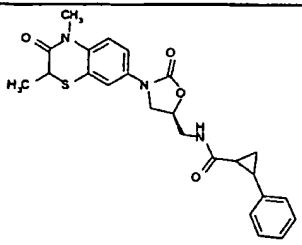
Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel/Verhältnis)
131		79	235	0,46 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)
132		66	147	0,40 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)
133		83	247	0,5 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)
134		66	230	0,42 (Dichlormethan/ Methanol = 9/1)
135		49	190-192	-
136		57	115-117	-

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel/Verhältnis)
137		74	Öl	-
138		89	115-118	-
139		61	111-115	-
140		50	90	-
141		64	85	-

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel/Verhältnis)
142		51	133	-
143		88	180-183	-
144		74	120	-
145		21	186	-
146		75	198	-
147		78	115	-

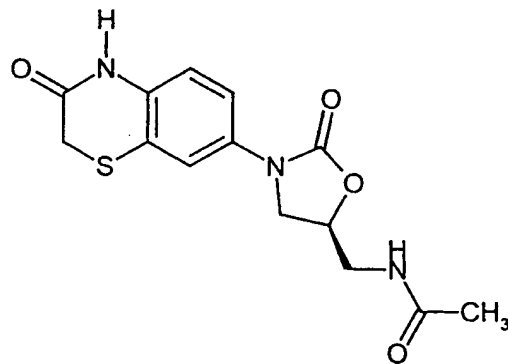
Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel/Verhältnis)
148		77	130-133	-
149		56	95	-
150		65	125-130	-
151		45	Öl	-
152		25	100	-
153		54	110	-

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel/Verhältnis)
154		28	75	-
155		53	233	-
156		36	Öl	-
157		58	158-162	-
158		55	-	-
159		53	135-142	-

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel/Verhältnis)
160		49	120-122	-

Beispiel 161

5 (5S)-3-(2H-1,4-Benzothiazin-3-on-7-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on



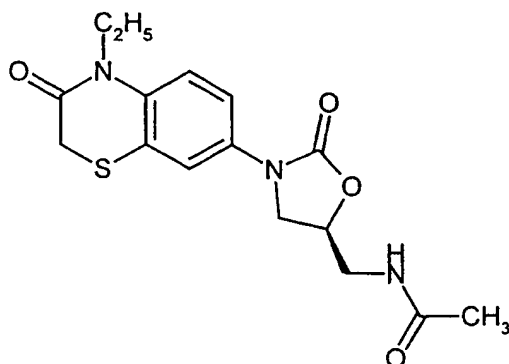
4 g (13,6 mmol) (5S)-3-(Benzothiazol-6-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on
 10 werden in 9,6 ml Ethanol und 4,8 ml Hydrazinhydrat 2 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend werden 1,376 g (14,56 mmol) Chloressigsäure und 1,456 g Natriumhydroxid in 14,6 ml Wasser zugesetzt. Das Gemisch wird ca. 30 Minuten am Rückfluß gekocht. Der Ansatz wird auf Wasser gegeben, mit konzentrierter Salzsäure sauer gestellt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt
 15 wird mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2 g (45%d.Th.)

Beispiel 162

(5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzothiazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on

5



612 mg (2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 161 werden mit 456 mg (3 mmol) DBU in 4 ml DMF 1 Stunde bei 60°C gerührt. Anschließend werden 374 mg (2,4 mmol) Jodethan zugegeben und 2 Stunden bei 100°C gerührt. Der Ansatz wird auf Wasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3) chromatographiert.

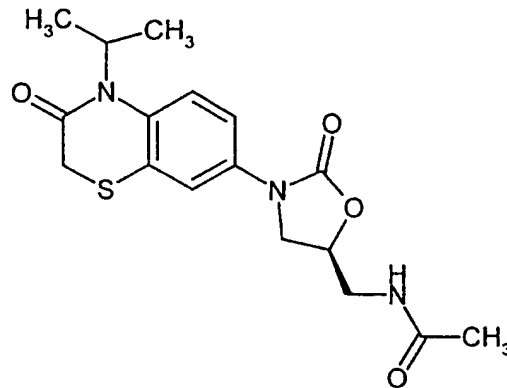
Ausbeute: 180 mg (25% d.Th.)

Schmelzpunkt: 174°C

R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,53

Beispiel 163

(5S)-3-(4-Isopropyl-2H-1,4-benzothiazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



5

1 g (3,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 161 wird mit 1,95 g (11,5 mmol) Isopropyljodid und 1,285 g (9,3 mmol) Kaliumcarbonat in 45 ml 2-Propanol über Nacht am Rückfluß gekocht. Anschließend wird nochmals die gleiche Menge Isopropyljodid nachgegeben und erneut 24 Stunden gekocht. Der Ansatz wird filtriert, eingengt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3) chromatographiert. Das erhaltene Rohprodukt wird mit Ether verrieben.

10

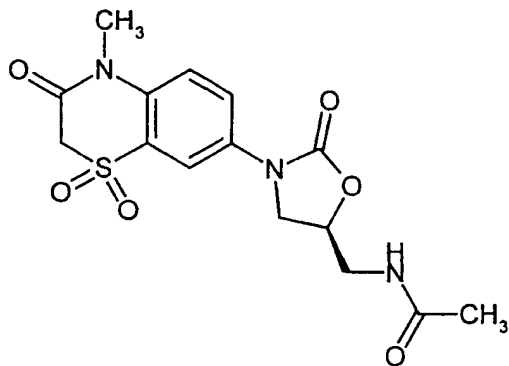
Ausbeute: 200 mg (29% d.Th.)

Schmelzpunkt: 150°C

15

Beispiel 164

(5S)-3-(4-Methyl-1,1-dioxo-2H-1,4-benzothiazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



5

402 mg (1,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 106 werden mit 1,07 g (2,16 mmol) Magnesiummonoperoxyphthalsäuresalz (80%) in 80 ml Dichlormethan 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Der Ansatz wird mit Natriumhydrogensulfit-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/4) chromatographiert.

10

Das erhaltene Rohprodukt wird in Essigester aufgenommen und durch Zugabe von Petrolether ausgefällt.

Ausbeute: 45 mg (10% d. Th.)

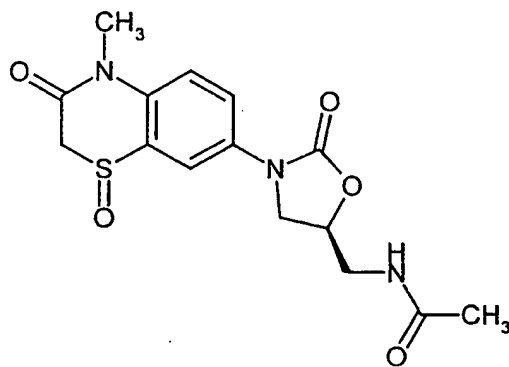
15

Schmelzpunkt: 159°C

R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/5) = 0,11

Beispiel 165

(5S)-3-(4-Methyl-1-oxo-2H-1,4-benzothiazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



5

201 mg (0,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 106 werden mit 445 mg (0,72 mmol) Magnesiummonoperoxyphthalsäuresalz in 40 ml Dichlormethan 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird analog Beispiel 164 aufgearbeitet.

10 Ausbeute: 28 mg (13% d.Th.)

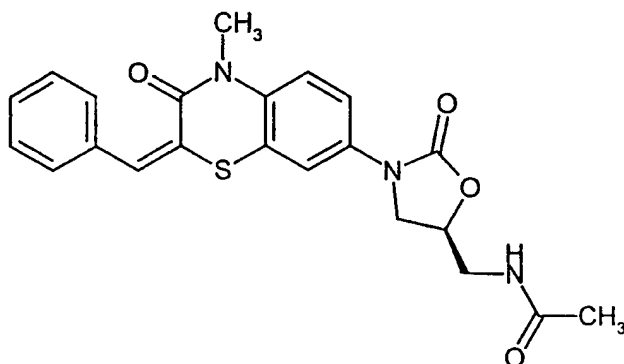
Schmelzpunkt: 166°C

R_f (Dichlormethan / Methanol =100:5) = 0,07

Beispiel 166

(5S)-3-(2-Benzyliden-4-methyl-2H-1,4-benzothiazin-3-on-7-yl-5-acetylamino-
methyl-oxazolidin-2-on

5



335 mg (0,79 mmol) der Verbindung aus Beispiel 106 werden in 2 ml DMF mit
176 mg (1,6 mmol) Benzaldehyd vorgelegt. Anschließend werden 108 mg (1,9
10 mmol) Natriummethylat zugegeben und 90 Minuten auf 100°C erwärmt. Der
abgekühlte Ansatz wird auf Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die
organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand
wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/4) chromatographiert.
Das erhaltene Zwischenprodukt wird mit 92 mg (0,057 mmol) Carbonyldiimidazol in
15 5 ml Tetrahydrofuran über Nacht bei 60°C gerührt. Der Ansatz wird eingengt und
der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3)
chromatographiert.

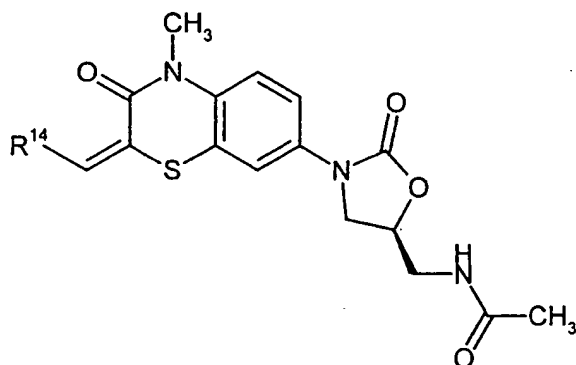
Ausbeute: 110 mg (26% d.Th.)

Schmelzpunkt: 226°C

20 R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/5) = 0,47

Analog zum Beispiel 166 werden die in Tabelle 6 aufgeführten Verbindungen erhal-
ten:

Tabelle 6:



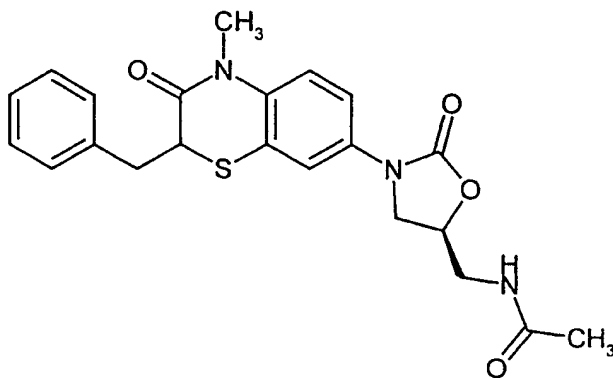
Beispiel-Nr.	R ¹⁴	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)
167		11	135	0,1 (Dichlormethan/ Methanol = 100/2,5)
168		65	237	0,3 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5)
169		10	264	0,2 (Dichlormethan/ Methanol = 9/1)

5

Beispiel 170

(5S)-3-(2-Benzyl-4-methyl-2H-1,4-benzothiazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on

5



10

250 mg (0,55 mmol) der Verbindung aus Beispiel 166 werden in 100 ml THF mit 50 mg Pd/C (10%) bei 50°C und 3 bar über Nacht hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Aceton = 2/1) chromatographiert.

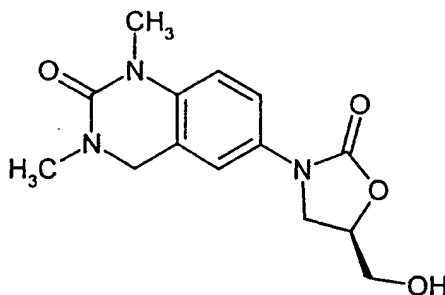
Ausbeute: 205 mg (82% d.Th.)

Schmelzpunkt: 120°C

Beispiel 171

(5R)-3-(1,3-Dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon-6-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on

5



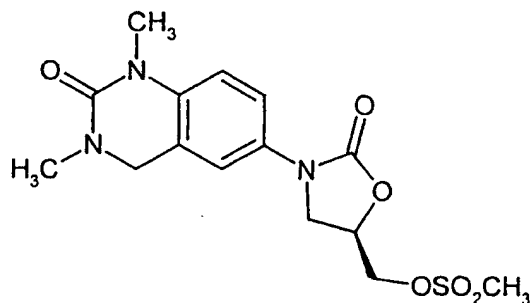
10 Eine auf -78°C gekühlte, gerührte Lösung von 1,63 g (5,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel 45A und 1 mg 1,10-Phenanthrolinhydrat in 25 ml wasserfreiem THF wird bis zum Farbumschlag langsam mit 3,13 ml (5,00 mmol) einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Danach tropft man 0,83 g (5,00 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat zu und lässt die Temperatur der Reaktionsmischung innerhalb von 16 h auf Raumtemperatur ansteigen. Dann werden innerhalb von 15 min 20 ml einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung zugetropft. Die Wasserphase wird mit 3 x 50 ml Essigester extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt, mit 2 x 30 ml NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Lösemittels im Vakuum und Chromatographie des Rückstands an 150 g Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 95/5) erhält man 0,87 g (58% d.Th.) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

20 Fp.: 167°C $R_f = 0,21$ (Dichlormethan/Methanol = 95/5)

Beispiel 172

(5R)-3-(1,3-Dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolin-6-yl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on

5



10 Eine auf 0°C gekühlte, gerührte Lösung von 3,20 g (14,42 mmol) der Verbindung aus Beispiel 171 und 3,40 ml (34,51 mmol) Triethylamin in 80 ml wasserfreiem Dichlormethan wird langsam mit 1,79 ml (23,07 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Man rührt 10 min bei 0-5°C nach und rührt das Gemisch in 150 ml Eiswasser ein. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 20 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und 20 ml Eiswasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 15 ml Methanol verrührt, abgesaugt und im Hochvakuum bei 70°C getrocknet. Man erhält 4,60 g (85% d.Th.)

15 der Titelverbindung als farblose Kristalle.

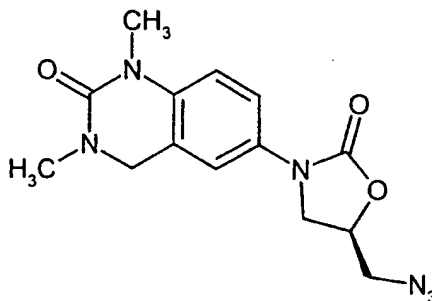
Fp.: 137°C

R_f = 0,26 (Dichlormethan/Methanol = 95/5)

Beispiel 173

(5R)-3-(1,3-Dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon-6-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on

5



Eine gerührte Lösung von 4,80 g (13 mmol der Verbindung aus Beispiel 172 in 30 ml wasserfreiem DMF wird mit 0,91 g (14,04 mmol) Natriumazid versetzt und 1 h bei 70°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und rührt in 500 ml Eiswasser ein. Der entstandene Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt, dreimal mit 20 ml Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 3,70 g (89% d.Th.) der Titelverbindung als helle Kristalle.

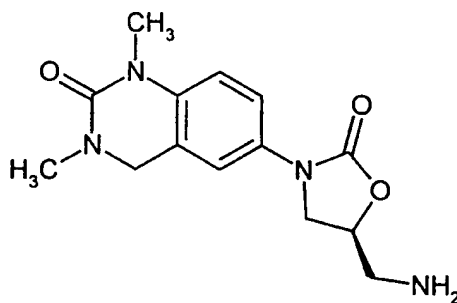
Schmp.: ab 146°C (Zers.)

15 $R_f = 0,68$ (Dichlormethan/Methanol = 9/1)

Beispiel 174

(5S)-3-(1,3-Dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon-6-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



10 Eine Lösung von 3,16 g (10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 173 in 20 ml DMF wird in Gegenwart von 100 mg Palladium auf Kohle (5%) bei einem Druck von 3 bar Wasserstoff 2 h bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Nach Chromatographie des Rückstands an 80 g Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 9/1) erhält man 2,31 g (77% d.Th.) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

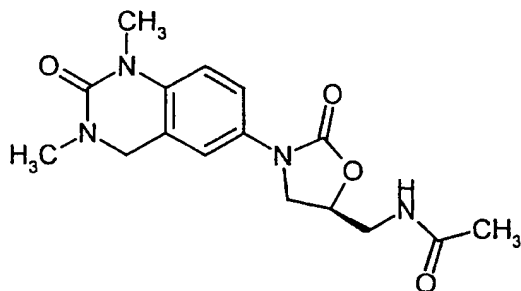
Fp.: 119°C (Zers.)

15 $R_f = 0,21$ (Dichlormethan/Methanol = 9/1)

Beispiel 175

(5S)-3-(1,3-Dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon-6-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on

5



10 Zu einer gerührten, auf 0°C gekühlten Lösung von 0,51 g (1,75 mmol) der Verbindung aus Beispiel 174 in 6 ml wasserfreiem Pyridin tropft man langsam 0,19 ml (2,63 mmol) Acetylchlorid und rührt 1 h bei 0°C nach. Danach wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser eingerührt. Das Gemisch wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand durch Chromatographie an 50 g Kieselgel (Dichlormethan / Methanol = 9/1) gereinigt und das erhaltene Produkt durch Verreiben mit wenig Essigester kristallisiert. Man erhält 300 mg (49% d.Th.) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

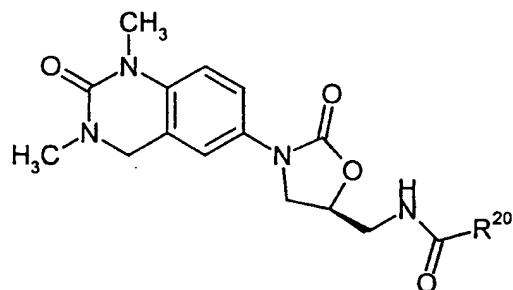
15

Fp.: 201°C

R_f = 0,29 (Dichlormethan/Methanol = 9:1)

20 Analog zur Vorschrift des Beispiels 175 erhält man die in Tabelle 7 aufgeführten Produkte.

Tabelle 7



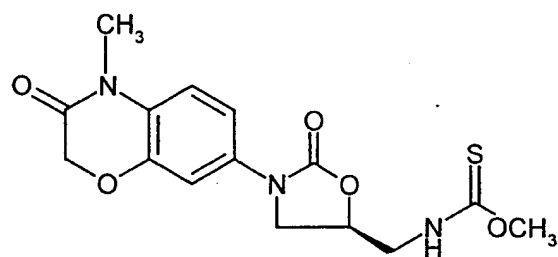
Beispiel-Nr.	R ²⁰	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)
176	CH ₂ CH ₃	41	169	0,50 (I, 9:1)
177	OCH ₃	20	Schaum	0,49 (I, 9:1)

5

Laufmittel I = Dichlormethan / Methanol

Beispiel 178

10 (5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-methoxythiocarbonylamino-methyl-oxazolidin-2-on



15 1,49 g (5,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 1,31 g (10,7 mmol) Thionkohlen säuremonomethylestermonothiomethylester werden in 5 ml Methanol mit

2,34 ml (13,4 mmol) Hünigbase versetzt und 18 h bei RT gerührt. Anschließend wird eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 100:3).

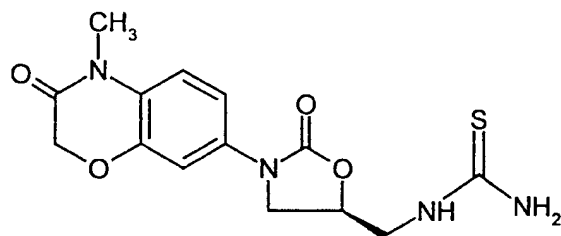
Ausbeute: 960 mg (46 % d.Th.)

R_f (Dichlormethan/Methanol 100:7): 0,66

5 Wirkdaten: alle drei Keime $\leq 0,5$

Beispiel 179

10 (5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-aminothiocarbonylamino-methyl-oxazolidin-2-on



15 300 mg (1,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 190 mg (1,6 mmol) Thiophosgen werden mit 320 mg (3,25 mmol) Calciumcarbonat 18 h in 9 ml Chloroform/Wasser 1:1 gerührt. Nach extraktiver Aufarbeitung und Einengen wird mit 15 ml 2N Ammoniak in Methanol versetzt. Die Lösung wird über Nacht gerührt und eingengt. Durch Versetzen des Rückstandes mit Dichlormethan erhält man das Produkt.

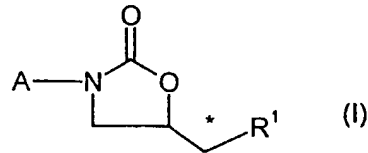
20 Ausbeute: 140 mg (36 % d.Th.)

R_f (Dichlormethan/Methanol 100:7): 0,67

Wirkdaten: alle drei Keime $\leq 0,5$

Patentansprüche

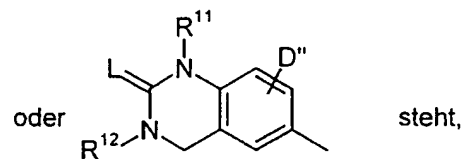
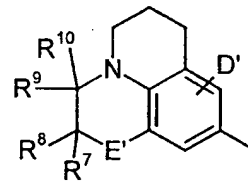
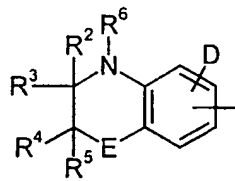
1. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I),



5

in welcher

A für Reste der Formeln



10

worin

D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy,
 Halogen, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges
 oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Alkylthio oder
 Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradketti-
 ges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
 bedeuten,

20

E und E' gleich oder verschieden sind und die -CH₂-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -SO oder -SO₂ bedeuten,

5 L ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel =NR¹³ bedeutet,

worin

10 R¹³ Wasserstoff, Phenyl, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder
20 O substituiert sind, die ihrerseits ein- bis mehrfach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Halogen substituiert sein können,

25 oder

R² und R³, R⁴ und R⁵, R⁷ und R⁸ und/oder R⁹ und R¹⁰ gemeinsam Gruppen der Formel =O, =CH₂ oder =CHR¹⁴ bilden,

30 worin

5 R¹⁴ Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

10 R⁶, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

einen Rest der Formel -CO-R¹⁵ bedeuten,

15 worin

20 R¹⁵ Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, ein 5- bis 7-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, wobei die unter R¹⁵ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch
25 Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

30 R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR¹⁶, -O-SO₂-R¹⁷ oder -NR¹⁸R¹⁹ steht,

worin

R¹⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R¹⁸ und R¹⁹ Wasserstoff bedeuten,

10

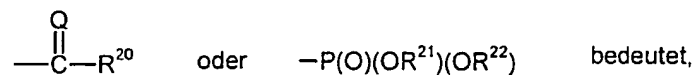
oder

R¹⁸ Wasserstoff bedeutet,

15

und

R¹⁹ einen Rest der Formel



20

worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

25

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

R²⁰ Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

30

5

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R²⁰ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

10

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocyclus aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

15

oder

20

R²⁰ einen Rest der Formel -NR²³R²⁴ bedeutet,

worin

25

R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N gebundenes Morpholin substituiert ist,

30

R^{21} und R^{22} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

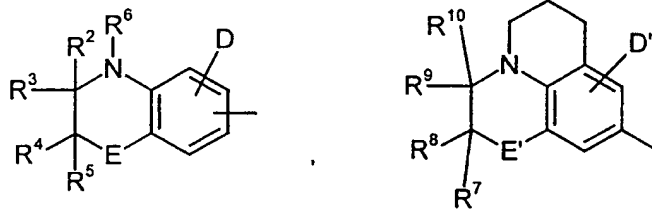
5 und deren Stereoisomere und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

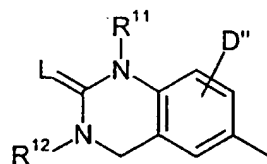
in welcher

10

A für Reste der Formeln



oder



steht,

15

worin

D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Formyl, Trifluormethyl oder Nitro bedeuten,

20

E und E' gleich oder verschieden sind und die -CH₂-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -SO oder -SO₂ bedeuten,

5 L ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel -NR¹³ bedeutet,

worin

10 R¹³ Wasserstoff, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, die ihrerseits ein- bis mehrfach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Fluor, 20 Chlor oder Brom substituiert sein können,

oder

25 R² und R³, R⁴ und R⁵, R⁷ und R⁸ und/oder R⁹ und R¹⁰ gemeinsam Gruppen der Formel =O, =CH₂ oder =CHR¹⁴ bilden,

worin

30 R¹⁴ Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl oder Furyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach durch Fluor, Chlor, Brom oder durch

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

5 R⁶, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

einen Rest der Formel -CO-R¹⁵ bedeuten,

10 worin

R¹⁵ Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl, Pyrimidyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, wobei die unter R¹⁵ aufgeführten Ring-systeme gegebenenfalls ein- bis mehrfach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

15 R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR¹⁶, -O-SO₂-R¹⁷ oder -NR¹⁸R¹⁹ steht,

25 worin

R¹⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30

R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R¹⁸ und R¹⁹ Wasserstoff bedeuten,

5

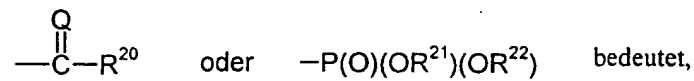
oder

R¹⁸ Wasserstoff bedeutet,

10

und

R¹⁹ einen Rest der Formel



15

worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

20

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

R²⁰ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

25

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R²⁰ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor,

Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

5

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

10

oder

15

R²⁰ einen Rest der Formel -NR²³R²⁴ bedeutet,

worin

20

R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N gebundenes Morpholin substituiert ist,

25

R²¹ und R²² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

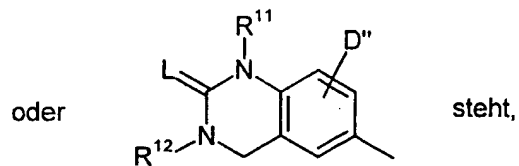
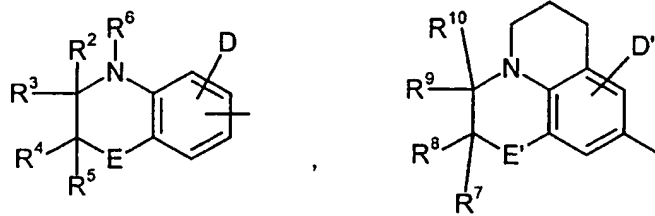
30

und deren Stereoisomere und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

in welcher

5 A für Reste der Formeln



worin

10

D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff bedeuten,

E und E' gleich oder verschieden sind und die -CH₂-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -SO oder -SO₂ bedeuten,

15

L ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel -NR¹³ bedeutet,

20

worin

R¹³ Wasserstoff, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, die ihrerseits ein- bis mehrfach durch Methoxy, Fluor oder Chlor substituiert sein
10 können,

R² und R³, R⁴ und R⁵, R⁷ und R⁸ und/oder R⁹ und R¹⁰ gemeinsam Gruppen der Formel =O, =CH₂ oder =CHR¹⁴ bilden,

15 worin

R¹⁴ Phenyl oder Pyridyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach durch Fluor, Chlor, oder durch Methoxy substituiert sind,

20 R⁶, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

25 einen Rest der Formel -CO-R¹⁵ bedeuten,

worin

30 R¹⁵ Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl, Pyrimidyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeu-

5 tet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, wobei die unter R¹⁵ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

10 R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR¹⁶, -O-SO₂-R¹⁷ oder -NR¹⁸R¹⁹ steht,

worin

15 R¹⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

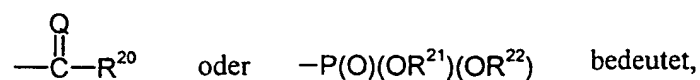
20 R¹⁸ und R¹⁹ Wasserstoff bedeuten,

oder

25 R¹⁸ Wasserstoff bedeutet,

und

R¹⁹ einen Rest der Formel



30

worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

5 R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

10 R²⁰ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

15 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R²⁰ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

20 R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

oder

30 R²⁰ einen Rest der Formel -NR²³R²⁴ bedeutet,

worin

5 R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlen-
stoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch
über N gebundenes Morpholin substituiert ist,

10 R²¹ und R²² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3
Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren Stereoisomere und Salze.

15

4. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch
1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

20

5. Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß
Anspruch 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.
PCT/EP 99/00096

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D413/04 C07D498/06 C07D417/04 A61K31/535 A61K31/54 A61K31/47 C07D413/14 C07D417/14 //(C07D498/06,265:00, 221:00)		
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 A61K		
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.
Y	WO 97 19089 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY)) 29 May 1997 see claims ---	1-5
Y	DE 196 01 265 A (BAYER AG) 17 July 1997 cited in the application see claims ---	1-5
Y	DE 196 49 095 A (BAYER AG) 7 August 1997 cited in the application see claims ---	1-5
Y	DE 196 04 223 A (BAYER AG) 7 August 1997 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 <p style="text-align: center;">12 May 1999</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">21/05/1999</p>	
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 <p style="text-align: center;">Henry, J</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/00096

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 359 418 A (THE UPJOHN COMPANY) 21 March 1990 see claims -----	1-5
Y	CHUNG-HO PARK ET AL: "ANTIBACTERIALS. SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY STUDIES OF 3-ARYL -2-OXOXAZOLIDINES. 4. MULTIPLY-SUBSTITUTED ARYL DERIVATIVES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 6, 20 March 1992, pages 1156-1165, XP000567006 cited in the application see the whole document -----	1-5
Y	EP 0 694 543 A (BAYER AG) 31 January 1996 cited in the application see claims -----	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. l. Application No

PCT/EP 99/00096

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 9719089	A	29-05-1997	AU 7665196	11-06-1997			
			EP 0874852	04-11-1998			
DE 19601265	A	17-07-1997	AU 1009797	24-07-1997			
			BG 101131	30-04-1998			
			BR 9700688	01-09-1998			
			CA 2194945	17-07-1997			
			CZ 9700128	13-08-1997			
			EP 0785197	23-07-1997			
			HR 960614	28-02-1998			
			HU 9700126	28-12-1998			
			JP 9194478	29-07-1997			
			NO 970174	17-07-1997			
			NZ 314057	25-11-1998			
			PL 317930	21-07-1997			
			SG 46764	20-02-1998			
			SK 5897	10-09-1997			
			US 5861413	19-01-1999			
DE 19649095	A	07-08-1997	AU 1251797	14-08-1997			
			BG 101194	30-04-1998			
			BR 9700903	18-08-1998			
			CA 2196859	07-08-1997			
			CZ 9700341	13-08-1997			
			EP 0789026	13-08-1997			
			HR 970049	30-04-1998			
			HU 9700328	28-08-1998			
			JP 10001480	06-01-1998			
			NO 970512	07-08-1997			
			NZ 314178	23-12-1998			
			PL 318278	18-08-1997			
			SK 15797	08-10-1997			
			DE 19604223	A	07-08-1997	AU 1251697	14-08-1997
						BR 9700885	27-10-1998
CA 2196862	07-08-1997						
CN 1160051	24-09-1997						
CZ 9700340	13-08-1997						
EP 0789025	13-08-1997						
HR 970048	30-04-1998						
HU 9700358	28-07-1998						
JP 9316073	09-12-1997						
NO 970511	07-08-1997						
NZ 314179	23-12-1998						
PL 318277	18-08-1997						
SG 50791	20-07-1998						
SK 15897	08-10-1997						
US 5792765	11-08-1998						
EP 0359418	A	21-03-1990	AT 112773	15-10-1994			
			AU 617871	05-12-1991			
			AU 4195789	02-04-1990			
			CA 1335103	04-04-1995			
			DE 68918792	17-11-1994			
			DK 45591	13-03-1991			
			EP 0434714	03-07-1991			
			EP 0609905	10-08-1994			
			EP 1002234	07-08-1998			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00096

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0359418 A		JP 11080139 A	26-03-1999
		JP 2865211 B	08-03-1999
		JP 4500665 T	06-02-1992
		KR 138262 B	15-05-1998
		WO 9002744 A	22-03-1990
		US 5164510 A	17-11-1992
		US 5182403 A	26-01-1993
		US 5225565 A	06-07-1993
EP 0694543 A	31-01-1996	DE 4425612 A	04-04-1996
		AU 699940 B	17-12-1998
		AU 2498595 A	01-02-1996
		BG 99790 A	30-04-1996
		CA 2154025 A	21-01-1996
		CN 1119647 A	03-04-1996
		CZ 9501872 A	14-02-1996
		FI 953477 A	21-01-1996
		HR 950408 A	30-04-1997
		HU 75035 A	28-03-1997
		JP 8041056 A	13-02-1996
		NO 952865 A	22-01-1996
		NZ 272597 A	29-01-1997
		PL 309686 A	22-01-1996
		SG 33427 A	18-10-1996
		SK 91795 A	07-02-1996
		US 5627181 A	06-05-1997
		US 5843967 A	01-12-1998
ZA 9506018 A	13-03-1996		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In: itionales Aktenzeichen
PCT/EP 99/00096

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 C07D413/04 C07D498/06 C07D417/04 A61K31/535 A61K31/54
 A61K31/47 C07D413/14 C07D417/14 //(C07D498/06,265:00,
 221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 C07D A61K

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.
Y	WO 97 19089 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 29. Mai 1997 siehe Ansprüche ---	1-5
Y	DE 196 01 265 A (BAYER AG) 17. Juli 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	1-5
Y	DE 196 49 095 A (BAYER AG) 7. August 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	1-5
Y	DE 196 04 223 A (BAYER AG) 7. August 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	1-5
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"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)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"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

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
12. Mai 1999	21/05/1999

Name und Postanschrift der internationalen 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 99/00096

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 359 418 A (THE UPJOHN COMPANY) 21. März 1990 siehe Ansprüche ---	1-5
Y	CHUNG-HO PARK ET AL: "ANTIBACTERIALS. SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY STUDIES OF 3-ARYL -2-OXOXAZOLIDINES. 4. MULTIPLY-SUBSTITUTED ARYL DERIVATIVES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 35, Nr. 6, 20. März 1992, Seiten 1156-1165, XP000567006 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-5
Y	EP 0 694 543 A (BAYER AG) 31. Januar 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche -----	1-5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00096

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9719089 A	29-05-1997	AU 7665196 A	11-06-1997
		EP 0874852 A	04-11-1998
DE 19601265 A	17-07-1997	AU 1009797 A	24-07-1997
		BG 101131 A	30-04-1998
		BR 9700688 A	01-09-1998
		CA 2194945 A	17-07-1997
		CZ 9700128 A	13-08-1997
		EP 0785197 A	23-07-1997
		HR 960614 A	28-02-1998
		HU 9700126 A	28-12-1998
		JP 9194478 A	29-07-1997
		NO 970174 A	17-07-1997
		NZ 314057 A	25-11-1998
		PL 317930 A	21-07-1997
		SG 46764 A	20-02-1998
		SK 5897 A	10-09-1997
		US 5861413 A	19-01-1999
DE 19649095 A	07-08-1997	AU 1251797 A	14-08-1997
		BG 101194 A	30-04-1998
		BR 9700903 A	18-08-1998
		CA 2196859 A	07-08-1997
		CZ 9700341 A	13-08-1997
		EP 0789026 A	13-08-1997
		HR 970049 A	30-04-1998
		HU 9700328 A	28-08-1998
		JP 10001480 A	06-01-1998
		NO 970512 A	07-08-1997
		NZ 314178 A	23-12-1998
		PL 318278 A	18-08-1997
		SK 15797 A	08-10-1997
DE 19604223 A	07-08-1997	AU 1251697 A	14-08-1997
		BR 9700885 A	27-10-1998
		CA 2196862 A	07-08-1997
		CN 1160051 A	24-09-1997
		CZ 9700340 A	13-08-1997
		EP 0789025 A	13-08-1997
		HR 970048 A	30-04-1998
		HU 9700358 A	28-07-1998
		JP 9316073 A	09-12-1997
		NO 970511 A	07-08-1997
		NZ 314179 A	23-12-1998
		PL 318277 A	18-08-1997
		SG 50791 A	20-07-1998
		SK 15897 A	08-10-1997
US 5792765 A	11-08-1998		
EP 0359418 A	21-03-1990	AT 112773 T	15-10-1994
		AU 617871 B	05-12-1991
		AU 4195789 A	02-04-1990
		CA 1335103 A	04-04-1995
		DE 68918792 D	17-11-1994
		DK 45591 A	13-03-1991
		EP 0434714 A	03-07-1991
		EP 0609905 A	10-08-1994
		HK 1002234 A	07-08-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00096

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0359418 A		JP 11080139 A	26-03-1999
		JP 2865211 B	08-03-1999
		JP 4500665 T	06-02-1992
		KR 138262 B	15-05-1998
		WO 9002744 A	22-03-1990
		US 5164510 A	17-11-1992
		US 5182403 A	26-01-1993
		US 5225565 A	06-07-1993
EP 0694543 A	31-01-1996	DE 4425612 A	04-04-1996
		AU 699940 B	17-12-1998
		AU 2498595 A	01-02-1996
		BG 99790 A	30-04-1996
		CA 2154025 A	21-01-1996
		CN 1119647 A	03-04-1996
		CZ 9501872 A	14-02-1996
		FI 953477 A	21-01-1996
		HR 950408 A	30-04-1997
		HU 75035 A	28-03-1997
		JP 8041056 A	13-02-1996
		NO 952865 A	22-01-1996
		NZ 272597 A	29-01-1997
		PL 309686 A	22-01-1996
		SG 33427 A	18-10-1996
		SK 91795 A	07-02-1996
		US 5627181 A	06-05-1997
		US 5843967 A	01-12-1998
		ZA 9506018 A	13-03-1996



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 ⁶ : C07D 498/04, A61K 31/535, 31/44, 31/425, 31/54, 31/415, C07D 471/04, 513/04, 487/04, C07F 7/18, A61K 31/695 // (C07D 498/04, 265:00, 257:00) (C07D 498/04, 265:00)</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/40094 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. August 1999 (12.08.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00518 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. Januar 1999 (27.01.99) (30) Prioritätsdaten: 198 05 117.4 9. Februar 1998 (09.02.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RADDATZ, Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, D-51065 Köln (DE). BARTEL, Stephan [DE/DE]; Margarethenhöhe 7, D-51465 Bergisch Gladbach (DE). GUARNIERI, Walter [IT/DE]; Wiesenstrasse 3, D-53909 Zülpich (DE). ROSENTERER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, D-42349 Wuppertal (DE). RUPPELT, Martin [DE/DE]; Von-der-Goltz-Strasse 7, D-42329 Wuppertal (DE). WILD, Hanno [DE/DE]; Ausblick 128, D-42113 Wuppertal (DE). ENDERMANN, Rainer [DE/DE]; In den Birken 152 a, D-42113 Wuppertal (DE). KROLL, Hein-Peter [DE/DE]; Pahlkestrasse 96,</p>	<p>D-42115 Wuppertal (DE). HENNINGER, Kerstin [DE/DE]; Katembergerstrasse 96, D-42115 Wuppertal (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE- SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, 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, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: NEW OXAZOLIDINONES WITH AZOL-CONTAINING TRICYCLES (54) Bezeichnung: NEUE OXAZOLIDINONE MIT AZOLHALTIGEN TRICYCLEN (57) Abstract The present invention relates to new oxazolidinones with azol-containing tricycles, to methods for producing the same as well as to the use thereof as drugs, in particular as anti-bacterial drugs. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen

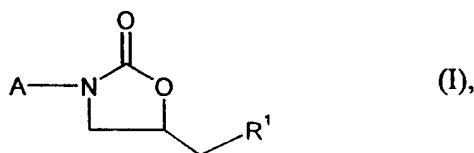
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen,
5 Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere
als antibakterielle Arzneimittel.

Aus den Publikationen US-5 254 577, US-4 705 799, EP-311 090, EP-312 000 und
C.H. Park et al., J. Med. Chem. 35, 1156 (1992) sind N-Aryloxazolidinone mit
10 antibakterieller Wirkung bekannt. Außerdem sind 3-(Stickstoff-substituierte)phenyl-
5-beta-amidomethyloxazolidin-2-one aus der EP-609 905-A1 sowie Oxazolidinone
mit 4-Azolyphenylresten aus WO 96/23 788 und WO 97/31917 bekannt.

Ferner sind in der EP-609 441 und EP-657 440 Oxazolidinonderivate mit einer
15 Monoaminoxidase-inhibitorischen Wirkung und in der EP-645 376 mit Wirkung als
Adhäsionsrezeptor-Antagonisten publiziert.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen
der allgemeinen Formel (I)

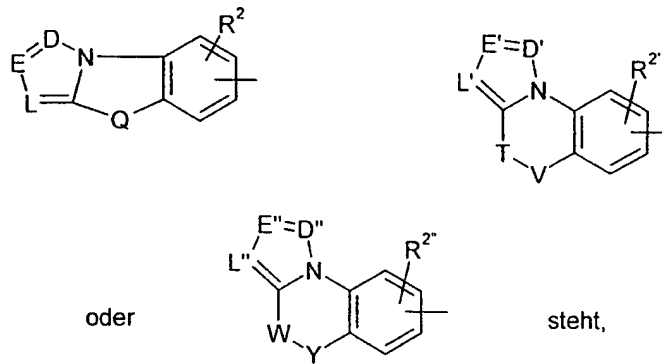
20



in welcher

A für Reste der Formeln

25



worin

5 R^2 , $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Halogen bedeuten,

D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^3 bedeuten,

10

worin

15

R^3 Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-NR^4R^5$ bedeutet,

worin

20

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

E, E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^6 bedeuten,

worin

5 R⁶ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano oder Halogen be-
deutet, oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hy-
droxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit
10 bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen
Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N
und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls
bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy,
Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Koh-
15 lenstoffatomen oder Trifluormethyl substituiert sind, oder

R⁶ Reste der Formeln O-R⁷, -CO-R⁸ oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,

worin

20 R⁷ Wasserstoff, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffato-
men, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen
oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3
25 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

R⁸ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder
Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl
oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen
aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen
30 aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

oder

5 R⁸ eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹² bedeutet,

worin

10 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ oder -CM-NR¹⁴R¹⁵ bedeuten,

worin

20 R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

25 M ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

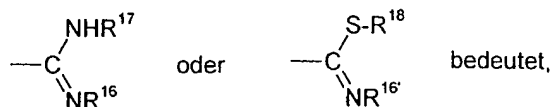
R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben,

30 oder

R⁹ Wasserstoff bedeutet

und

5 R¹⁰ einen Rest der Formel



worin

10 R¹⁶ und R^{16'} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

15 R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

20 L, L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR¹⁹ bedeuten,

worin

25 R¹⁹ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel -OR²⁰ substituiert ist,

worin

- 5
R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
- oder
- 10
R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,
- worin
- 15
R²¹ Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
- 20
R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,
- oder
- 25
R²³ Wasserstoff bedeutet
- und
- 30
R²⁴ Cyano oder einen Rest der Formel -CO-NR²⁵R²⁶ oder -CS-NR²⁷R²⁸ bedeutet,
- worin

R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben,

5

oder

R²³ und R²⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel -NH enthalten kann,

10

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO₂, SO, C=O oder CR²⁹R³⁰ bedeutet,

15

worin

R²⁹ und R³⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Halogen bedeuten,

20

T einen Rest der Formel CR³¹R³² bedeutet,

worin

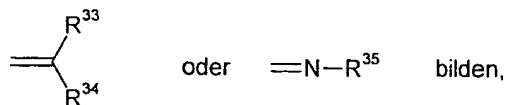
25

R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyloxy bedeuten,

30

oder

R³¹ und R³² gemeinsam Reste der Formeln =O, =S,



worin

5

R³³ und R³⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

10

oder

R³³ und R³⁴ gemeinsam einen 3- bis 6-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Carbocyclus bilden,

15

und

R³⁵ Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO oder SO₂ bedeutet,

W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder

25

Reste der Formeln C=O, C=S, SO, SO₂, NR³⁶ oder CR³⁷R³⁸ bedeutet,

worin

R³⁶ die oben angegebene Bedeutung von R³⁵ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

5 R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

oder

10 R³⁷ Wasserstoff bedeutet

und

15 R³⁸ einen Rest der Formel -OR³⁹ bedeutet,

worin

20 R³⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

Y einen Rest der Formel C=O oder -CR⁴⁰R⁴¹ bedeutet,

worin

25 R⁴⁰ und R⁴¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30 oder

R⁴⁰ Wasserstoff bedeutet

und

5 R⁴¹ Hydroxy, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alk-
oxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

10 W und Y gemeinsam für die Gruppe -CH=CH- stehen,

R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR⁴², -O-SO₂-R⁴³ oder -NR⁴⁴R⁴⁵
steht,

15 worin

R⁴² Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R⁴³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
oder Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl bedeutet,

R⁴⁴ und R⁴⁵ Wasserstoff bedeuten,

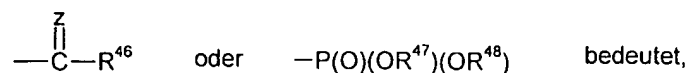
25 oder

R⁴⁴ Wasserstoff bedeutet,

und

30

R⁴⁵ einen Rest der Formel



worin

- 5 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,
- R⁴⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy oder Trifluormethyl bedeutet, oder
- 10 Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
- Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3
- 15 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,
- 20 oder
- R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyl- oxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes
- 25 Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocyclus aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,
- oder
- 30

R⁴⁶ einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,

worin

5 R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

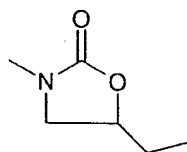
10

R⁴⁷ und R⁴⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

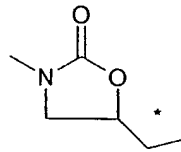
15 und deren Salze und N-Oxide.

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
 20 Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Folgendes Formelschema veranschaulicht die entsprechend gekennzeichneten
 25 Schreibweisen für enantiomerenreine und racemische Formen:



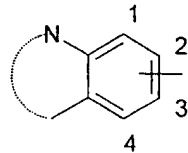
(A) (Racemat)



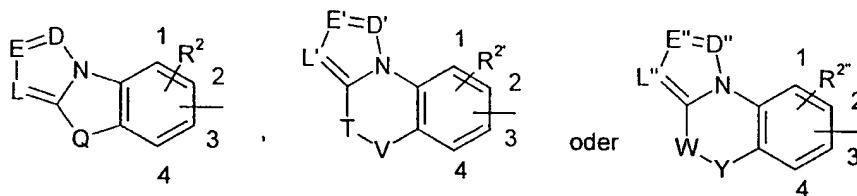
(B) (Enantiomer)

Das Enantiomer B weist bevorzugt die S-Konfiguration auf.

Im Rahmen der Erfindung kann das Oxazolidinongerüst über die im folgenden Schema mit 2 bis 3 bezifferten Positionen angebunden werden:



zum Beispiel



5

Besonders bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in der Position 3 angebunden.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen 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 Benzoesäure.

15

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, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

20

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist der Cyclopropyl-, Cyclopentan- und der Cyclohexanring. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

5

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

10

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

15

Acyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigacylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Acylreste sind Acetyl und Propionyl.

20

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert.Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

25

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Ring, der als Heteroatome bis zu 3 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann. Beispielsweise werden genannt: Pyrrolyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl. Bevorzugt sind Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Isothiazolyl,

30

Thiazolyl, Isoxazolyl und Oxazolyl.

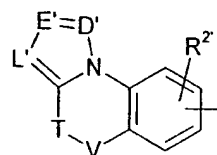
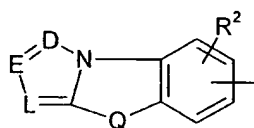
Ein 5- bis 6-gliedriger, gesättigter Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für einen Morpholinyl-, Piperidinyl- und Pyrrolidinylring. Bevorzugt ist ein Morpholinylring.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

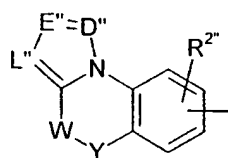
in welcher

A für Reste der Formeln

10



oder



steht,

worin

15 R^2 , $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

D , D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^3 bedeuten,

20

worin

- R³ Wasserstoff, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 E, E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR⁶ bedeuten,
- worin
- 10 R⁶ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor oder Chlor bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder
- 15 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet,
- oder
- 20 R⁶ Reste der Formeln O-R⁷, -CO-R⁸ oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,
- worin
- 25 R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
- 30 R⁸ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, oder

R⁸ eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹² bedeutet,

worin

5 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ bedeuten,

15 worin

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

20

L, L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR¹⁹ bedeuten,

worin

25

R¹⁹ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel -OR²⁰ substituiert ist,

30

worin

- 5
R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,
- oder
- 10
R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,
- worin
- 15
R²¹ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
- 20
R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,
- oder
- 25
R²³ und R²⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidinyl- oder Morpholinylring bilden,
- Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO₂, C=O oder CR²⁹R³⁰ bedeutet,
- 30
worin

R²⁹ und R³⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

5 T einen Rest der Formel CR³¹R³² bedeutet,

worin

10 R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

15 R³¹ und R³² gemeinsam Reste der Formeln =O oder =S bilden,

V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO₂ bedeutet,

20 W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder Reste der Formel C=O, C=S, SO, SO₂, NR³⁶ oder CR³⁷R³⁸ bedeutet,

worin

25 R³⁶ Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30 R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

Y einen Rest der Formel C=O oder CR⁴⁰R⁴¹ bedeutet,

worin

5 R⁴⁰ und R⁴¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor,
Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

10 W und Y gemeinsam für die Gruppe -CH=CH- stehen,

R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR⁴², -O-SO₂-R⁴³ oder -NR⁴⁴R⁴⁵
steht,

15 worin

R⁴² Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R⁴³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen
oder Phenyl bedeutet,

R⁴⁴ und R⁴⁵ Wasserstoff bedeuten,

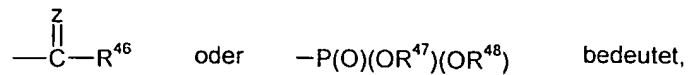
25 oder

R⁴⁴ Wasserstoff bedeutet,

und

30

R⁴⁵ einen Rest der Formel



worin

- 5 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,
- 10 R⁴⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder
- 15 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,
- oder
- 20 R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzoyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder
- 25 Pyrimidyl substituiert ist,
- oder
- 30 R⁴⁶ einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,

worin

5

R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

10

R^{47} und R^{48} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren Salze und N-Oxide.

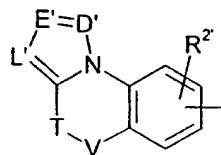
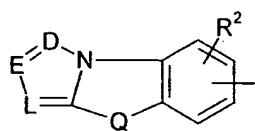
15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

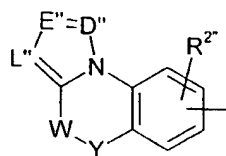
in welcher

A für Reste der Formeln

20



oder



steht,

worin

R², R^{2'} und R^{2''} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

5 D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR³ bedeuten,

worin

10 R³ Wasserstoff, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 E, E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR⁶ bedeuten,

worin

20 R⁶ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet,

25 R⁶ Reste der Formeln O-R⁷, -CO-R⁸ oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,

worin

30 R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet

- 5 R⁸ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, oder
- R⁸ eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹² bedeutet,
 worin
- 10 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 15 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ bedeuten,
 worin
- 20 R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
- 25 L, L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR¹⁹ bedeuten,
 worin
- 30

5 R¹⁹ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel -OR²⁰ substituiert ist,

worin

10 R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

oder

15 R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,

worin

20 R²¹ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

25 R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

30 Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO₂, C=O oder CR²⁹R³⁰ bedeutet,

worin

- R²⁹ und R³⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,
- 5 T einen Rest der Formel -CR³¹R³² bedeutet,
- worin
- 10 R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- oder
- 15 R³¹ und R³² gemeinsam Reste der Formeln =O oder =S bilden,
- V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO₂ bedeutet,
- 20 W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder Reste der Formel C=O, C=S, SO, SO₂, -NR³⁶ oder -CR³⁷R³⁸ bedeutet,
- worin
- 25 R³⁶ Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,
- 30

Y einen Rest der Formel C=O oder -CR⁴⁰R⁴¹ bedeutet,

worin

5 R⁴⁰ und R⁴¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor,
Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3
Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

10

W und Y gemeinsam für die Gruppe -CH=CH- stehen,

R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR⁴², -O-SO₂-R⁴³ oder -NR⁴⁴R⁴⁵
steht,

15

worin

R⁴² Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3
Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R⁴³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen
oder Phenyl bedeutet,

R⁴⁴ und R⁴⁵ Wasserstoff bedeuten,

25

oder

R⁴⁴ Wasserstoff bedeutet,

30

und

R⁴⁵ einen Rest der Formel



worin

5 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

und

10 R⁴⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit
 bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder
 Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder
 Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor
 oder Phenyl substituiert sind, oder
 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl,
 15 Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die
 unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-
 fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano,
 Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

20 oder

25 R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoff-
 atomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyl-
 oxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder
 verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3
 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder
 Pyrimidyl substituiert ist,

oder

30

R⁴⁶ einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,

worin

5 R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Al-
kyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gege-
benenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substi-
tuiert ist,

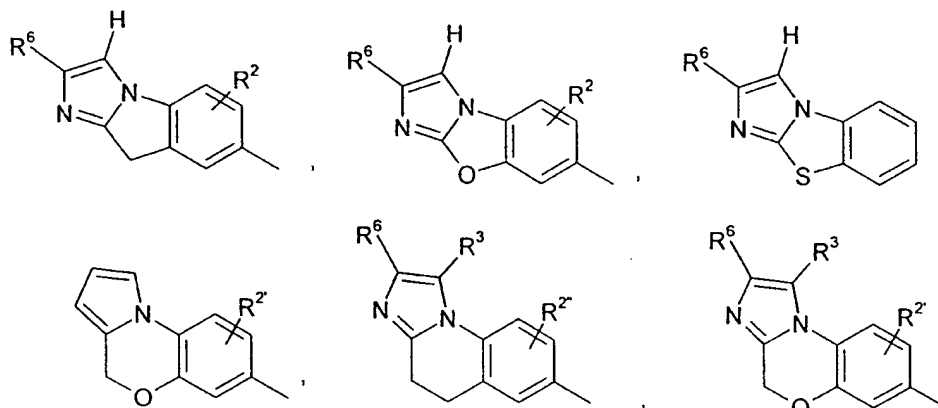
10

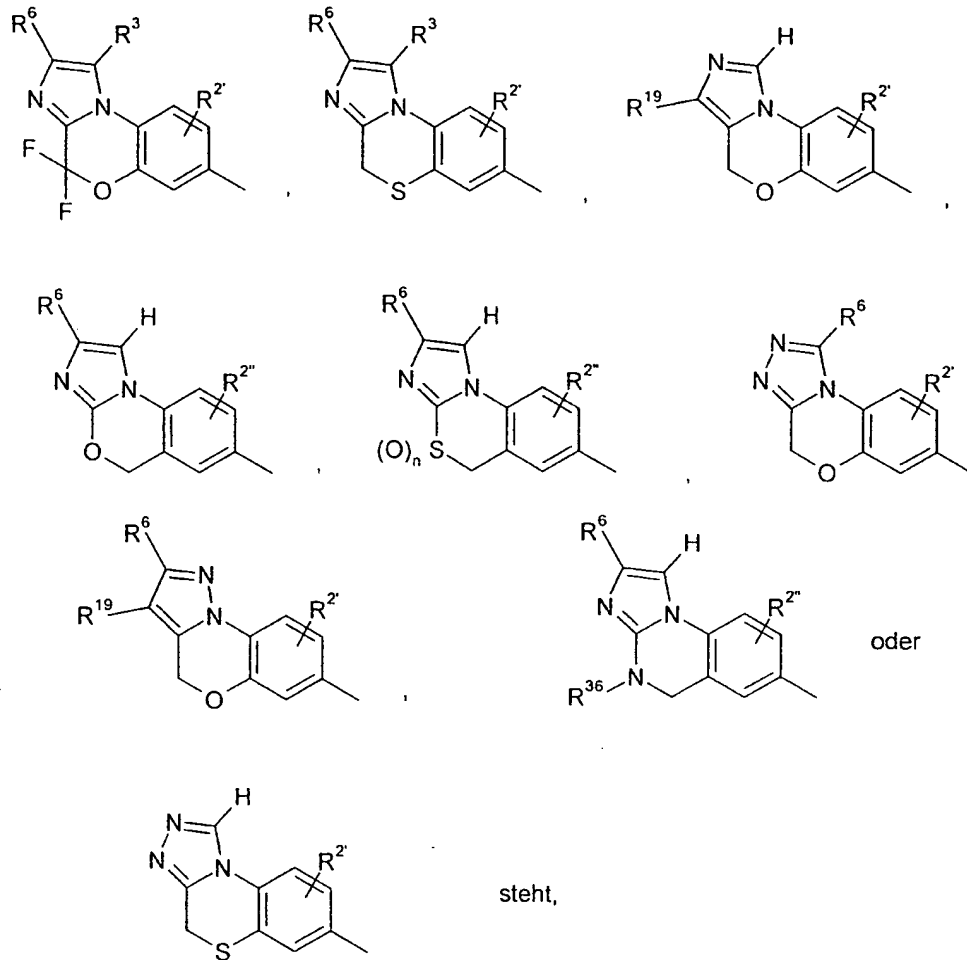
und deren Salze und N-Oxide.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

15 in welcher

A für Reste der Formeln





worin

5

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R², R^{2'} und R^{2''} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

10

R³ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder für Methyl stehen,

R⁶ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy-carbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

5 R³⁶ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

und

R¹ für einen Rest der Formel -NH-R⁴⁵ steht,

10

worin

R⁴⁵ einen Rest der Formel



15

worin

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

20

und

R⁴⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

25 einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,

worin

R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5 und deren Salze.

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

10 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

15

A die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst durch eine Reduktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

20



in welcher

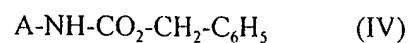
A die oben angegebene Bedeutung hat,

25

überführt,

in einem nächsten Schritt mit Chlorameisensäurebenzylester die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

30



in welcher

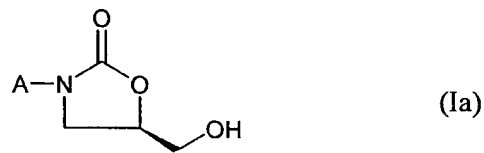
A die oben angegebene Bedeutung hat,

5

herstellt,

und abschließend mit Basen in inerten Lösemitteln und nachfolgender Umsetzung mit (R)-(-)-Glycidylbutyrat die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

10



in welcher

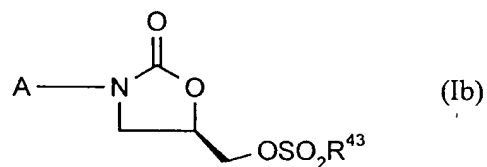
A die oben angegebene Bedeutung hat,

15

herstellt,

und/oder

20 [B] durch Umsetzung mit (C₁-C₆)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



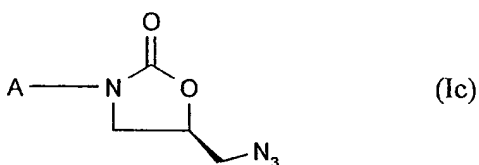
25

in welcher

A und R⁴³ die oben angegebene Bedeutung haben,

5 überführt,

anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)



in welcher

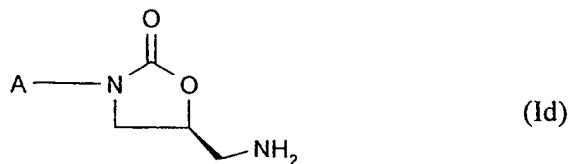
A die oben angegebene Bedeutung hat,

15

herstellt,

in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C₁-C₄-O)₃P oder Ph₃P, vorzugsweise (CH₃O)₃P in inerten Lösemitteln, und mit Säuren oder durch katalytische

20 Hydrierung in die Amine der allgemeinen Formel (Id)



in welcher

25

A die oben angegebene Bedeutung hat,

überführt,

5

und durch Umsetzung mit Acetanhydrid, Acetylchlorid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (V)



10

in welcher

R^{46} die oben angegebene Bedeutung hat

15

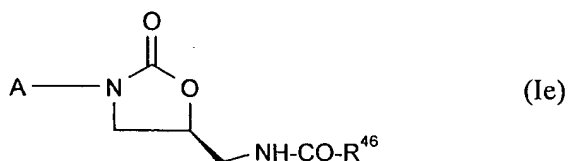
und

Y für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest $-OCOR^{48}$ steht,

in Gegenwart einer Base in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen

20

Formel (Ie)



in welcher

25

A und R^{46} die oben angegebene Bedeutung haben,

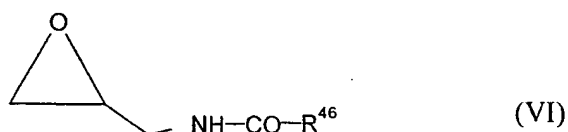
herstellt,

oder

[C] im Fall $R^1 = -NH-CO-R^{46}$

5

Verbindungen der allgemeinen Formel (III) direkt mit enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



10 in welcher

R^{46} die oben angegebene Bedeutung hat,

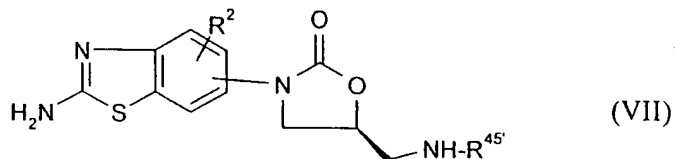
15 in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit eines Hilfsmittels zu enantiomerenreinen oder racemischen, substituierten Hydroxy-Amiden umgesetzt, die mit Carbonyl-diimidazol in inerten Lösemitteln zu enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) cyclisiert werden,

oder

20

[D] im Fall der Imidazobenzthiazole

Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



25

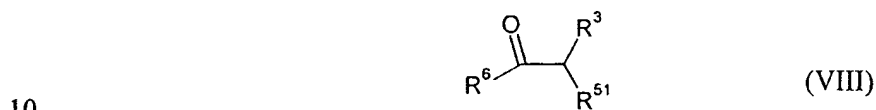
in welcher

R² die oben angegebene Bedeutung hat,

und

5 R^{45'} die oben angegebene Bedeutung von R⁴⁵ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, vorzugsweise für Acetyl steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

R³ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

15 und

R⁵¹ für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

in Alkoholen, vorzugsweise Ethanol, unter Rückfluß umsetzt,

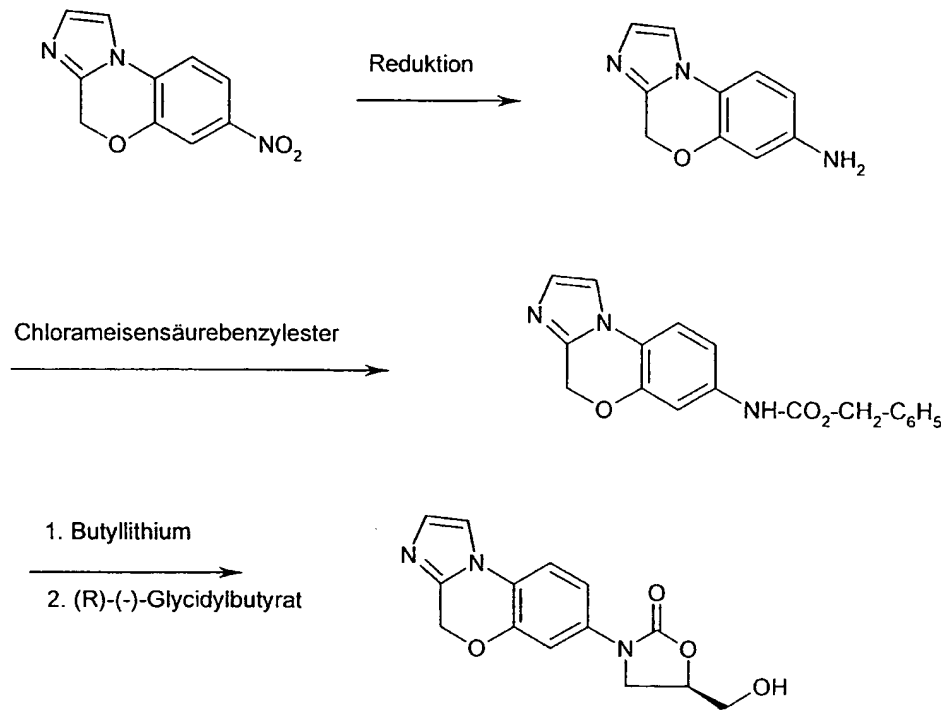
20

und im Fall der S-Oxide eine Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure anschließt

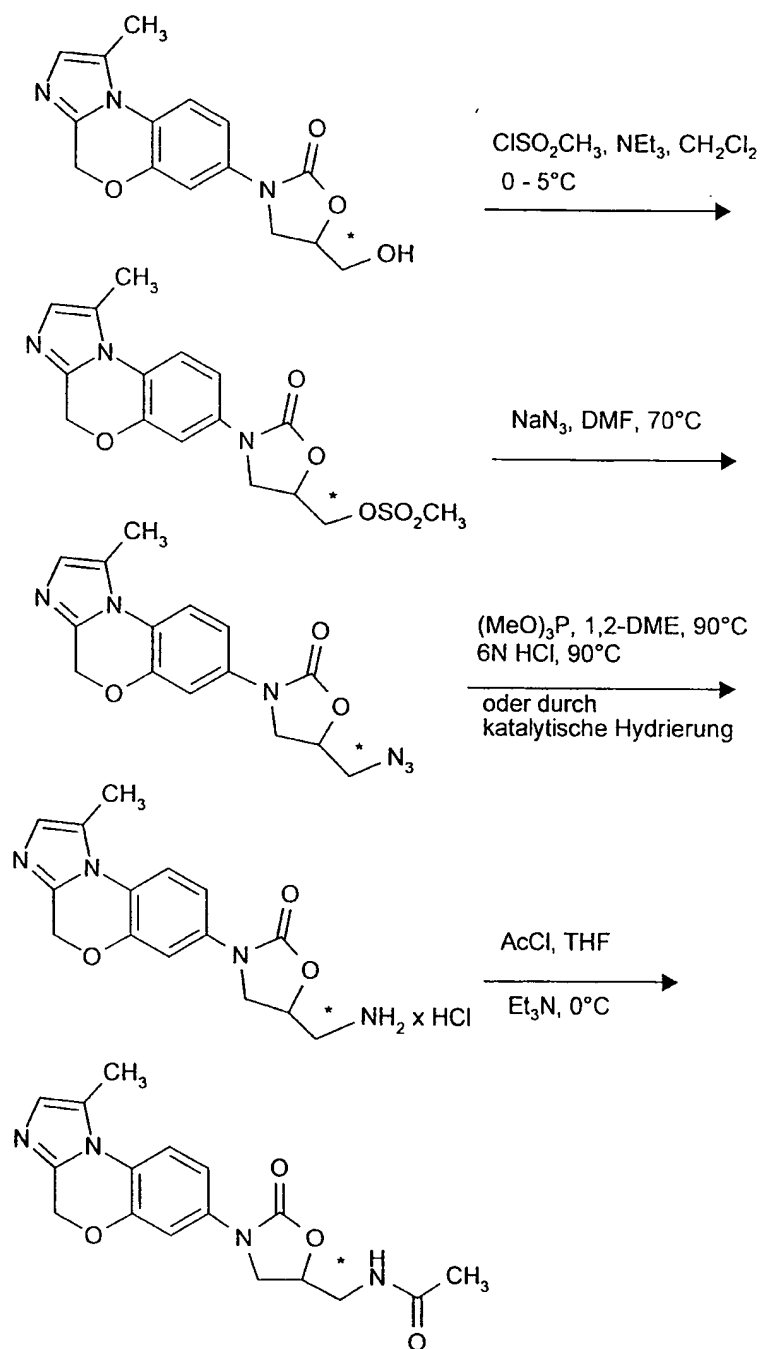
und gegebenenfalls eine Alkylierung nach üblichen Methoden durchführt.

25 Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

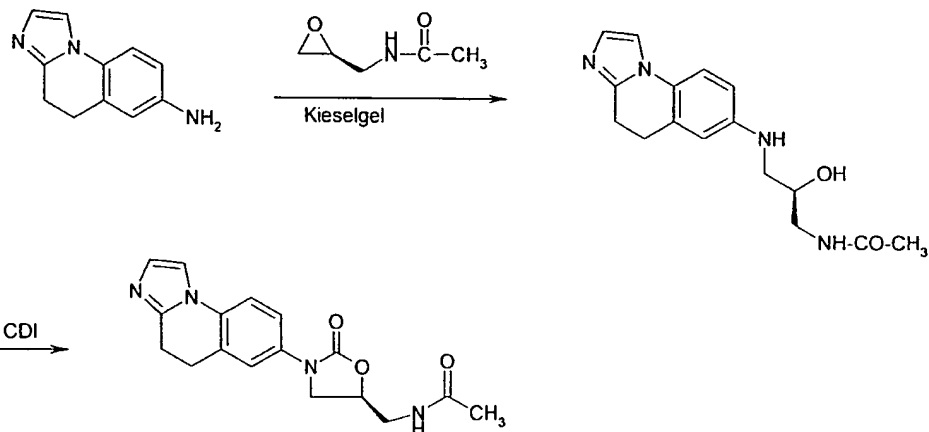
[A]



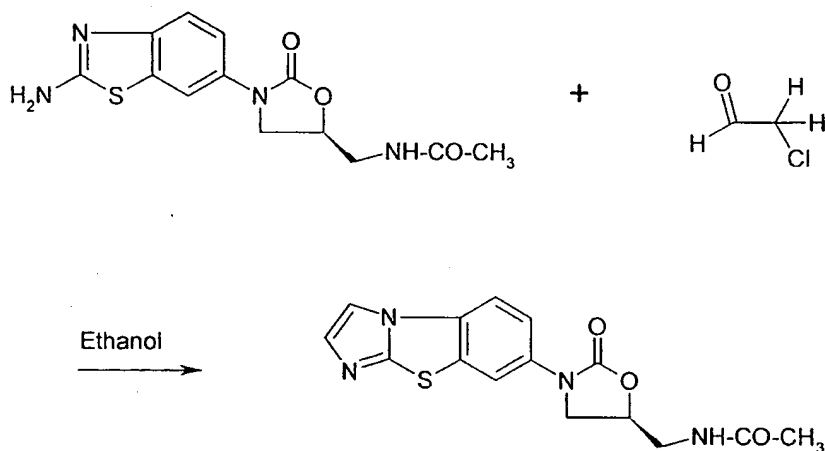
[B]



[C]



[D]



Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten
 5 organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen
 oder Ammoniumformiat 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.

10

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. Besonders bevorzugt ist Methanol.

5

Die Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester erfolgt in einer der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise mit Tetrahydrofuran.

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

10

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 Formel (III), eingesetzt.

15

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis $+30^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei 0°C .

Die Cyclisierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise in Tetrahydrofuran.

20

Als Basen eignen sich für diesen Schritt im allgemeinen Lithiumalkylverbindungen oder Lithium-N-silylamide, wie beispielsweise n-Butyllithium, Lithiumdiiso-propylamid oder Lithium-bis(trimethylsilyl)amid, vorzugsweise Lithium-bis(trimethylsilyl)amid oder n-Butyllithium.

25

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 Formel (IV), eingesetzt.

Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis -50°C , vorzugsweise bei -78°C gearbeitet.

30

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.

5

Als Lösemittel für das Verfahren [B] eignen sich 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 für das Verfahren [B] 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)triphenysilylamid oder Lithiumalkyle wie n-Butyllithium.

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.

30

Als Lösemittel für das Verfahren [C] eignen sich die üblichen Lösemittel. Bevorzugt sind Dichlormethan und Chloroform für die Umsetzung mit dem Epoxid und THF für den Ringschluß.

- 5 Als Hilfsmittel zur Umsetzung mit dem Epoxid eignen sich schwach saure Katalysatoren, z.B. Kieselgel oder Reaktionsführung unter Druck.

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 Benzotriazoloxo-10 oxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexyfluorophosphat oder Phosphonsäuredi-phenylesteramid oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von 15 Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder Dicyclohexylcarbodiimid und N-Hydroxysuccinimid. Bevorzugt ist Carbonyldiimidazol (CDI).

Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, 20 vorzugsweise bei Raumtemperatur, gearbeitet. Beim Ringschluß mit CDI liegt die Reaktionstemperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Tetrahydrofurans.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei ernie- 25 drigtem Druck durchgeführt (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Lösemittel für das Verfahren [D] eignen sich Alkohole wie beispielsweise 30 Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol. Bevorzugt ist Ethanol.

Das Verfahren [D] erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$.

5 Die Oxidationen erfolgen im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Methylenchlorid mit Oxidationsmitteln wie beispielsweise Metachlorperbenzoesäure, Wasserstoffperoxid oder Peressigsäure, vorzugsweise mit Magnesiummonoperoxyphthalinsalz in einem Temperaturbereich von 0°C bis 80°C , bevorzugt von 0°C bis 40°C .

10 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,
15 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.

20 Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis $+100^{\circ}\text{C}$, bei Normaldruck durchgeführt.

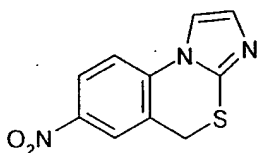
25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind größtenteils bekannt oder als Species neu und können dann im Fall der 4H-Pyrrolo[1,2][1,4]-benzoxazine in Analogie zu bekannten Publikationen M. Kato, Chem. Pharm. Bull. Jpn. 43, 1995, 1358-63, im Fall der substituierten oder unsubstituierten 4H-1,2,4-Triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazinen zu den Publikationen L. Garanti, J. Het. Chem. 13, 1976, 1339-
30 41; B.P. Medaer, Tetrahedron 52, 1996, 8813-26; B.P. Medaer, Tetrahedron 35, 1994, 9767-9776 und im Fall der 4H-Pyrazolo[5,1-c][1,4]benzoxazinen W.-D.

Rudorf, J. Prakt. Chem. 329, 1987, 55-61 und 348; im Fall der 4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazine in Analogie zu H. Bartsch, J. Het. Chem. 26, 1989, 205-7 hergestellt werden.

- 5 Im Fall der 4,5-Dihydro-imidazo[1,2-a]-chinaline werden zunächst die entsprechenden Nitro-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-one durch Umsetzung mit Schwefelsäure und Kaliumnitrat bei -15°C in die 2-(2-Dimethoxyethylamino)-nitro-3,4-dihydro-chinoline umgesetzt, in einem zweiten Schritt in Analogie zu der Publikation T. Jen, J. Med. Chem. 16, 1973, 633-7 mit Triethyloxonium-tetrafluorborat in Dichlor-
10 methan und Aminoacetaldehyd-dimethylacetat und abschließend mit Salzsäure versetzt.

- Außerdem können die Verbindungen hergestellt werden in Analogie zu Reaktionen, die beschrieben sind in Comprehensive Heterocyclic Chemistry (A.R. Katritzky)
15 Vol. 3, Seiten 995 - 1037 und Vol. 5, Seiten 305-345, 631-639, 660-668, 882-890. Desweiteren sei auf folgende Handbuchserien verwiesen: The Chemistry of Heterocyclic Compounds (A. Weissberger), Progress in Heterocyclic Chemistry (G.W. Gribble) und Advances in Heterocyclic Chemistry (A.R. Katritzky).

- 20 Die Verbindung der Formel (IIa)



(IIa)

- 25 ist neu und kann hergestellt werden,

indem man zunächst durch Umsetzung von 2-Amino-5-nitrobenzylalkohol und Thioharnstoff mit HBr unter Rückfluß und anschließender Alkalisierung 2-Amino-6-

nitro-4H-benz-1,3-thiazin herstellt, und abschließend durch Erhitzen mit Chloracetaldehydlösung das Imidazol aufbaut.

5 Der erste Schritt der Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 80 bis 110°C, vorzugsweise bei 100°C.

Die Umsetzung mit der Aldehydlösung erfolgt in einem Temperaturbereich von 60°C bis 90°C, vorzugsweise bei 80°C.

10 Die Umsetzung mit Chloracetaldehydlösung erfolgt in Dimethylformamid oder Ethanol in einem Temperaturbereich von 30°C bis 100°C, vorzugsweise bei 70°C.

Alle Reaktionsschritte werden bei Normaldruck durchgeführt.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind größtenteils neu und können wie unter [A] beschrieben durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindungen der allgemeinen Formel (II) hergestellt werden.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind neu und können dann beispielsweise wie oben unter [A] beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind teilweise bekannt oder als Species neu und können beispielsweise wie oben beschrieben und in Analogie zu den Vorschriften der Publikation EP 738726 hergestellt werden.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind an sich bekannt oder nach publizierten Verfahren herstellbar.

30 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VI) und (VIII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) - (Ie) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

5 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 ml der verdünnten, wirkstoffhaltigen Nährlösungen wurden je 100 ml Inokulationslösung gegeben.

10

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

MHK-Werte (mg/ml):

Bsp.-Nr.	S. aureus 133	M. smegmatis DSM 43465
1	4	1
2	32	4
3	1	1
4	8	8
5	0,5	0,5
6	<0,5	<0,5
7	0,5	0,5
8	<0,5	0,5
9	1	1
10	4	>32
11	8	4
12	2	2
13	8	16
14	4	16
15	4	16
16	<0,5	2
17	32	32
18	0,5	0,5
19	<0,5	<0,5
20	8	8
21	0,5	0,5
23	4	8

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (Ia), (Ib), (Ic),
5 (Id) und (Ie) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum, spe-
ziell gegen gram-positive Keime und einige spezielle gram-negative Bakterien sowie

Mycobacterien, Corynebakterien, Haemophilus Influenzae, Mycoplasmen und anaerobe Keime auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

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

10

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.

15

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

20 Zubereitungen.

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

25

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.

30

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

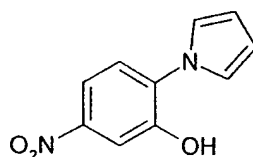
Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung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

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

Ausgangsverbindungen

Beispiel I

5 2-(Pyrrol-1-yl)-5-nitrophenol



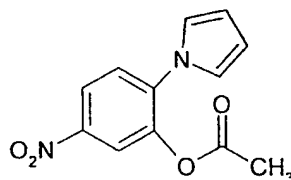
10 Analog M. Kato, Chem. Pharm. Bull. 43, 1995, 1358-63 werden 5 g (32,4 mmol) 2-Amino-5-nitrophenol und 5,36 g (40,55 mmol) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran in 50 ml Eisessig gelöst und unter Argonatmosphäre 2 h auf 60°C erwärmt. Anschließend wird die Essigsäure i.V. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser ausgerührt und der Rest säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Toluol/Essigester = 9/1); $R_f = 0,55$.

fbl. Kristalle, Fp.: 105°C

15 Ausbeute: 2,8 g (42,3 % d.Th.)

Beispiel II

1-Acetoxy-2-(pyrrol-1-yl)-5-nitrobenzol



20

1,3 g (6,37 mmol) der obigen Verbindung aus Beispiel I werden analog M. Kato, Chem. Pharm. Bull. 43, 1995, 1358-63 in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 1,33 ml (1,3 g = 16,434 mmol) Pyridin versetzt, auf 0°C abgekühlt, tropfenweise mit 1,2 ml (1,3 g = 12,734 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt und über Nacht gerührt, wo-

25

bei die Temperatur auf RT ansteigt. Man dampft i.V. die Lösemittel ab, rührt mit wenig Wasser aus und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan); $R_f = 0,7$.

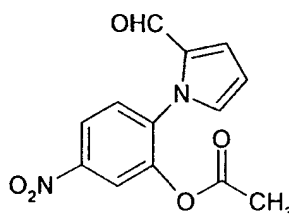
ubl. Kristalle, Fp.: 104°C

5 Ausbeute: 1 g (63,8 % d.Th.)

Beispiel III

1-Acetoxy-2-(2-formyl-pyrrol-1-yl)-5-nitrobenzol

10



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift von M. Kato, Chem. Pharm. Bull. 43, 1995, 1358-63 hergestellt.

15

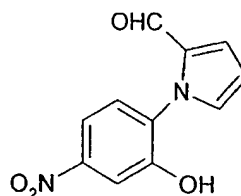
In einem mit Eisbad gekühlten Kolben mit 0,18 ml (0,17 g = 2,32 mmol) DMF tropft man unter Argonatmosphäre 0,22 ml (0,36 g = 2,32 mmol) Phosphoroxchlorid. Nach 10 min Rühren im Eisbad und 15 min bei RT kühlt man erneut auf 0°C und läßt langsam 0,44 g (1,79 mmol) der Verbindung aus Beispiel II in 7 ml abs. Dichlorethan zutropfen. Man rührt anschließend 20 min bei RT und erhitzt 1 h auf 70°C. Nach Zusatz von 1,32 g (16,1 mmol) Natriumacetat in 10 ml Wasser erhitzt man 20 min auf 60°C und extrahiert nach dem Abkühlen mit Dichlormethan. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Dichlormethan/Essigester = 100/1); $R_f =$

20
25

0,4.
gelbes Öl; Ausbeute: 64 mg (13,1 % d. Th.).

Beispiel IV

2-(2-Formyl-pyrrol-1-yl)-5-nitrophenol



5

30 mg (0,11 mmol) der Verbindung aus Beispiel III werden in 0,38 ml Ethanol und 0,3 ml THF gelöst, mit 0,02 ml einer 28 %-igen Natriummethylat-Lösung in Methanol versetzt und 30 min bei RT gerührt. Man neutralisiert mit Eisessig/Wasser (1:1), dampft i. V. alles zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 100/2).

10

gelbe Kristalle, Fp: 147 °C

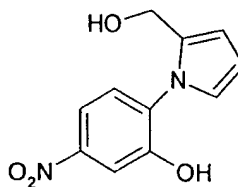
 R_f (Dichlormethan/Essigester = 100/1) = 0,1

Ausbeute 19 mg (74,8 % d. Th.)

15

Beispiel V

2-(2-Hydroxymethyl-pyrrol-1-yl)-5-nitrophenol



20

0,7 g (3,015 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV werden in 7,5 ml Ethanol und 7,5 ml THF gelöst, im Eisbad gekühlt und unter Rühren innerhalb einer Stunde in mehreren Portionen mit 0,21 g (6,03 mmol) Natriumborant versetzt. Man läßt über

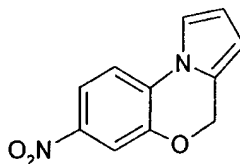
Nacht bei RT nachrühren, dampft vorsichtig i. V. auf ein kleines Volumen ein und rührt mit wenig Wasser aus. Man säuert vorsichtig mit Oxalsäure/Wasser an, und aus der zunächst klaren Lösung fallen nach und nach gelbe Kristalle aus; Fp: 114 °C.

R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,1

5 Ausbeute: 0,5 g (70,8 % d. Th.)

Beispiel VI

7-Nitro-4H-pyrrolo[2.1-c][1,4]-benzoxazin



60 mg (0,256 mmol) der Verbindung aus IV werden unter Argonatmosphäre in 1 ml THF gelöst, mit 90 mg (0,36 mmol) Triphenylphosphan versetzt, im Eisbad gekühlt und mit 60 mg (0,36 mmol) Azodicarbonsäurediethylester versetzt. Man rührt 14 h, wobei die Temperatur auf RT ansteigt. Nach Zugabe von 2 ml Wasser extrahiert man mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, engt i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5). Die Titelsubstanz läuft vorne, Triphenylphosphanoxid mit einem R_f -Wert von 0,5. Der Vorlauf wird i.V. eingedampft und erneut säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Cyclohexan = 3/2); R_f = 0,5.

15

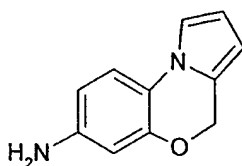
20

Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 4 mg (7,2 % d. Th.)

25 Beispiel VII

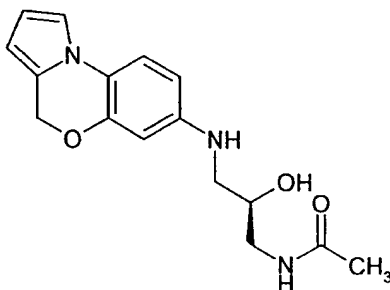
7-Amino-4H-pyrrolo[2.1-c][1,4]-benzoxazin



- 30 mg (0,116 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI werden in 15 ml THF/Methanol (1:1) gelöst, mit 30 mg Palladium-Katalysator auf Kohle (5 %-ig) versetzt und 3 h bei 2,5 atm Wasserstoffdruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und
- 5 Einengen i. V. erhält man ein dunkles Öl.
Ausbeute: 20 mg (77,4 % d. Th.) roh

Beispiel VIII

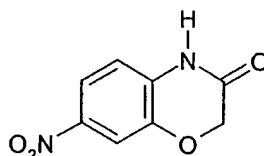
- 10 N-(R)-2-Hydroxy-3-{4H-pyrrolo[2.1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



- 15 20 mg (0,017 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII und 10 mg (0,129 mmol) (S)-Acetyl-aminomethyl-oxiran werden in 10 ml Chloroform gelöst, mit 60 mg (1,07 mmol) Kieselgel versetzt und i.V. zur Trockne eingedampft. Das so beschichtete Kieselgel läßt man unter Argonatmosphäre 48 h stehen, eluiert mit Dichlormethan und Methanol, dampft i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7); $R_f =$
- 20 0,4.
fbl. Schaum
Ausbeute: 12 mg (37,1 % d. Th.)

Beispiel IX

7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on



5

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift von D.R. Shridhar et al., OPPI, 14(3), 1982, 195-7 aus 1 Äquivalent 2-Amino-5-nitrophenol, 1,15 Äquivalenten Chloracetylchlorid und 2,3 Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat in einem 1:1-Gemisch von Isobutylmethylketon und Wasser bei Rückflußtemperatur (3 h). Der Ringschluß erfolgt durch Zugabe von 1 Äquivalent Triethylamin über 2 h unter Rückfluß.

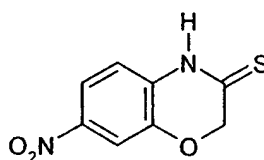
10

fbl. Kristalle, Fp.: 232°C (Zers.)

Ausbeute: ca. 80 % d.Th.

15 **Beispiel X**

7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-thion



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift von H. Bartsch et al., Monatsheft für Chemie, 119, 1988, 1439-44. Dabei werden 6,15 g (31,68 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX und 6,406 g (15,84 mmol) Lawesson's Reagenz in 160 ml abs. THF gerührt. Aus dem anfangs heterogenen Gemisch entsteht nach 2 h Rühren bei RT eine klare, gelbe Lösung. Man läßt über Nacht rühren, versetzt mit einer Spatelspitze Lawesson's Reagenz und rührt erneut über Nacht. Man fällt das Thion, indem man die Lösung unter Rühren in einen großen Überschuß Wasser einfließen läßt. Der

25

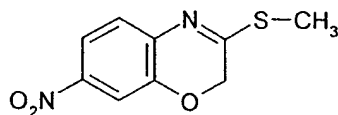
Niederschlag wird abfiltriert (Gestank) und luftgetrocknet, das Filtrat ausgiebig mit einem Überschuß an Chlorlauge behandelt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit dem Gemisch Dichlormethan/Essigester = 100/5.

- 5 R_f (Dichlormethan/Essigester = 100/5) = 0,65
gelbe Kristalle, Fp. 221°C (Zers.)
Ausbeute: 5,5 g (82,7 % d.Th.)

Beispiel XI

10

3-Methylsulfanyl-7-nitro-2H-benzo-1,4-oxazin

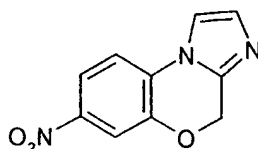


- 15 In Analogie zur Vorschrift von M. Mazharuddin et al., Tetrahedron 25, 1969, 517-525 werden 125 mg (0,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel X in 5 ml Aceton gelöst, mit 106 mg (0,75 mmol) Methyljodid und 138 mg (1 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wäscht man mit wenig Wasser und
- 20 trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan); R_f (Dichlormethan) = 0,9.
gelbe Kristalle, Fp.: 153°C
Ausbeute: 77 mg (57,8 % d.Th.)

Beispiel XII

25

7-Nitro-4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin



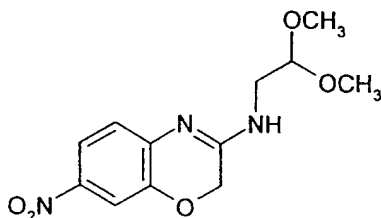
In Analogie zur Vorschrift von H. Bartsch, J. Heterocycl. Chemistry 26, 1989, 205-7, werden 0,4 g (1,784 mmol) der Verbindung aus Beispiel XI in 10 ml abs. Ethanol gelöst, mit 0,28 g (2,68 mmol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal versetzt und 8 h zum Sieden erhitzt (vollständige Umsetzung, DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Essigester = 4/1). Man dampft alles zur Trockne ein, versetzt mit 6 ml Methanol und 6 ml konz. Salzsäure und erhitzt 2 h zum Sieden. Man neutralisiert mit ges. NaHCO₃-Lösung, filtriert, wäscht mit Wasser und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5), R_f = 0,5.

gelbliche Kristalle, Fp.: 209°C (Zers.)

Ausbeute: 220 mg (56,9 % d.Th.)

15 Beispiel XIII

a) N-(7-Nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)-aminoacetaldehyd-dimethylacetal



20

3,88 g (0,02 mmol) des Benzoxazinons aus Beispiel IX werden nach D. Achakzi, Chem. Ber. 114, 1981, 3188-94 ins Imidchlorid überführt, das in situ mit Aminoacetaldehyddimethylacetal zum obigen Amidin reagiert. Das Benzoxazinon aus Beispiel IX wird in 160 ml abs. THF gelöst, unter Rühren

mit 6,29 g (0,024 mol) Triphenylphosphin und 5,68 g (0,024 mol) Hexachloräthan versetzt. Man erwärmt 30 min auf 40°C, versetzt tropfenweise mit 3,32 ml (2,43 g = 0,024 mol) Triethylamin und erwärmt 1 h zum Sieden. Nach dem Abkühlen versetzt man unter Eiskühlung mit 6,30 g (0,06 mol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal. Man rührt über Nacht bei RT nach, engt i.V. ein und trennt das Gemisch säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Essigester/Toluol = 7/3 als Laufmittel; $R_f = 0,6$.

gelbe Kristalle, Fp: 147°C

Ausbeute: 3,9 g (69 % d.Th.)

10

b) In Analogie zur Vorschrift von H. Bartsch, J. Heterocycl. Chem. 26, 1989, 205-7 werden 3,35 g (11,91 mmol) der obigen Verbindung aus Beispiel XIIIa 4 h mit 40,2 ml Methanol und 40,2 ml konz. Salzsäure zum Sieden erhitzt. Man neutralisiert anschließend mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, filtriert und wäscht neutral. Der Rückstand wird aus Essigester rekristallisiert.

15

Man erhält die Verbindung aus Beispiel XII.

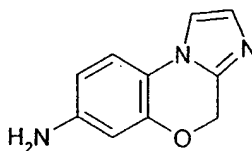
tbl. Kristalle, Fp.: 209°C (Zers.)

Ausbeute: 2,15 g (83,1 % d.Th.)

20

Beispiel XIV

7-Amino-4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin



25

50 mg (0,23 mmol) der Verbindung aus Beispiel XII werden in 20 ml Methanol/THF = 1/1) gelöst, mit 50 mg Katalysator (Pd/C, 5%ig) versetzt und 1 atm (H_2) Wasser-

stoff hydriert. Die säulenchromatographische Trennung erfolgt an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Essigester = 4/1 als Laufmittel; $R_f = 0,2$.

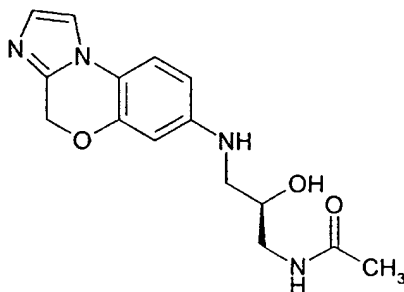
fb. Kristalle, Fp.: 187-194°C

Ausbeute: 40 mg (92,8 % d.Th.)

5

Beispiel XV

N-(R)-2-Hydroxy-3-((4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino)propyl-acetamid



10

65 mg (0,347 mmol) der Verbindung des Beispiels XIV werden analog F. Bennett, Synlett, 1993, 703-4 in 7 ml Chloroform gelöst, mit 40 mg (0,347 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran versetzt und anschließend mittels Ultraschall mit 0,6 g Kieselgel 60 suspendiert. Man dampft alles i.V. zur Trockne ein und läßt 48 h stehen. Das Kieselgel wird mit Dichlormethan und Methanol eluiert, die Lösemittel vereinigt, i.V. auf ein kleines Volumen eingengt und säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1); $R_f = 0,3$.

15

fb. Schaum

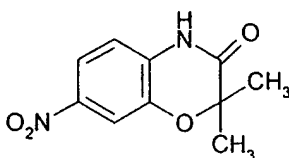
20

Ausbeute: 22 mg (20,0 % d.Th.)

Beispiel XVI

2,2-Dimethyl-7-nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on

25



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel IV aus 20 g (0,13 mol) 2-Amino-5-nitrophenol, 34,3 g (0,15 mol) 2-Brom-isobuttersäurebromid und 26,16 g (0,31 mol) Natriumhydrogencarbonat in je 70 ml Wasser und Isobutylmethylketon mit 13,13 g \equiv 18 ml (0,13 mol) Triethylamin.

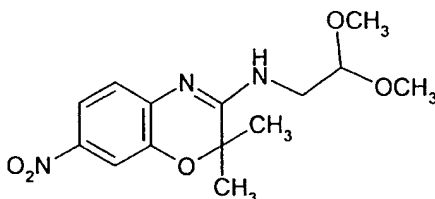
gelbe Kristalle, Fp: 216 °C

Ausbeute: 16,5 g (57,2 % d. Th.)

Beispiel XVII

10

N-(2,2-Dimethyl-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)-aminoacetaldehyd-dimethylacetal



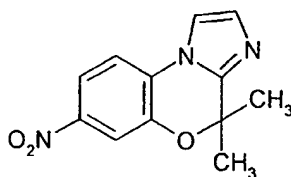
15 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel XIII (Vorschrift a) aus 5 g (22,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVI, 7,08 g (27 mmol) Triphenylphosphan, 6,30 g (27 mmol) Hexachlorethan und 2,73 g \equiv 3,704 ml (27 mmol) Triethylamin und anschließender Umsetzung des entstandenen Imidchlorids mit 7,1 g (67,5 mmol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal.

20 gelbe Kristalle, R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,8

Ausbeute: 5,56 g (79,5 % d. Th.)

Beispiel XVIII

25 2,2-Dimethyl-7-nitro-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzoxazin



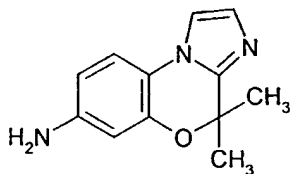
Die Synthese gelingt analog Beispiel XII aus 5,56 g (ca. 18 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVII durch 4-stündiges Erhitzen zum Sieden mit 60 ml Methanol und 60 ml konzentrierter Salzsäure.

- 5 gelbe Kristalle, Fp: 155-8 °C
 R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,64
 Ausbeute: 4,2 g (95,3 % d. Th.)

Beispiel XIX

10

2,2-Dimethyl-7-amino-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzoxazin

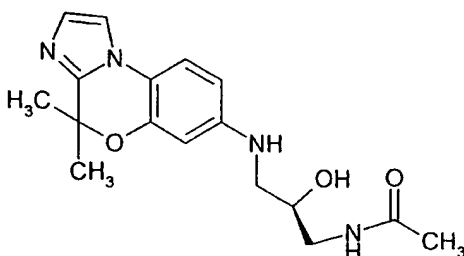


- 15 Die Reduktion erfolgt analog Beispiel XIV aus 2,6 g (12,08 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVIII und 0,85 Pd/C, 5 %-ig mit 2 bar Wasserstoffdruck in 200 ml Methanol.
 fbl. Produkt, R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,6
 Ausbeute: 2,1 g (90,6 %-ig), 83,4 % d. Th.

20

Beispiel XX

N-(R)-2-Hydroxy-3-{2,2-dimethyl-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



Die Umsetzung mit dem Oxiran erfolgt analog Beispiel XV aus 0,4 g (1,86 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIX, 0,26 g (2,23 mmol) (S)-Acetyl-aminomethyloxiran an 4 g Kieselgel.

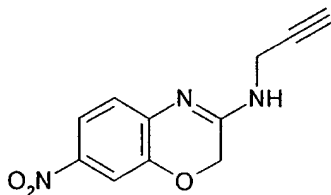
5 fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,48

Ausbeute: 129 mg (21,0 % d. Th.) und 215 mg (53,8 %) Edukt

Beispiel XXI

10

3-Propargylamino-7-nitro-2H-benz-1,4-oxazin



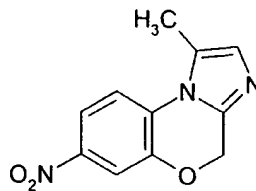
- 15 a) Analog V. Ambrogio, Eur. J. Med. Chem. 30, 1995, 429-37 gibt man 0,5 g (2,23 mol) 3-Methylsulfanyl-7-nitro-2H-benzo-1,4-oxazin (Beispiel XI), 0,22 g (2,45 mmol) Propargylaminhydrochlorid und 0,2 g (2,45 mmol) Natriumacetat zusammen in 5 ml abs. Ethanol und erhitzt 8 h zum Sieden. Man dampft i.V. das Lösemittel ab, rührt den Rückstand mit wenig Wasser aus und
- 20 trennt ihn säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 9/1); R_f = 0,6.
gelbl. Kristalle, Fp.: 198°C (Zers.)
Ausbeute: 0,46 g (85,3 % d.Th.)

- 5 b) 3,9 g (20,09 mmol) 7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on (Beispiel IX) werden in 160 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 6,32 g (24,105 mmol) Triphenylphosphin und 5,71 g (24,105 mmol) Hexachlorethan versetzt und 30 min auf 40°C erwärmt. Dazu tropft man 3,34 ml = 2,44 g (24,105 mmol) Triethylamin und erhitzt 1 h zum Sieden. Man läßt abkühlen und tropft unter Eiskühlung 5,52 g (60,26 mmol) Propargylaminhydrochlorid und 8,35 ml = 6,1 g (60,26 mmol) Triethylamin zu. Anschließend läßt man über Nacht bei RT weiterreagieren. Im DC (Essigester/Toluol = 7/3) ist ein neuer, gelber Fleck zu sehen. Man dampft alles i.V. bis zur Trockne ein, rührt mit wenig Wasser aus und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 9/1); $R_f = 0,6$.
10 gelbl. Kristalle, Fp.: 198°C (Zers.)
Ausbeute: 2,7 g (58,1 % d.Th.)

15

Beispiel XXII

1-Methyl-7-nitro-4H-imidazo[2,1-c][1,4]benzoxazin



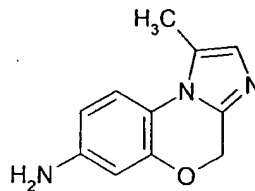
20

- 25 Analog V. Ambroggi, Eur. J. Med. Chem. 30, 1995, 429-437 werden 0,1 g (0,43 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXI in 2 ml Eisessig suspendiert und unter Argonatmosphäre in einem 120°C heißen Ölbad 6 h erhitzt. Anschließend destilliert man i.V. den Eisessig ab und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 9/1), $R_f = 0,15$.
gelbe Kristalle, Fp.: 145°C
Ausbeute: 35 mg (35 % d.Th.)

Beispiel XXIII

l-Methyl-7-amino-4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin

5



0,3 g (1,125 mmol) der obigen Verbindung aus Beispiel XXII werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 0,2 g Pd-C-Katalysator, 5%ig, versetzt und 4 h mit 2 atm Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen zur Trockne wird der Rückstand säulenchromatographiert (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7); $R_f = 0,4$.

10

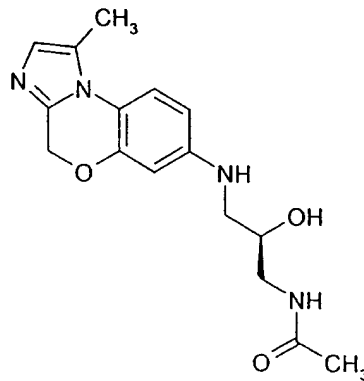
fbl. Kristalle, Fp.: 193°C

Ausbeute: 157°C (60,15 % d.Th.)

15

Beispiel XXIV

N-(R)-2-Hydroxy-3-{(1-methyl-4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



20

80 mg (0,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIII werden in 3 ml Chloroform gelöst, mit 50 mg (0,4 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran versetzt, im Ultraschallbad mit 0,8 g Kieselgel behandelt, i.V. zur Trockne eingedampft und über Nacht bei RT stehen gelassen. Man eluiert mit Dichlormethan und Methanol und trennt säulen-

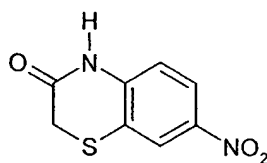
5 chromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1); $R_f = 0,3$.

fb. Schaum

Ausbeute: 37 mg (29,4 % d.Th.)

10 Beispiel XXV

7-Nitro-4H-benzo-1,4-thiazin-3-on



15

11,6 g (0,064 mmol) 6-Nitrobenzthiazol werden in 23,2 ml Ethanol und 23,2 ml Hydrazinhydrat gelöst und 2 h unter Rühren auf 80°C erwärmt. Bei Raumtemperatur gibt man 6,64 g (0,07 mol) Chloressigsäure und 6,95 g (0,174 mol) Natriumhydroxid in 70 ml Wasser zu und erhitzt 1 h zum Sieden. Anschließend stellt man im Eisbad

20 mit konzentrierter Salzsäure sauer und rührt 30 min bei 50°C (DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Methanol = 100/3). Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet.

gelbes Festprodukt

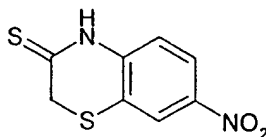
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,27

25 Ausbeute: 11,14 g (82,3 % d.Th.)

MS (EI): 210

Beispiel XXVI

7-Nitro-4H-benzo-1,4-thiazin-3-thion



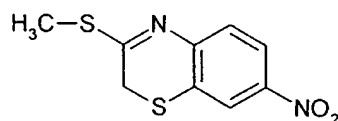
5

100 mg (0,48 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXV und 96,2 mg (0,24 mmol) Lawesson's Reagenz werden in 3 ml abs. THF gelöst und 2 Tage bei RT gerührt (DC-Kontrolle mit Petrolether/Essigester = 7/3). Man versetzt noch einmal mit 96,2 mg (0,24 mmol) Lawesson's Reagenz und läßt weitere 2 Tage bei RT rühren. Obwohl noch Edukt vorhanden ist, bricht man die Reaktion ab durch Zusatz von 20 ml Wasser. Man extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft alles i. V. zur Trockne ein.

15 gelbes, kristallines Produkt, R_f (Petrolether/Essigester = 7/3) = 0.7
Ausbeute: 198,5 mg roh (theor. Ausbeute quantitativ: 107,6 mg)

Beispiel XXVII

20 3-Methylsulfanyl-7-nitro-2H-benzo-1,4-thiazin



198,5 mg des Rohproduktes aus Beispiel XXVI werden in 5 ml Aceton gelöst, mit 131,4 mg (0,951 mmol) Kaliumcarbonat und 101,25 mg (0,713 mmol) Methyljodid versetzt und über Nacht bei RT gerührt (DC-Kontrolle mit Petrolether/Essigester = 7/3 als Laufmittel). Da noch Edukt vorhanden ist, versetzt man noch einmal mit