

131,4 mg (0,951 mmol) Kaliumcarbonat und 101,25 mg (0,713 mmol) Methyljodid und läßt weiter rühren. Nach 3 h ist das Edukt verschwunden. Man versetzt mit Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. V. zur Trockne eingedampft.

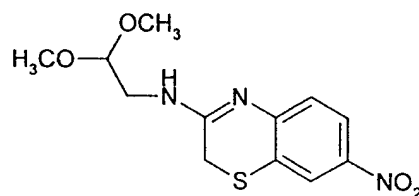
gelbes, kristallines Produkt, R_f (Petrolether/Essigester = 7/3) = 0,82

Ausbeute: 164,3 mg roh (theor. Ausbeute quantitativ: 115,2 mg)

Beispiel XXVIII

10

N-(7-Nitro-2H-1,4-benzthiazin-3-yl)-aminoacetaldehyd-dimethylacetal



15 164,3 mg des Rohproduktes aus Beispiel XXVII und 75 mg (0,714 mmol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht gerührt (DC-Kontrolle mit Petrolether/Essigester = 1/1 als Laufmittel). Anschließend versetzt man mit Wasser, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und engt i. V. zur
20 Trockne ein. Man erhält ein gelbes, kristallines Rohprodukt (235,4 mg). Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Petrolether/Essigester = 3/2).

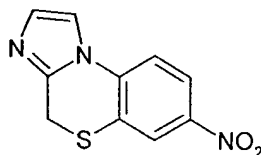
R_f (Petrolether/Essigester = 1/1) = 0,23

gelbe Kristalle

25 Ausbeute: 107,3 mg (75,2 % d. Th., bezogen auf die Verbindung aus Beispiel XXVI)

Beispiel XXIX

7-Nitro-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzthiazin

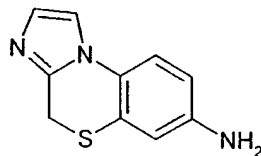


5

97,8 mg (0,33 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVIII werden mit 1,2 ml Methanol und 1,2 ml konz. Salzsäure versetzt und 2,5 h zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit Petroether/Essigester = 1/1 als Laufmittel). Nach dem Abkühlen stellt man mit verdünnter Natronlauge pH = 2 ein und extrahiert mit Dichlormethan. Man wäscht mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft i. V. zur Trockne ein. Der Rückstand (85,4 mg) wird säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3).
gelbe Kristalle, (Dichlormethan/Methanol = 100/5) = 0,37
Ausbeute: 56,8 mg (74,05 % d. Th.)

10
15**Beispiel XXX**

7-Amino-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzthiazin



20

10 mg (0,043 mmol) der Nitro-Verbindung aus Beispiel XXIX werden in 1 ml Methanol gelöst, unter Argonatmosphäre mit 27,03 mg (0,43 mmol) Ammoniumformiat und 1 mg Palladium-Kohlenstoff-Katalysator (10 %-ig) versetzt

25

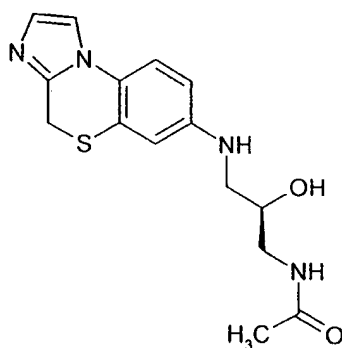
und zum Sieden erhitzt. Nach 8 h ist kein Edukt mehr vorhanden (DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Methanol = 100/5 als Laufmittel). Nach Abfiltrieren des Katalysators wird i. V. eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3).

5 farbloser Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,475

Ausbeute: 5,7 mg (65,4 % d. Th.)

Beispiel XXXI

10 N-(R)-2-Hydroxy-3-((4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzthiazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



15 25,5 mg (0,125 mmol) des Amins aus Beispiel XXX und 14,44 mg (0,125 mol) (S)-Acetylaminoethyl-oxiran werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 22,61 mg (0,376 mmol) Kieselgel (40 - 60 μ M) versetzt. Man dampft i. V. zur Trockne ein und läßt über Nacht bei RT stehen. Laut DC-Kontrolle (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1) ist noch Edukt vorhanden. Man versetzt nach dem Auflösen in 5 ml Dichlormethan mit weiteren 0,5 Äquivalenten Oxiran, engt i. V. zur

20 Trockne hin und wiederholt die Prozedur nach weiteren 3 h erneut mit 0,5 Äquivalenten Oxiran. 2 h später wird das Kieselgel mit 10 ml Dichlormethan/Methanol = 5/1 eluiert, das Lösungsmittel i. V. eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3 bis 100/8).

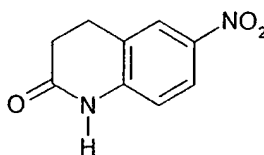
fbI. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,25

Ausbeute: 10 mg (25,0 % d. Th.)

Zusätzlich werden 14,9 mg (58,4 %) Edukt zurückgewonnen.

5 Beispiel XXXII

6-Nitro-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on



10

9,45 g (0,074 mol) 3,4-Dihydro-1H-chinolin-2-on werden in 36 ml 95%iger Schwefelsäure gelöst, auf -15°C abgekühlt und nach und nach mit 7,04 g (0,08 mol) Kaliumnitrat versetzt. Man rührt bei -20°C unter ständiger DC-Kontrolle (alle 15 min) nach; Laufmittel: Chloroform/Methanol = 100/3 und Dichlormethan/Methanol = 100/3. Nach 3 h zeigt sich noch etwas Ausgangsprodukt und eine Spur des Dinitro-Produktes. Der Reaktionsansatz wird nochmals portionsweise mit 0,95 g (ca. 10 mmol) Kaliumnitrat versetzt und weiter bei -15°C gerührt. Nach 4 h rührt man alles in 500 ml Wasser ein, filtriert den ausgefallenen Niederschlag und wäscht ihn neutral.

15

Nach dem Trocknen wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/1). Die geeignete Fraktion wird i.V. zur Trockne eingedampft, mit Diethylether ausgerührt, filtriert und bei 60°C getrocknet.

20

gelbe Kristalle

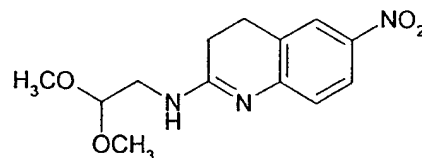
Ausbeute: 9,1 g (73,7 % d.Th.)

25

MS (DCI): 193 (M+H)

Beispiel XXXIII

N-(6-Nitro-3,4-dihydro-chinolin-2-yl)-aminoacetaldehyd-dimethylacetal



5

8,07 g (0,042 ml) der Verbindung aus Beispiel XXXII werden in 240 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 48,3 ml (0,048 mmol) einer 1 molaren Lösung von Triethyloxonium-tetrafluoroborat in Dichlormethan versetzt und 9 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 13,25 g (0,126 mol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal (über CaH destilliert bei 20 mbar und 341°C) zu und rührt 3 h bei Raumtemperatur. Nach 3 h findet laut DC-Kontrolle keine weitere Umsetzung mehr statt (ca. 50 %). Man engt das Reaktionsgemisch i.V. auf ca. 50 ml ein, versetzt mit Wasser und extrahiert mehrmals mit Dichlormethan. Nach Waschen der organischen Phase mit Dichlormethan und Trocknen mit Magnesiumsulfat wird das Lösemittel i.V. abgedampft. Es verbleibt ein gelbliches Festprodukt.

Ausbeute: 10,1 g (86,1 % d.Th.).

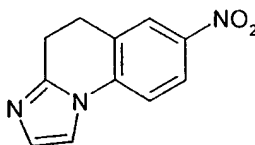
10

15

Beispiel XXXIV

20

7-Nitro-4,5-dihydro-imidazo[1,2-a]chinolin



25

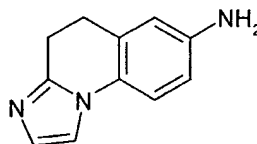
10,49 g der Verbindung aus Beispiel XXXIII werden in 126 ml Methanol gelöst, mit 126 ml konz. Salzsäure versetzt und 2,5 h zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit Petrolether/Essigester = 1/1 als Laufmittel). Nach dem Abkühlen stellt man durch Zugabe von 1 n Natronlauge einen pH von 2 ein und extrahiert mehrfach mit

Dichlormethan. Man wäscht die organische Phase mit gesättigter Kochsalz-Lösung, trocknet sie mit Magnesiumsulfat und dampft i.V. das Lösemittel ab; Rückstand 8,11 g. Nach der säulenchromatographischen Trennung (Kieselgel 60, Laufmittel: Petrolether/Essigester = 1/1 und Dichlormethan/Methanol = 100/2) erhält man gelbe Kristalle; $R_f = 0,08$ (Petrolether/Essigester = 1/1).
Ausbeute: 1,25 g (13,3 % d.Th.)
MS (DCI): 216 (M+H)

Beispiel XXXV

10

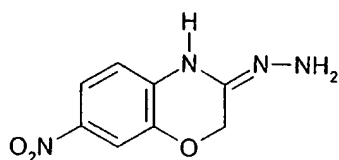
7-Amino-4,5-dihydro-imidazo[1,2-a]chinolin



15 17 mg (0,079 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXIV werden unter Argonatmosphäre in 1 ml Methanol gelöst und mit 1,7 mg 10%iger Palladiumkohle versetzt. Nach Zugabe von 50 m Ammoniumformiat erhitzt man zum Sieden. Laut DC-Kontrolle (Dichlormethan/Methanol = 100/5) ist die Reduktion nach 2 h beendet. Die Reinigung erfolgt dünnschichtchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel:
20 Dichlormethan/Methanol = 100/1).
fbl. Festprodukt; R_f (Dichlormethan / Methanol = 10/1) = 0,175
Ausbeute: 13 mg (88,9 % d. Th.)
MS (DCI): 186 (M+H)

25 Beispiel XXXVI

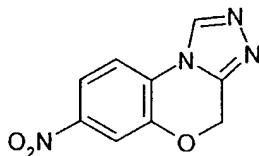
7-Nitro-3-hydrazono-3,4-dihydro-2H-benz-1,4-oxazin



- Analog D.R. Shridhar, Indian J. Chem. Sect. B, 23, 1984, 1279-83 und H. Bartsch, Monatsh. Chem. 120, 1989, 81-84 werden 0,5 g (2,36 mmol) der Verbindung aus
 5 Beispiel X und 0,15 g (3,063 mol) Hydrazinhydrat in abs. Ethanol über Nacht bei RT gerührt. Nach dem Abdestillieren des Ethanols i.V. rührt man den gelborangenen Rest mit Wasser aus, filtriert und wäscht mit Wasser nach. R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,2.
 gelborange Kristalle, Fp.: >250°C (Zers.)
 10 Ausbeute: 0,48 g (97 % d.Th.)

Beispiel XXXVII

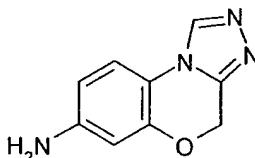
- 7-Nitro-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin
 15



- Analog S. Mantegani 29, 1992, 455-459, werden 0,5 g (2,4 mmol) der Verbindung
 aus Beispiel XXXVI mit 3,56 g (24 mmol) Orthoameisensäuretriethylester 3 h zum
 20 Sieden erhitzt (ca. 150°C). Nach dem Eindampfen i.V. rührt man den Rückstand mit wenig Ethanol aus und filtriert.
 gelbe Kristalle, Fp. >230°C (Zers.)
 Ausbeute: 0,43 g (82,1 % d.Th.)

Beispiel XXXVIII

7-Amino-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin



5

0,41 g (1,88 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXVII werden in 190 ml Methanol/THF (1/1) gelöst, mit 0,1 g Pd/C, 5%ig, versetzt und unter 1 bar Wasserstoffdruck 2 h hydriert. Nach Filtration des Katalysators dampft man i.V. zur Trockne ein.

10

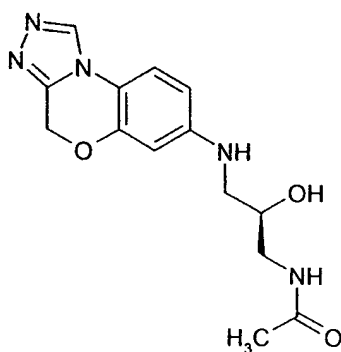
fbl. Schaum

Ausbeute: 0,34 g (96,2 % d.Th.)

Beispiel XXXIX

15

N-(R)-2-Hydroxy-3-((1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)amino)propylacetamid



20 Man löst 0,14 g (0,74 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXVIII in 5 ml Chloroform und verrührt im Ultraschallbad mit 2,3 g Kieselgel 60 und 0,12 g (1,04 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran. Man dampft alles i.V. zur Trockne ein und läßt 2 h

bei RT stehen. Man eluiert das Kieselgel mit Dichlormethan und Methanol, dampft i.V. zur Trockne ein und trennt den Rest säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1); $R_f = 0,22$.

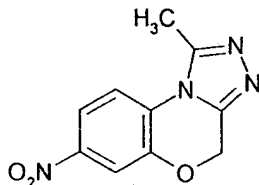
fbl. Schaum

5 Ausbeute: 75 mg (33,2 % d.Th.)

Zusätzlich werden 50 mg des Amins (35,7 %) zurückgewonnen.

Beispiel XL

10 1-Methyl-7-nitro-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin



Die Titelverbindung wird in Analogie zur der Vorschrift des Beispiels XXXVII aus
15 0,83 g (4 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXVI und 6,5 g (40 mmol) Ortho-
essigsäuretriethylester gewonnen. Das Gemisch wird mit 1,67 g Kieselgel 60 und
15 ml abs. Toluol versetzt und 3 h zum Sieden erhitzt.

R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,44

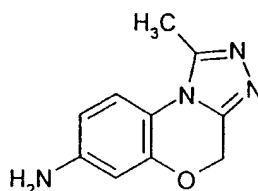
gelbes, amorphes Produkt, Fp.: >230°C (Zers.)

20 Ausbeute: 0,7 g (75,6 % d.Th.)

Beispiel XLI

1-Methyl-7-amino-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin

25



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXXVIII aus 0,5 g (2,15 mmol) der Verbindung aus Beispiel XL und 0,3 g Pd-C-Katalysator, 5%ig, in
5 300 ml Methanol 3 h bei 2 bar Wasserstoffdruck hergestellt.

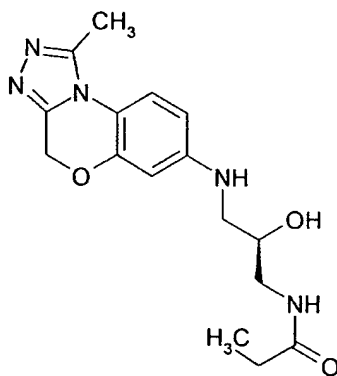
fbl. Kristalle, Fp.: 222°C (Zers.)

Ausbeute: 0,43 g (98,8 % d.Th.)

Beispiel XLII

10

N-(R)-2-Hydroxy-3-((1-methyl-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)amino)-propyl-propionamid



15 Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXXIX aus 0,23 g (1,11 mol) der Verbindung aus Beispiel XLI, 0,17 g (1,335 mmol) (S)-Propionylaminomethyloxiran und 4 g Kieselgel 60 in 5 ml Chloroform hergestellt.

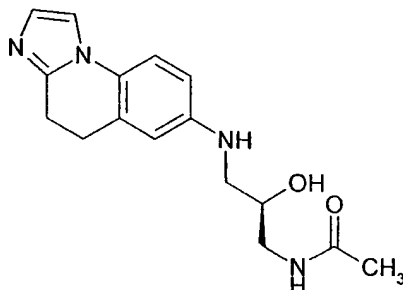
R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,33

fbl. Schaum

20 Ausbeute: 90 mg (23,9 % d.Th.)

Beispiel XLIII

N-(R)-2-Hydroxy-3-{4,5-dihydroxy-imidazo[1,2-a]chinolin-7-yl-amino}-propyl-acetamid



5

0,5 g (2,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXV und 310,8 mg (2,7 mmol) (S)-Acetylamino-methyl-oxiran werden in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 5 g Kieselgel (40 - 63 μm) versetzt und i.V. zur Trockne eingedampft. Man läßt das beschichtete Kieselgel zwei Tage stehen und eluiert dann mit Dichlormethan und Methanol. Nach Eindampfen i.V. wird der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5 \rightarrow Fraktion 1 = Ausgangsamin; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1,5 \rightarrow Fraktion 2 = substit. Acetamid).

10

fb. Festprodukt

R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,12

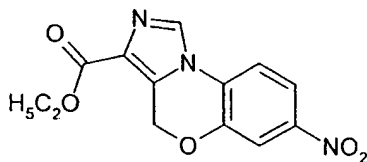
Ausbeute: 316,7 mg (39,0 % d.Th.)

+ 303,7 mg Amin (60,7 % d.Th.)

15

Beispiel XLIV

7-Nitro-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-3-carbonsäure-ethylester



20

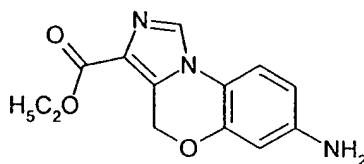
Analog H. Bartsch, J. Heterocycl. Chemistry 26, 1989, 205-7, wird zunächst eine Mischung aus 207,9 mg (1,82 mmol) und 216,2 mg (1,82 mmol) Isocyanessigsäure-ethylester in 1,5 ml DMF hergestellt. Beim Zusammengeben der beiden Komponenten tritt eine deutliche Wärmeentwicklung auf. Man kühlt diese Lösung auf 0°C ab. Dann löst man 235 mg (1,21 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX in 1,5 ml abs. DMF (hellgelbe Lösung) und versetzt mit 138 mg (1,21 mmol) Kaliumtert.-butylat (braune Lösung). Die entstandene Lösung kühlt man auf 0°C und versetzt mit 430,6 mg (2,42 mmol) Phosphorsäurediethylesterchlorid. Diese Lösung tropft man bei 0°C langsam in die erste Lösung, wobei sich die Lösung dunkelrot verfärbt und sofort das gewünschte Endprodukt entsteht. Man rührt noch 2 h bei RT und gießt dann auf 5 ml Eisessig. Nach Verdünnen mit Wasser fällt ein heller Niederschlag aus, der sich schlecht filtrieren läßt. Aus diesem Grunde extrahiert man das gesamte heterogene Gemisch mehrfach mit Essigester. Die organische Phase wird getrocknet und anschließend i.V. zur Trockne eingeeengt, wobei man möglichst auch die letzten Spuren von DMF entfernt. Man nimmt in 5 ml Aceton auf, filtriert vom Ungelösten ab und dampft erneut i. v. zur Trockne ein. Den Rückstand rührt man mit 3 ml Essigester/Petrolether aus. Der Rückstand ist das gewünschte Produkt.

fbl. Kristalle, R_f (Essigester) = 0,4
Ausbeute: 125 mg (35,7 % d. Th.)

20

Beispiel XLV

7-Amino-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-3-carbonsäure-ethylester



25

144 mg (0,5 mmol) der Nitroverbindung aus Beispiel XLIV werden in 2 ml Ethanol gelöst, mit 129,5 mg (2 mmol) Ammoniumformiat und einer Spatelspitze Pd/C-

Katalysator (10 %-ig) versetzt und in einem 80°C heißen Bad 5 min erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Katalysator über Kieselgur abfiltriert und das Filtrat i. V. eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/1 bis 100/5).

5 R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,57

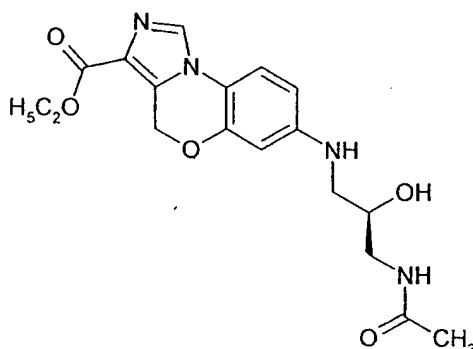
fbl. Produkt

Ausbeute: 15,5 mg (12,0 % d. Th.)

Beispiel XLVI

10

N-(R)-2-Hydroxy-3-{(3-ethoxycarbonyl-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



15

22 mg (0,08 mmol) des Amins aus Beispiel XLV werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 11,7 mg (0,1 mmol) (S)-Acetylaminoethyloxiran und 51 mg (0,85 mol) Kieselgel versetzt und i.V. zur Trockne eingedampft. Man läßt über Nacht stehen, versetzt mit Dichlormethan und weiteren 7 mg (0,06 mmol) Oxiran, dampft i. V. zur

20 Trockne ein und läßt einen weiteren Tag stehen. Man eluiert das beschichtete Kieselgel mit 10 ml Dichlormethan/Methanol = 7/3, engt i. V. auf ein kleines Volumen ein und trennt den Rückstand auf einer Dickschichtplatte; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1; Eluens: Methanol.

fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,435

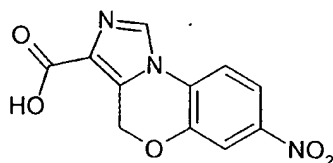
Ausbeute: 6,2 mg (19,5 % d. Th.)

Zusätzlich werden 4,9 mg (22,3 %) Edukt zurückgewonnen.

Beispiel XLVII

5

7-Nitro-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-3-carbonsäure



10 180 mg (0,62 mmol) des Esters aus Beispiel XLIV werden in 5 ml Ethanol suspendiert und mit 6,3 ml (0,63 mmol) 1n Natronlauge versetzt (Braunfärbung) und 15 min bei 80°C gerührt. Man verdünnt mit 5 ml Wasser und säuert das Gemisch mit 1n Salzsäure an. Nach und nach fallen farblose Kristalle aus.

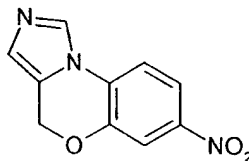
R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,07

15 Ausbeute: 97 mg (59,9 % d. Th.)

Beispiel XLVIII

7-Nitro-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin

20



54 mg (0,21 mmol) der Carbonsäure aus Beispiel XLVII werden 10 min mit 2 ml Diphenylether im auf 250°C erhitzten Bad erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man
25 alles auf eine Kieselsäule, wäscht den Diphenylether mit Dichlormethan heraus und

eluiert das Produkt mit Dichlormethan/Methanol = 100/5. Nach dem Einengen erhält man farblose Kristalle.

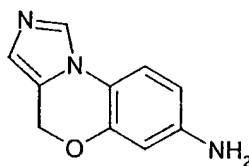
R_f (Dichlormethan/Methanol = 20/1) = 0,34

Ausbeute: 36,7 mg (80,5 % d. Th.)

5

Beispiel II

7-Amino-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin



10

28,5 mg (131 µmol) der Nitroverbindung aus Beispiel XLVIII werden in 0,5 ml Ethanol gelöst, mit 34,1 mg (0,525 mmol) Ammoniumformiat und einer Spatelspitze Pd/C-Katalysator (10 %-ig) versetzt und in einem auf 80°C vorgeheizten Bad 7 min erhitzt. Nach Abfiltrieren des Katalysators dampft man das Lösungsmittel zur Trockne ein.

15

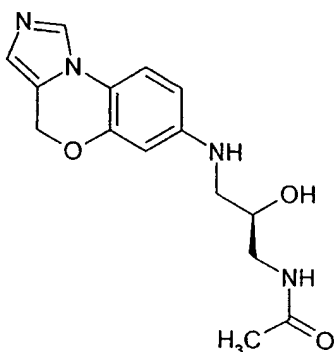
farbloses, amorphes Produkt, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,43

Ausbeute, roh: 20,1 mg (82,0 % d. Th.)

20

Beispiel L

N-(R)-2-Hydroxy-3-{{(4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid

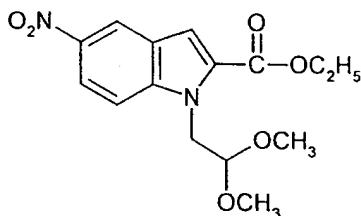


- 20 mg (0,11 mmol) des Amins aus Beispiel IL werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 14,76 mg (0,13 mmol) (S)-Acetylaminoethoxyloxiran und 64,2 mg (1,07 mmol) Kieselgel versetzt und i. V. zur Trockne eingedampft. Nach 1 Tag Stehen löst man die Edukte wieder (kaum Produkt!) in Dichlormethan, versetzt mit 1,2 weiteren Equivalenten Oxiran, dampft i. V. zur Trockne ein und läßt einen weiteren Tag stehen. Anschließend eluiert man mit Dichlormethan/Methanol (7/3), engt i. V. ein und trennt den Rückstand auf einer Dickschichtplatte; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1; Eluens: Methanol.
- fbl. Produkt, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10 / 1) = 0,185
- Ausbeute: 12 mg (36,1 % d. Th.)

Beispiel LI

15

1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäure-ethylester



- 20 5 g (21,35 mmol) 5-Nitro-indol-2-carbonsäure-ethylester (Herst. nach A. Guy, SYNTHESIS 3, 1980, 222-3) werden in 50 ml DMSO gelöst und bei RT mit 3,6 g

(32 mmol) Kalium-tert.-butylat und 3,9 ml (5,58g = 32 mmol) Bromacetaldehyddimethylacetal versetzt. Man erhitzt über Nacht auf 120°C, gießt nach dem Abkühlen auf Eiswasser und extrahiert mehrfach mit Diethylether. Man wäscht neutral, trocknet mit Magnesiumsulfat, engt i. V. zur Trockne ein und kristallisiert durch
5 Ausrühren mit Ethanol.

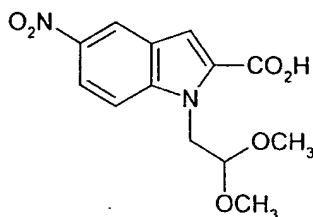
tbl. Kristalle, R_f (tert.-Butyl-methylether/Cyclohexan = 1/1) = 0,51

Ausbeute: 3,5 g (50,9 % d. Th.)

Beispiel LII

10

1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäure



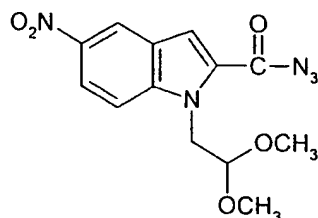
15 3,5 mg (10,55 mmol) des Esters aus dem Beispiel LI werden in 50 ml THF gelöst, mit 25 ml 1n Natronlauge versetzt und bei 60 °C gerührt. Nach 2 h ist die Verseifung beendet. Man dampft das Lösemittel ab und extrahiert die verbliebene, dunkelbraune Lösung 3 x mit Diethylether. Mit 6n Salzsäure stellt man die wäßrige Lösung schwach sauer, wobei nach und nach die gewünschte Carbonsäure ausfällt.

20 hellbraune Kristalle, R_f (Dichlormethan/Methanol = 7/3) = 0,54

Ausbeute: 2,9 g (93,5 % d. Th.)

Beispiel LIII

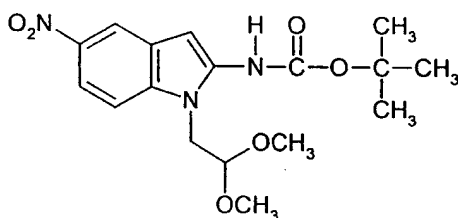
25 1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäure-azid



- 5 Eine auf -10 °C abgekühlte Suspension von 2,7 g (9,18 mmol) der Carbonsäure aus Beispiel LII in 30ml abs. THF wird mit 2,6 ml (1,85 = 18,35 mmol) Triethylamin versetzt und 10 min gerührt. Anschließend tropft man 4,1 ml (5,2 g = 18,35 mmol) Diphenylphosphorylazid zu und läßt das Reaktionsgemisch über Nacht im Kühlschrankschrank. Dann engt man i. V. auf etwa die Hälfte des Volumens ein, versetzt mit verdünnter NaHCO₃-Lösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Magnesiumsulfat engt man i. V. ein.
- 10 R_f (Dichlormethan) = 0,78
Ausbeute, roh: 2,9 g (quantitativ)

Beispiel LIV

- 15 1-(2,2-Dimethoxyethyl)-2-tert.butyl-oxycarbonyl-amino-5-nitroindol



- 20 2,9 g des Rohproduktes aus Beispiel LIII werden in 100 ml Toluol aufgenommen, mit 60 ml tert.Butanol versetzt und 2 Stunden zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit Dichlormethan oder Petrolether/Essigester = 1/1). Man engt i. V. zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Petrolether = 7/3).

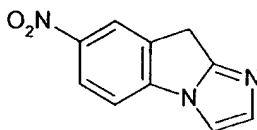
R_f (Dichlormethan) = 0,45

Ausbeute: 1,4 g (42,2 % d. Th.)

Beispiel LV

5

7-Nitro-9H-imidazo[1.2-a]indol



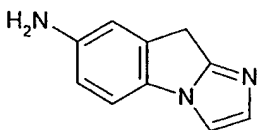
10 1,16 g (3,17 mmol) der Substanz aus Beispiel LIV werden mit 10 ml Methanol/konz. Salzsäure (1:1) versetzt und 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Man neutralisiert mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und extrahiert mit Essigester. Nach dem Einengen i.V. wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5).

15 R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,59

Ausbeute: 0,5 g (78,4 % d. Th.)

Beispiel LVI

20 7-Amino-9H-imidazo[1.2-a]indol



25 500 mg (2,49 mmol) der Nitro-Verbindung aus Beispiel LV werden in 100 ml Ethanol gelöst, mit 626 mg (9,94 mmol) Ammoniumformiat und 370 mg (3,48 mmol) Pd/C-Katalysator (10 %-ig) versetzt und 30 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i.V. abgedampft und der

Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5).

farbloses Produkt

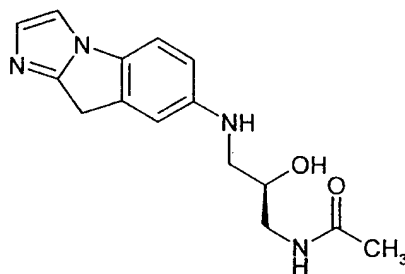
R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,44

5 Ausbeute: 178 mg (41,8 % d. Th.)

Nebenprodukt: Hydrazin-Verbindung

Beispiel LVII

10 N-(R)-2-Hydroxy-3-{(9H-imidazo[1.2-a]indol-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



15 150 mg (0,88 mmol) des Amins aus Beispiel LVI, 121 mg (1,05 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran und 526 mg (8,75 mmol) Kieselgel werden in 10 ml Chloroform aufgeschlämmt und i. V. zur Trockne eingedampft. Man läßt das so beschichtete Kieselgel über Nacht stehen, eluiert mit 10 ml Dichlormethan/Methanol = 10/1, dampft i.V. zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 4/1).

20 R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,5

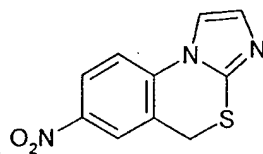
fb. Schaum

Ausbeute: 95mg (37,9 % d. Th.)

37 mg (24,7 % d. Th.) Edukt werden zurückgewonnen.

Beispiel LVIII

7-Nitro-5H-imidazo[1.2-a][3,1]-benzthiazin

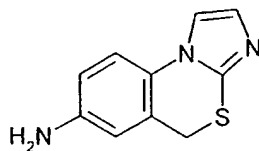


5

9 g (53 mmol) 2-Amino-5-nitro-benzylalkohol und 5,3 g (70 mmol) Thioharnstoff werden in 180 ml 48%iger HBr 18 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird eingengt, mit Na₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt und das Produkt filtriert. Waschen mit Wasser und Trocknen ergibt 9,6 g 2-Amino-6-nitro-4H-benz-1,3-thiazin. Diese werden in 10 200 ml DMF mit 9,3 ml (64,5 mmol) 45%iger wäßriger Chloracetaldehydlösung versetzt, und es wird 2 h auf 70°C erhitzt. Es werden nochmals 3 ml der Aldehydlösung zugefügt und 4 h auf 80°C erhitzt. Dann wird mit Eiswasser verdünnt, mit Bicarbonat schwach basisch gestellt und das Produkt abfiltriert. Nach 15 Reinigung über Kieselgel (CH₂Cl₂/ MeOH = 100/2,5) erhält man 5 g der Titelverbindung (40,1 % d. Th.).

fbl. Festprodukt, R_f (Dichlormethan/Methanol 10/1) = 0,34**Beispiel LIX**

20 7-Amino-5H-imidazo[1.2-a][3.1]-benzthiazin



125 mg (0,535 mmol) der Nitro-Verbindung aus Beispiel LVIII werden in 50 ml Ethanol und 2 ml Dichlormethan gelöst, mit 300 mg Palladium/Kohle-Katalysator 25 (10%-ig) versetzt und 2 h mit Wasserstoff hydriert. Man filtriert den Katalysator über

Kieselgel ab, engt i.V. ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3).

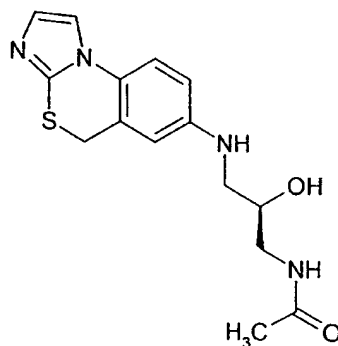
fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,65

Ausbeute: 85 mg (78,3 % d. Th.)

5

Beispiel LX

N-(R)-2-Hydroxy-3-((5H-imidazo[1.2-a][3.1]-benzthiazin-7-yl)-amino)propyl-acetamid



10

85 mg (0,42 mmol) des Amins aus Beispiel LIX werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 58 mg (0,5 mmol) (S)-Acetyl-aminomethyl-oxiran und 250 mg (4,2 mmol) Kieselgel versetzt und i.V. zur Trockene eingedampft. Man läßt über Nacht bei RT stehen. Dann löst man in wenig Dichlormethan, versetzt mit 33 mg (0,29 mmol) Oxiran und dampft erneut i.V. zur Trockene ein. Nach 2 h Stehen eluiert man das Kieselgel mit 5 ml Dichlormethan/Methanol = 4/1, engt i.V. ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5).

15

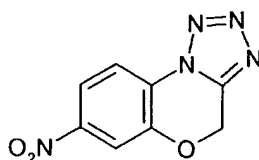
fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,3

20

Ausbeute: 43 mg (32,3 % d. Th.)

Beispiel LXI

7-Nitro-4H-tetrazolo[5,1-c][1,4]-benzoxazin



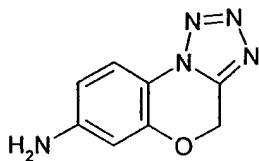
Analog B. Medaer, Tetrahedron Letters 35, 1994, 9767-70 und D. Achakzi, Chem. Ber. 144, 1981, 3188-94 wurden 3,88 g (0,02 mmol) 7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on in 160 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 6,29 g (0,024 mol) Triphenylphosphin und 5,68 g (0,024 mol) Hexachlorethan versetzt und 60 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen tropft man 3,32 ml (2,43 g \cong 0,024 mol) Triethylamin zu und erhitzt eine weitere Stunde zum Sieden. Nach dem Abkühlen setzt man 1,82 g (0,028 mol) Natriumazid in DMF zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft die organischen Lösemittel ab, rührt mit wenig Wasser aus und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 9/1); $R_f = 0,8$.

gelbliche Kristalle, Fp: 171°C

Ausbeute: 3 g (68,5 % d. Th)

15 Beispiel LXII

7-Amino-4H-tetrazolo[5,1-c][1,4]-benzoxazin



1 g (4,563 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXI werden in wenig Methanol gelöst, mit 0,3 g Pd/C (5 %-ig) versetzt und mehrere Stunden bei 2 bar Druck Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird i.V. zur Trockne eingedampft.

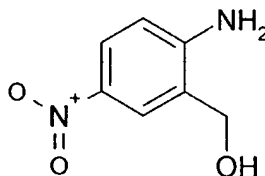
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,69

tbl. Kristalle, Fp: >250° (Zers.)

25 Ausbeute: 0,784 g (90,8 % d. Th.)

Beispiel LXIII

2-Amino-5-nitro-benzylalkohol



5

25g (0.14 mol) 2-Amino-5-nitro-benzoesäure werden in 800 ml abs. THF gelöst und unter Eiskühlung langsam mit 38,7 g (0.45 mol) \triangleq 450 ml BH_3 x THF-Komplex versetzt. Während der ersten Stunde des Zutropfens (ca. 180 ml des BH_3 x THF-Komplexes) erfolgt eine heftige Gasentwicklung. Danach versetzt man mit dem Rest und läßt über Nacht bei RT rühren. Anschließend tropft man 100 ml Wasser zu (äußerst heftige Gasentwicklung während der ersten 20 Minuten!) und dann 50 ml 1 N Salzsäure. Man rührt noch 1 h bei RT nach, versetzt mit 25 ml 1 molarer Kaliumcarbonat-Lösung und dampft i.V. bei 30°C das THF ab. Hierbei fällt das gewünschte Produkt aus. Es wird abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

15

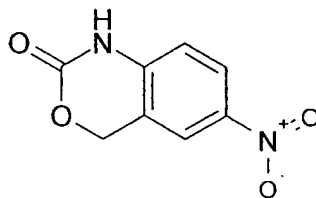
gelbe Kristalle

Ausbeute: 19,7 g (85.4% d. Th.)

Beispiel LXIV

20

6-Nitro-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on



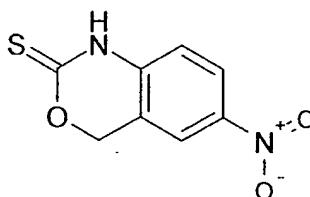
10 g (0.06 mol) des Benzylalkohols aus Beispiel LXIII werden in 100 ml Dioxan gelöst, mit 11 g (0.07 mol) CDI versetzt und 3 h bei RT gerührt. Man erwärmt noch 1 h auf 50°C, dampft i.V. das Lösungsmittel ab, säuert mit 1 N Salzsäure schwach an, neutralisiert mit verdünnter NaHCO₃-Lösung und extrahiert mit Essigester. Der eingedampfte Extrakt wird säulenchromatographisch getrennt. (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 5).

gelbe Kristalle

Ausbeute: 2,7 g (23.4% d. Th.)

10 Beispiel LXV

6-Nitro-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-thion



15 2,7 g (0.014 mol) der Verbindung aus Beispiel LXIV werden in 200 ml Dioxan gelöst, mit 6,4 g (0.016 mol) Lawesson's Reagenz versetzt und 3 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen dampft man i.V. das Lösungsmittel ab, versetzt mit Methanol, rührt 10 Minuten, kühlt auf 0°C ab und filtriert.

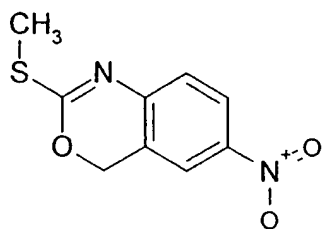
gelbe Kristalle, Fp: 206- 208°C (Zers.)

20 Ausbeute: 2,3 g (78.7% d. Th.)

Beispiel LXVI

2-Methylsulfanyl-6-nitro-4H-3,1-benzoxazin

25



2,3 g (10.9 mmol) des Thions aus Beispiel LXV werden in 50 ml Aceton gelöst, mit
 1,82 g (13.1 mmol) Kaliumcarbonat und 0.75 ml \cong 1.71 g (12 mmol) Methyljodid
 versetzt und 2 h bei RT gerührt. Man dampft i.V. zur Trockne ein, rührt kurz mit
 5 wenig Wasser aus und filtriert.

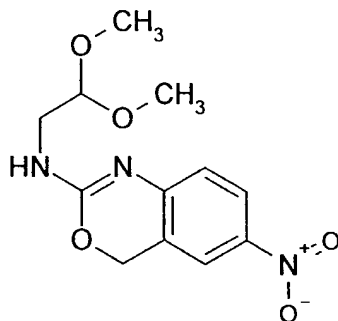
gelbes Festprodukt

Ausbeute: 2,1 g (85.6% d.Th.)

Beispiel LXVII

10

N-(6-Nitro-4H-3,1-benzoxazin-2-yl)-aminoacetaldehyd-dimethylacetal



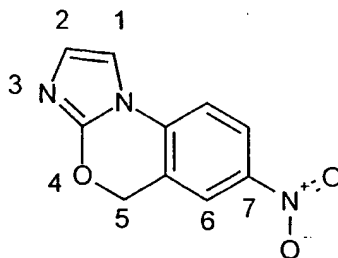
2,1 g (9.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXVI werden in 150 ml Ethanol ge-
 15 löst, mit 2,1 ml \cong 1,97 g (18.7 mmol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal versetzt und
 über Nacht auf 70-80°C erhitzt. Laut DC-Kontrolle (Laufmittel: Dichlor-
 methan/Metanol = 100 / 5) ist noch Edukt vorhanden. Man versetzt noch einmal mit
 der gleichen Menge des Acetals und erhitzt weitere 4 h zum Sieden. Danach dampft
 man alles i.V. zur Trockne ein, rührt mit wenig verdünnter NaHCO₃-Lösung aus und
 20 filtriert das gewünschte Produkt ab.

gelbes Festprodukt

Ausbeute: 2,37 g (90.0% d.Th.)

Beispiel LXVIII

- 5 7-Nitro-4H-imidazo-[1,2-a][3,1]-benzoxazin



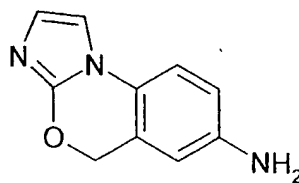
- 10 1,98 g (7.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXVII werden in 40 ml THF gelöst, vorsichtig mit 20 ml konz. Schwefelsäure so versetzt, daß die Temperatur 50°C nicht übersteigt und anschließend 15 Minuten bei RT gerührt. Zur Vervollständigung des Ringschlusses erhitzt man noch 1 h auf ca. 80°C. Man gießt das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen vorsichtig auf Eis, stellt mit 180 ml 4 N Natronlauge alkalisch und dampft i.V. das THF ab. Der gelbliche Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

- 15 Rf: (Dichlormethan/Methanol = 1/1) = 0.42

Ausbeute: 1,28 g (83.7% d. Th.)

Beispiel LXIX

- 20 7-Amino-4H-imidazo-[1,2-a][3,1]-benzoxazin



1,28 g (5.89 mmol) der Nitroverbindung aus Beispiel LXVIII werden in 200 ml Ethanol suspendiert, mit 400 mg Pd/C (10 %ig) versetzt und bei RT unter Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, wäscht gut mit Ethanol und Methanol, dampft das Filtrat i.V. auf ein kleines Volumen ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 40-60 µm, Laufmittel:

5 Dichlormethan/Methanol = 100 / 1)

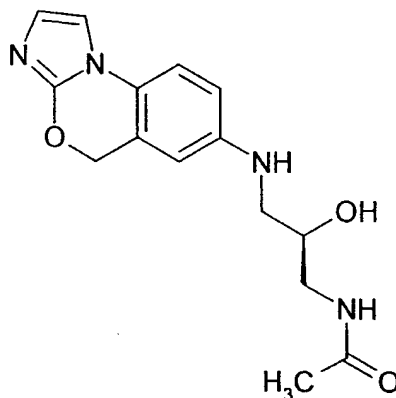
farbloses Festprodukt

Rf: (Dichlormethan/Methanol = 10 / 1) = 0,88

10

Beispiel LXX

N-(R)-2-Hydroxy-3-((4H-imidazo-[1,2-a][3,1]-benzoxazin-7-yl)-amino)-propyl-acetamid



15

47,9 mg (0.26 mmol) des Amins aus Beispiel LXIX werden in 10 ml Dichlormethan gelöst, mit 35,35 mg (0.31 mmol) (S)-Acetyl-aminomethyl-oxiran und 154 mg (2.56 mmol) Kieselgel 60 versetzt. Man dampft alles i.V. zur Trockne ein und läßt über Nacht stehen. Man eluiert mit 15 ml Dichlormethan/ Methanol = 7 / 3, engt etwas ein und reinigt den Rückstand auf einer Dickschichtplatte (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10 / 1, Eluens: Methanol).

20

farbloses Festprodukt

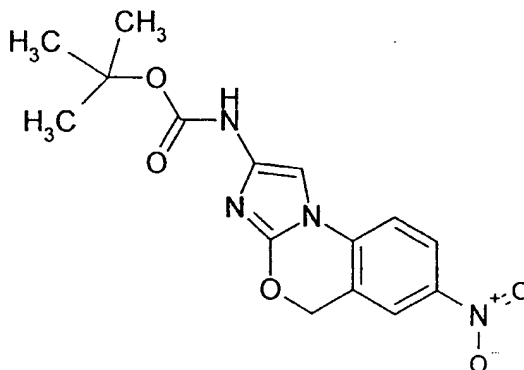
Rf: (Dichlormethan/Methanol = 10 / 1) = 0,26

Ausbeute: 23,2 mg (30.0% d. Th.)

Zusätzlich wurden 11,4 mg (23.8% d. Th.) Edukt zurückgewonnen.

5 **Beispiel LXXI**

2-Tert.butylloxycarbonylamino-7-nitro-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin

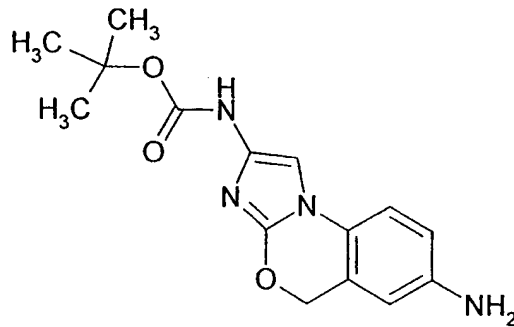


10 600 mg (3.11 mmol) 3-Amino-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin werden in 10 ml abs. DMF gelöst, mit 2,2 g (9.32 mmol) Bromacetylcarbaminsäure-tert.butylester und 50 Körnchen Molsieb von 3Å versetzt und 4 h bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Eiswasser, filtriert und trennt den rotbraunen Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 2).

15 Ausbeute: 361 mg (35.0% d. Th.)

Beispiel LXXII

2-Tert.butylloxycarbonylamino-7-amino-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin

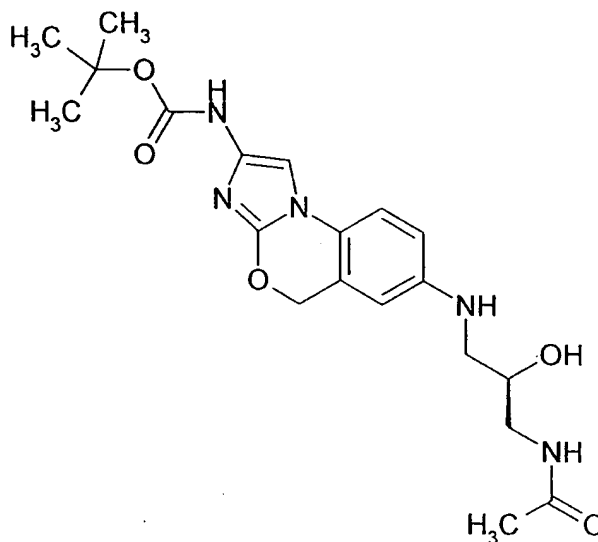


50 mg (0.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXI werden in 10 ml Dichlormethan/Methanol (7/3) gelöst, mit 25 mg Pd/C-Katalysator (10%-ig) versetzt und mit
 5 Wasserstoff bei RT innerhalb von 3 h hydriert. Man filtriert den Katalysator über Kieselgur ab, dampft das Filtrat i.V. ein und verreibt den Rückstand mit Diethylether. farbloses Festprodukt

Ausbeute: 30 mg (65.9% d. Th.)

10 **Beispiel LXXIII**

N-(R)-2-Hydroxy-3-((2-tert.butylloxycarbonylamino-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino)-propyl-acetamid



15

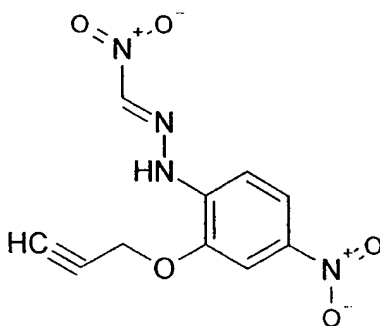
10 mg (30 μmol) der Verbindung aus Beispiel LXXII werden in 1 ml Dichlormethan gelöst und mit 4,57 mg (40 μmol) (S)-Acetylaminoethyl-oxiran und 19,9 mg (~0.33 mmol) Kieselgel versetzt. Nachdem man alles gut durchgeschüttelt hat, dampft man i.V. zur Trockne ein und läßt alles über Nacht stehen. Am nächsten Tag (laut DC, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10 / 1, ist noch Edukt vorhanden) schlämmt man in wenig Dichlormethan auf, versetzt mit weiteren 4 mg (35 μmol) Oxiran und 10 mg (0.16 mmol) Kieselgel, dampft i.V. ein und läßt wieder über Nacht reagieren. Nach dem Ausrühren mit wenig Dichlormethan/Methanol (4/1) und Filtration dampft man das Filtrat auf ein kleines Volumen ein und reinigt es auf einer Dickschichtplatte (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10 / 1; R_f = 0,45; Eluens: Methanol).

farbloser Schaum

Ausbeute: 4,7 mg (34.0% d. Th.)

15 Beispiel LXXIV

1-(N²-Nitromethylen-hydrazinyl)-2-propinoxy-4-nitrobenzol



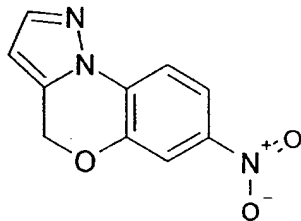
20 Herstellung einer 0,2 M Nitromethan-Natrium-Lösung: 100 mg NaOH (2.5 mmol) werden in 490 μl Wasser gelöst, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung aus 134 μl (61 g/mol \cong 1,13 g/ml \cong 1 eq.) Nitromethan in 930 μl Ethanol versetzt. Die erhaltene Suspension füllt man mit Eiswasser auf 12,2 ml auf, wobei eine klare Lösung entsteht.

30 mg (0.13 mmol) 2-Propinoxy-4-nitroanilinhydrochlorid werden in 300 μ l 2 N Salzsäure suspendiert, auf 0°C abgekühlt und mit einer Lösung von 9,6 mg Natriumnitrit in 39 μ l Wasser versetzt. Dabei erhält man eine gelbe Suspension. Mit kalter 2 N Salzsäure stellt man pH 5 ein (bleibt gelbe Suspension) und versetzt dann mit 5 650 μ l der oben hergestellten 0,2 M Nitromethan-Natrium-Lösung. Hierbei färbt sich die Suspension rotbraun. Man läßt noch ca. 1 h bei 0°C nachrühren und extrahiert dann mit einer Mischung aus 0,5 N Salzsäure und Essigester (1/1). Die organische Phase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. auf ein kleines Volumen eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Toluol/Aceton = 10 / 1; Eluens: Ethanol. Man erhält ein oranges Festprodukt. 10 Rf (Toluol/Ethanol = 1 / 1) = 0,76
Ausbeute: 25 mg (72.1% d. Th.)

Beispiel LXXV

15

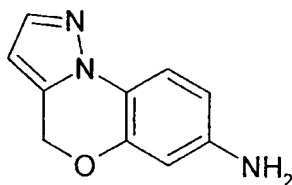
7-Nitro-4H-pyrazolo-[1,5-d][1,4]-benzoxazin



0,57 g (2.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXIV werden mit 15 ml o-Xylol 20 versetzt und über Nacht zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten versetzt man mit Petrolether, filtriert, destilliert vom Filtrat i.V. den Petrolether ab und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Petrolether/Dichlormethan = 2 / 1 bis 1 / 2. Man erhält ein gelbes Festprodukt.
Rf (Petrolether/Dichlormethan = 1 / 1) = 0,67
25 Ausbeute: 48 mg (10.2% d. Th.)

Beispiel LXXVI

7-Amino-4H-pyrazolo-[1,5-d][1,4]-benzoxazin



5

50 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXV werden in 5 ml Ethanol unter Argonatmosphäre vorgelegt, mit 10 mg Pd/C-Katalysator (10%-ig) versetzt und bei RT und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators dampft man i.V. auf ein kleines Volumen ein und reinigt den Rest mittels einer Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 2; Eluens: Methanol.

10

Man erhält ein farbloses Festprodukt

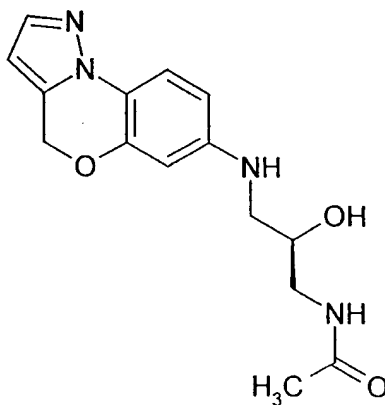
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100 / 2) = 0,11

Ausbeute: 26 mg (60.3% d. Th.)

15

Beispiel LXXVII

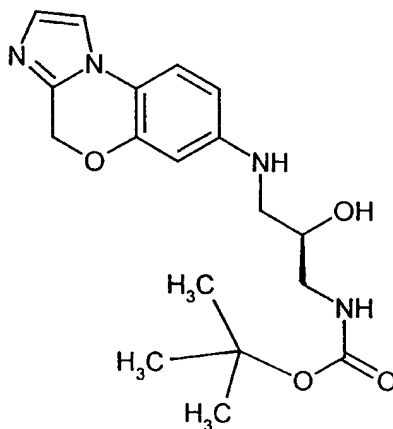
N-(R)-2-Hydroxy-3-((4H-pyrazolo-[1,5-d][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino)-propyl-acetamid



- 26 mg (0.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXVI werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 19,2 mg (0.17 mmol) (S)-Acetylaminoethyl-oxiran und 83,45 mg (1.39 mmol) Kieselgel versetzt, gut durchgeschüttelt und i.V. zur Trockne eingedampft. Man läßt über Nacht reagieren. Nach Ausrühren mit 2 ml Dichlormethan gibt man weitere 0.6 eq. Oxiran zu, dampft i.V. ein und läßt 4 h stehen. Man eluiert durch Ausrühren mit 5 ml Dichlormethan/Methanol (4/1), filtriert, engt das Filtrat i.V. auf ein kleines Volumen ein und trennt den Rückstand mittels Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10 / 1; Eluens: Methanol. Man erhält einen farblosen Schaum.
- 5
- 10 Rf (Dichlormethan/Methanol = 10 / 1) = 0,51
Ausbeute. 20,7 mg (49.3% d. Th.) und 5,2 mg (20 %) Edukt

Beispiel LXXVIII

- 15 N-(R)-2-Hydroxy-3-((4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino)-propyl-carbaminsäure-tert.butylester

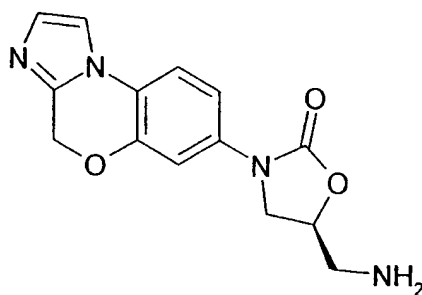


- Hergestellt analog Beispiel XV aus 1 g (5.34 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIV und 1,11 g (6.41 mmol) (S)-tert-Butyloxycarbonylaminoethyl-oxiran.
- 20 farbloser Schaum
- Rf (Dichlormethan/Methanol = 100 / 5) = 0,25
- Ausbeute: 625 mg (32.5% d. Th.)

Beispiel LXXIX

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



100 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXVIII werden in Dioxan sus-
pendiert, mit etwas Methanol versetzt, bis man eine klare Lösung erhält und über
10 Nacht mit 2 ml einer 4 N Dioxan x HCl-Lösung gerührt. Man neutralisiert mit ver-
dünnter NaHCO₃-Lösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und engt i.V. zur Trockne
ein. Der Rückstand wird dünnschichtchromatographisch aufgetrennt; Kieselgel 60,
Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 4 / 1, R_f = 0,25

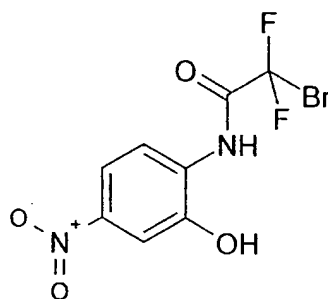
farbloses Festprodukt

15 Ausbeute: 37 mg (49.7% d. Th.)

Beispiel LXXX

2-Bromdifluoracetylamino-5-nitrophenol

20



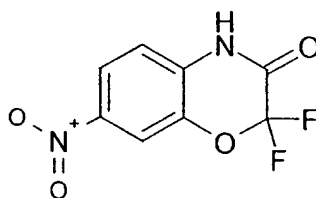
7 g (45.4 mmol) 2-Amino-5-nitrophenol werden in 160 ml DMF gelöst, mit 5,3 g (52.2 mmol; 7,24 ml) Triethylamin versetzt, im Eisbad auf 0°C bis 5°C gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 10,1 g (52.2 mmol) Bromdifluoracetylchlorid versetzt. Nach der Zugabe des Säurechlorids läßt man noch 1 h bei RT nachrühren. Dann dampft man i.V. alles zur Trockne ein, nimmt in 250 ml Dichlormethan/Wassser (1/1) auf (ausrühren), trennt die organische Phase ab und wäscht die organische Phase noch zweimal mit je 100 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, i.V. auf ein kleines Volumen eingengt und säulenchromatographisch getrennt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester = 100 / 3, Rf = 0,52.

gelbes Festprodukt

Ausbeute: 6,4 g (45.3% d. Th.)

15 Beispiel LXXXI

2,2-Difluor-7-nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on



20

20 mg (64 µmol) der Verbindung aus Beispiel LXXX werden in 0,5 ml DMF (oder DMSO!) gelöst, mit 7,22 mg (64 µmol) Kaliumtert.butylat versetzt und 6 h bei 50°C

gerührt. Man dampft alles i.V. zur Trockne ein, rührt 10 Minuten mit 10 ml Eiswasser aus, filtriert und trocknet den Rückstand im Hochvakuum;

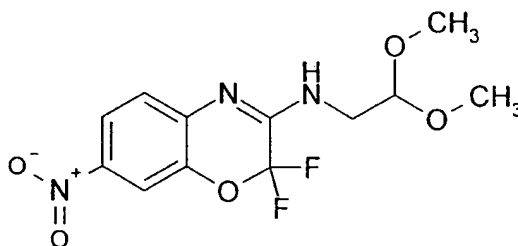
gelbes Festprodukt, Rf (Dichlormethan/Essigsäureethylester = 100 / 3) = 0,35

Ausbeute: 13,5 mg (91.2% d. Th.)

5

Beispiel LXXXII

N-(2,2-Difluor-7-nitro-2H-1,4-bezoxazin-3-yl)-aminoacetaldehyddimethylacetal



10

Man löst 2 g (8.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXXI in 80 ml Dichlormethan, versetzt mit 2,74 g (10.4 mmol) Triphenylphosphin und 2,47 g (10.4 mmol) Hexachlorethan und erwärmt 30 Minuten (!) auf 40°C. Nach dem Abkühlen läßt man unter Rühren 1,45 ml (1,06 g; 10.4 mmol) Triethylamin zutropfen und erwärmt 2 h auf 40°C. Nach dem Abkühlen tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur 2,84 ml (2,74g; 26.07 mmol) Aminoacetaldehyddimethylacetal zu. Nach 1 h Rühren gibt man 80 ml Wasser zu, trennt die organische Phase ab, schüttelt die wäßrige Phase noch zweimal mit je 50 ml Dichlormethan aus und vereinigt die organischen Phasen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen i.V. auf ein kleines Volumen erfolgt eine säulenchromatographische Trennung, Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester =9 / 1, Rf = 0,77;

15

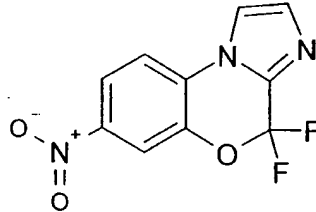
20

gelbes Festprodukt

Ausbeute: 2,1 g (76.2% d. Th.)

Beispiel LXXXIII

4,4-Difluor-7-nitro-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



5

1,4 g (4.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXXII werden unter Argonatmosphäre (Kolben vorher ausheizen!) in 20 ml abs. Dioxan gelöst, mit 2 g Molsieb (4Å) und 5,13 g (22.1 mmol) Campher-10-sulfonsäure versetzt und auf 100°C erwärmt. Nach spätestens 10 Minuten (Dunkelfärbung) ist der Ringschluß erfolgt. Man läßt abkühlen, neutralisiert mit festem Natriumhydrogencarbonat und versetzt mit soviel Wasser, daß man eine klare Lösung erhält. Das gewünschte Produkt gewinnt man durch mehrfaches Ausschütteln mit Essigsäureethylester und nachfolgende säulenchromatographische Trennung; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester = 100 / 5, R_f = 0,42.

15

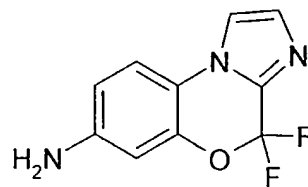
gelbes Festprodukt

Ausbeute: 0,77 g (68.9% d. Th.)

Beispiel LXXXIV

20

4,4-Difluor-7-amino-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



80 mg (0.32 mmol) der Nitroverbindung aus Bsp. LXXXIII werden in 40 ml Methanol gelöst, mit 50 mg Pd/C-Katalysator (10%-ig) versetzt und 1 h bei 2 bar Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit wenig Diethylether ausgerührt, fil-

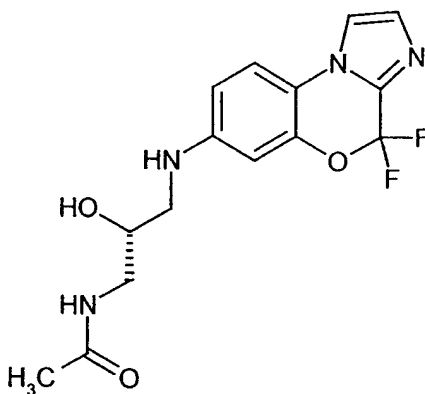
5 Rf (Dichlormethan/Methanol = 100 / 1) = 0,19

fbl. Festprodukt

Ausbeute: 65 mg (92.2% d. Th.)

10 **Beispiel LXXXV**

N-(R)-2-Hydroxy-3-{(4,4-difluor-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



15

110 mg (0.49 mmol) des Amins aus Bsp. LXXXIV, 70 mg (0.59 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran und 0,3 g Kieselgel 60 werden in 5 ml abs. Chloroform aufgeschlämmt, im Ultraschallbad behandelt und i.V. zur Trockne eingedampft. Man läßt über Nacht bei RT stehen. Nach Elution mit 10 ml warmem Chloroform filtriert man,

20 dampft das Filtrat ein und reinigt den Rest säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9 / 1, Rf = 0,54.

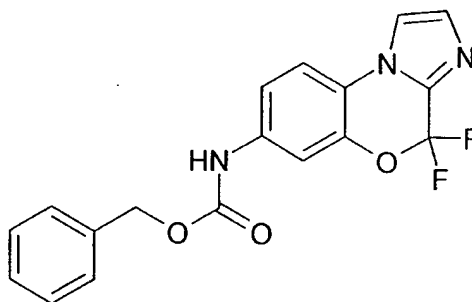
fbl. Festprodukt

Ausbeute: 9 mg (5.4% d. Th.)

Zusätzlich werden 90 mg (81.8%) Edukt zurückgewonnen.

Beispiel LXXXVI

- 5 4,4-Difluor-7-benzyloxycarbonylamino-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



- 10 0,5 g (2.24 mmol) des Amins aus Bsp. LXXXIV werden in 3,1 ml Dioxan gelöst, mit 4,44 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Unter Rühren tropft man 0,35 ml (0.42 g; 2,46 mmol) Chlorameisensäurebenzylester zu. Anschließend läßt man noch 30 Minuten bei RT nachrühren. Man versetzt mit 20 ml Wasser und filtriert, wäscht mit Wasser nach und trocknet den Rückstand im Hochvakuum.

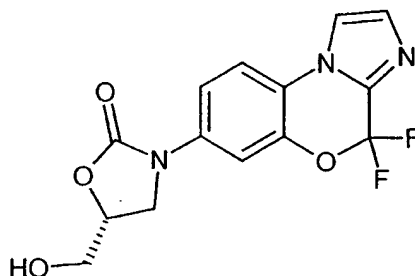
- 15 Rf (Dichlormethan/Methanol = 100 / 3) = 0,6

fbl. Kristalle

Ausbeute: 0,73 g (91.2% d. Th.)

Beispiel LXXXVII

(5S)-3-(4,4-Difluor-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



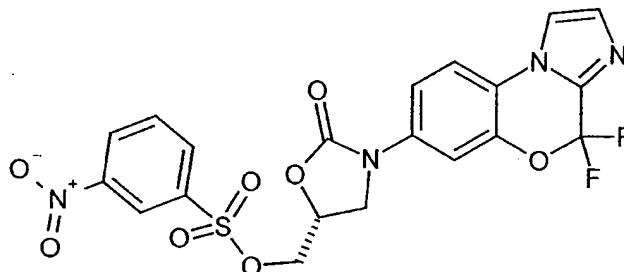
0,35 g (0,98 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXXVI werden unter Argonatmosphäre in 1,5 ml Dimethylacetamid gelöst, auf 0°C abgekühlt und unter Rühren mit einer auf -20°C gekühlten Lösung aus 2,5 molarer Butyllithium-Lösung in n-Hexan
10 (2,1 mmol) und 0,35 ml tert. Amylalkohol (3,16 mmol) versetzt. Man läßt 15 Minuten bei 0°C nachrühren und versetzt mit 0,17 ml (0,18 g; 1,22 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat. Nach Rühren über Nacht bei RT versetzt man mit einer Lösung aus
15 3,1 ml Wasser, 3,1 ml Methanol und 0,19 ml Essigsäure. Anschließend dampft man alles i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch;

fbl. Festprodukt

Ausbeute: 142 mg (44,8% d. Th.)

Beispiel LXXXVIII

(5S)-3-(4,4-Difluor-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-(3-nitrophenylsulfonyloxymethyl)-oxazolidin-2-on



5

50 mg (0.155 mmol) des Alkohols aus Bsp. LXXXVII werden unter Argonatmosphäre in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 31,3 mg (0.31 mmol) Triethylamin versetzt, auf 0°C abgekühlt und unter Rühren mit 51,4 mg (0.23 mmol) 3-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid versetzt. Nach 12 h Rühren bei 0°C versetzt man mit 5 ml 1 N Natronlauge, filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet ihn im Hochvakuum.

10

Rf (Dichlormethan/Methanol = 100 / 3) = 0,5

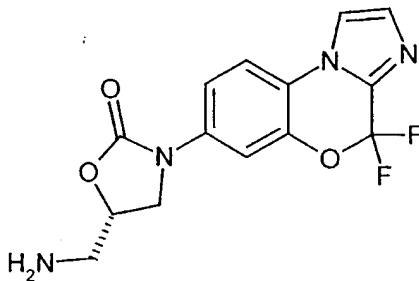
tbl. Kristalle

15 Ausbeute: 55,3 mg (70.3% d. Th.)

Beispiel LXXXIX

(5S)-3-(4,4-Difluor-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on

20



0,27 g (0.53 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXXVIII werden in 2,6 ml Isopropanol und 4,8 ml DMF gelöst, mit 4 ml (ca. 53 mmol) einer gesättigten, wäßrigen Ammoniaklösung versetzt und über Nacht bei 40°C gerührt (Suspension). Man versetzt mit 1,3 ml Isopropanol, 2,4 ml DMF und 2 ml der obigen Ammoniaklösung und läßt weitere 5 h bei 40°C nachrühren. Man entgibt etwas i.V. ein, filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit wenig Wasser nach und trocknet ihn im Hochvakuum.

Rf (Dichlormethan/Methanol = 9 / 1) = 0,11

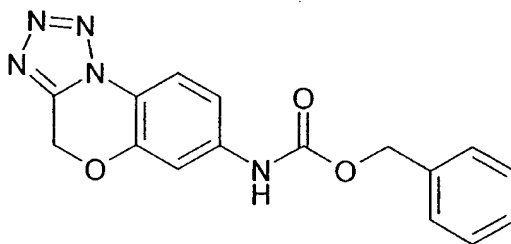
fb. Festprodukt

Ausbeute: 130 mg (76.0% d. Th.)

10

Beispiel XC

7-Benzyloxycarbonylamino-4H-tetrazolo-[5,1-c][1,4]-benzoxazin



15

Hergestellt analog Bsp. LXXXVI aus 0,73 g (3.86 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXII, 7,3 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 0,72 g (4.245 mmol) Chlorameisensäurebenzylester.

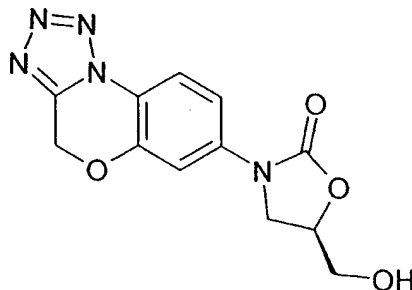
Rf (Dichlormethan/Methanol = 100 / 1) = 0,54

20 fbl. Kristalle

Ausbeute: 1,2 g (96.2% d. Th.)

Beispiel XCI

(5S)-3-(4H-Tetrazolo-[5,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



5

Hergestellt analog Bsp. LXXXVII aus 0,1 g (0.323 mmol) der Verbindung aus Bsp. XC, 0,1 ml (0.09 g; 1.044 mmol) tert.Amylalkohol, 0,28 ml (0.04 g; 0.7 mmol) einer 2,6 molaren Butyllithium-Lösung in n-Hexan, 0,06 ml (0.06 g; 0,4 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat und 0,06 ml Essigsäure in 0,5 ml Dimethylacetamid.

10 Rf (Dichlormethan/Methanol = 100 / 3) = 0,25

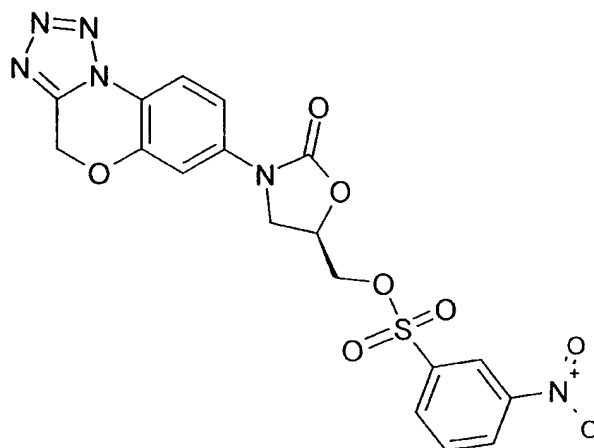
fbl. Festprodukt

Ausbeute: 30 mg (32.1% d. Th.)

Beispiel XCII

15

(5S)-3-(4H-Tetrazolo-[5,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-(3-nitrophenylsulfonyloxymethyl)-oxazolidin-2-on



5 Hergestellt analog Bsp. LXXXVIII aus 100 mg (0.35 mmol) des Alkohols aus Bsp. XCI, 0,1 ml (0.07 g; 0.69 mmol) Triethylamin und 100 mg (0.43 mmol) 3-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid.

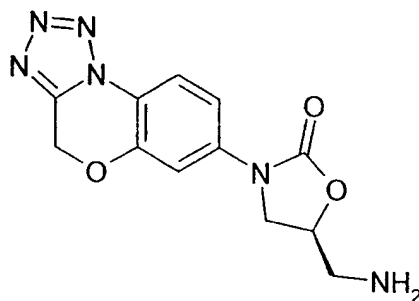
Rf (Dichlormethan/Methanol = 100 / 3) = 0,48

fbf. Festprodukt

Ausbeute: 55 mg (33.5% d. Th.)

10 **Beispiel XCIII**

(5S)-3-(4H-Tetrazolo-[5,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



15

Hergestellt analog Bsp. LXXXIX aus 50 mg (0.105 mmol) des Alkohols aus Bsp. XCII und 0,8 ml (~10.5 mmol) einer gesättigten (ca. 25%-ig), wäßrigen Ammoniaklösung.

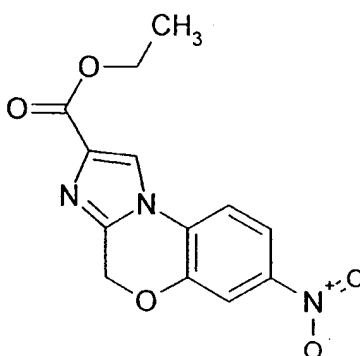
Rf (Dichlormethan/Methanol = 9 / 1) = 0,15

fbf. Festprodukt

Ausbeute: 21,3 mg (70.1% d. Th.)

5 **Beispiel XCIV**

2-Ethoxycarbonyl-7-nitro-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



10 2,7 g (10 mmol) 3-Amino-7-nitro-2H-benz-1,4-oxazin werden in 10 ml abs. DMF
gelöst, mit 3,03 g (1,95 ml; 10 mmol) Brombenztraubensäureethylester versetzt und
1 h unter Argonatmosphäre auf 80 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das DMF
abdestilliert (Kugelrohr), der Rückstand mit Wasser/Dichlormethan ausgerührt, die
organische Phase abgetrennt, getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt;
15 Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 1 / 1 bis Essigsäureethylester pur.

Rf (Essigsäureethylester) = 0,48

orange Kristalle

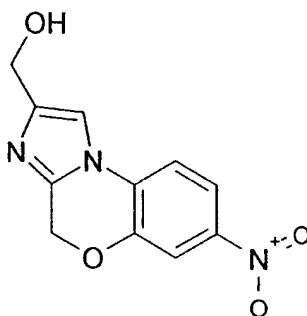
Ausbeute: 0,9 g (22.7% d. Th.)

Zusätzlich gewinnt man 0,84 g (31.1%) Edukt zurück und aus der wäßrigen Phase ca.

20 1 g (37%) 7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on (Bsp. IX).

Beispiel XCV

2-Hydroxymethyl-7-nitro-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



5

235 mg (0.58 mmol) der Verbindung aus Bsp. XCIV werden in 15 ml abs. THF gelöst, auf 0°C abgekühlt, mit 0,58 ml (0.58 mmol) einer 1 molaren Lösung von Lithiumalanat in THF versetzt und 1 h bei RT gerührt. Man versetzt mit 10 ml Methanol, dampft i.V. alles zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 5, R_f = 0,15.

10

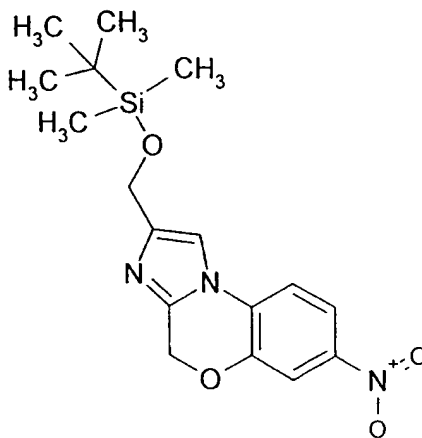
gelbe Kristalle, Fp: 197°C

Ausbeute: 65 mg (45.4% d. Th.)

Beispiel XCVI

15

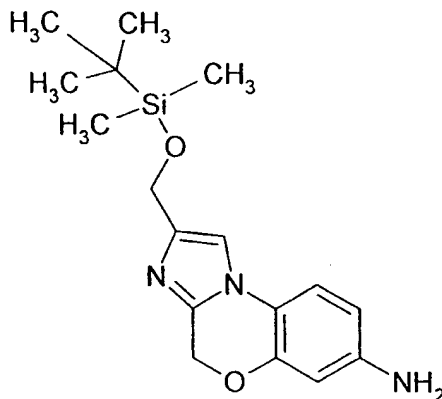
2-Tert.-butyldimethylsilyloxymethyl-7-nitro-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



- 220 mg (0.89 mmol) des Alkohols aus Bsp. XCV werden in 20 ml abs. Dichlormethan vorgelegt, mit 0,16 ml (144,5 mg, 1.33 mmol) 2,6-Lutidin versetzt und auf -50°C abgekühlt. Dann werden 0,22 ml (252 mg, 0.93 mmol) Trifluormethansulfonsäure-tert.butylidimethylsilylester zugegeben. Man läßt zunächst 30 Minuten bei -50°C, dann 4 h bei RT reagieren. Dann versetzt man mit 5 ml Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat und Filtration wird das Filtrat i.V. zur Trockne eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 0.5, Rf = 0,65.
- 5
- 10 gelblicher Schaum
Ausbeute: 297 mg (92.3% d. Th.)

Beispiel XCVII

- 15 2-Tert.butylidimethylsilyloxymethyl-7-amino-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



- 293 mg (0.81 mmol) der Nitroverbindung aus Bsp. XCVI werden unter Argonatmosphäre in 20 ml Methanol gelöst, mit 29,3 mg Pd/C-Katalysator (10%-ig) und 511 mg (8.1 mmol) Ammoniumformiat versetzt und 2 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten filtriert man den Katalysator ab, wäscht mit Methanol nach und dampft das Filtrat i.V. zur Trockne ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgetrennt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 2. Rf (Dichlormethan/Methanol = 100 / 5) = 0,32
- 20

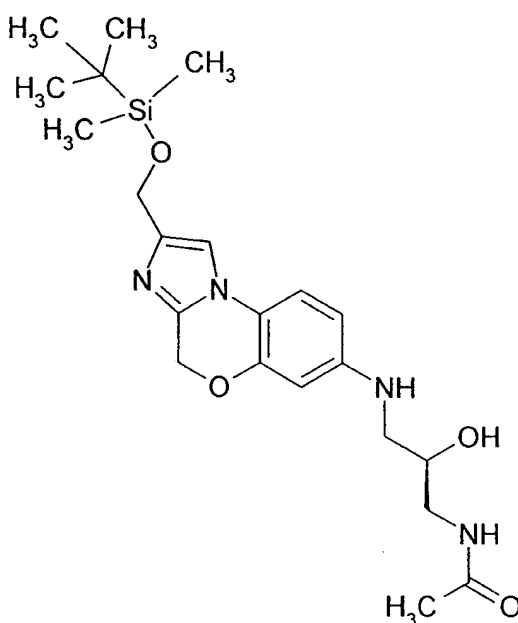
hellbraune Kristalle, Fp: 92 -95°C

Ausbeute: 222 mg (82.6% d. Th.)

Beispiel XCVIII

5

N-(R)-2-Hydroxy-3-((2-tert.butylidimethylsilyloxymethyl-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



- 10 222 mg (0.67 mmol) des Amins aus Bsp. XCVII werden in 10 ml Dichlormethan gelöst, mit 80,8 mg (0.7 mmol) (S)-Acetyl-aminomethyl-oxiran und 2 g Kieselgel 60 versetzt und i.V. zur Trockne eingedampft. Nach 24 h haben sich ca. 30% Edukt umgesetzt. Man gibt noch 1.05 eq. des Oxirans zu und wiederholt die obige Prozedur. Nach weiteren 3 h eluiert man mit Chloroform, engt das Eluat i.V. auf ein kleines Volumen ein und trennt es säulenchromatographisch auf; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 3 bis 100 / 6.

Rf (Dichlormethan/Methanol = 10 / 1) = 0,44

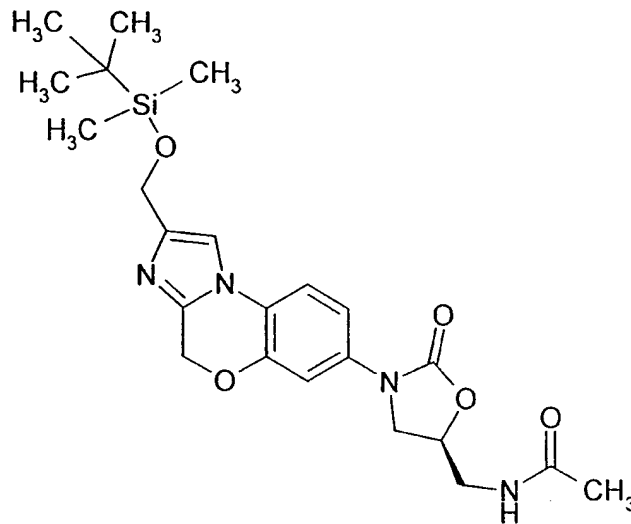
gelblicher Schaum

Ausbeute: 152,1 mg (51.0% d. Th.)

Zusätzlich werden ca. 100 mg (45%) Edukt zurückgewonnen.

Beispiel IC

- 5 (5S)-3-(2-tert.butylidimethylsilyloxymethyl-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



- 10 Unter Argonatmosphäre werden 148 mg (0.33 mmol) der Verbindung aus Bsp. XCVIII in 5 ml abs. Dioxan vorgelegt, mit 54 mg (0.33 mmol) CDI versetzt und zum Sieden erhitzt (klare Lösung). Man versetzt mit weiteren 54 mg CDI und läßt über Nacht bei Siedetemperatur reagieren. Nach dem Erkalten versetzt man mit 2 ml Wasser und 10 ml Dichlormethan, trennt die organische Phase ab, schüttelt die wäßrige Phase noch zweimal mit 5 ml Dichlormethan aus, trocknet die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat, dampft i.V. zur Trockne ein und trennt den
- 15 Rückstand säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 3.

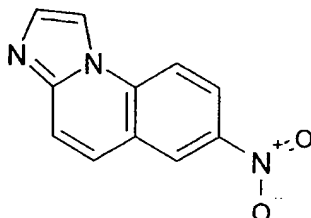
Rf (Dichlormethan/Methanol = 100 / 5) = 0,2

fb. Schaum

- 20 Ausbeute: 141 mg (90.0% d. Th.)

Beispiel C

7-Nitro-imidazo-[1,2-a]-chinolin



5

2,2 g (10.55 mmol) 2-Chlor-6-nitrochinolin werden gut mit 1,09 g (15.82 mmol) 1H-1,2,3-Triazol vermischt und unter Argonatmosphäre kurz auf 150°C erhitzt (langsam hochheizen). Nach dem Erkalten rührt man 1 h mit 100 ml Dichlormethan, wäscht zweimal mit Wasser, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat, engt i.V. ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 1.

10

R_f (Essigsäureethylester) = 0,15

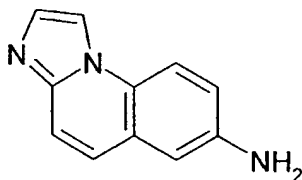
gelbe Kristalle

Ausbeute. 1,39 g (61.8% d. Th.)

15

Beispiel CI

7-Amino-imidazo-[1,2-a]-chinolin



20

200 mg (0.94 mmol) der Nitroverbindung aus Bsp. C werden unter Argonatmosphäre in 5 ml Methanol vorgelegt, mit 20 mg Pd/C-Katalysator (10 %ig) und 592 mg (9.4 mmol) Ammoniumformiat versetzt und 25 Minuten in einem 75°C heißen Ölbad erwärmt. Nach dem Erkalten filtriert man den Katalysator ab, wäscht gut mit Metha-

nol nach und engt i.V. zur Trockne ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 5.

Rf (Dichlormethan/Methanol = 10 / 1) = 0,33

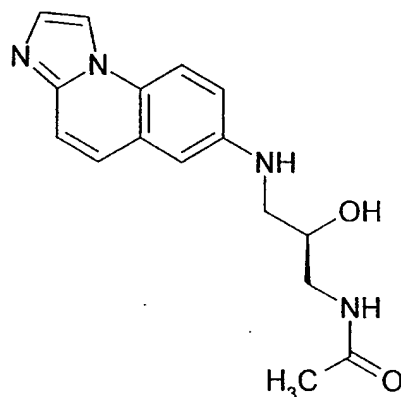
fbl. Schaum, leicht grau

5 Ausbeute: 128,6 mg (74.8% d. Th.)

Beispiel CII

N-(R)-2-Hydroxy-3-{{imidazo-[1,2-a][1,2-a]-chinolin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid

10



128,6 mg (0.7 mmol) des Amins aus Bsp. CI und 81,1 mg (0.7 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran werden in 10 ml Dichlormethan gelöst. Es werden 127 mg (2.11 mmol) Kieselgel 60 zugesetzt, und alles wird nach guter Durchmischung i.V. zur Trockne eingedampft. Nach 24 h wird alles mit 10 ml Dichlormethan eluiert und erneut mit 1 eq. Oxiran versetzt. Die Weiterreaktion auf der festen Phase (analog obiger Prozedur) wird nach 5 h abgebrochen. Das Kieselgel wird mit 20 ml Chloroform eluiert und das Eluat säulenchromatographisch getrennt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 5 bis 100 / 15.

15

20 Rf (Dichlormethan/Methanol = 10 / 2) = 0,42

fbl. Schaum

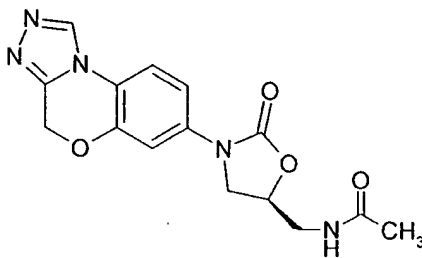
Ausbeute: 74 mg (35.3% d. Th.)

Zusätzlich werden 83 mg (64.5 %) Edukt zurückgewonnen.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

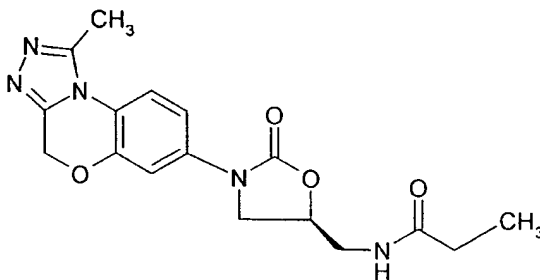
- 5 (5S)-3-(1,2,4-Triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on



- Man löst 130 mg (0,43 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXIX in 9,5 ml abs. THF, versetzt mit 100 mg Carbonyldiimidazol und erwärmt 3 h in einem 90°C warmen Ölbad. Man dampft i. V. zur Trockne ein, rührt mit Wasser aus und filtriert.
10 fbl. amorphes Produkt; Fp: >250°C (Zers.)
Ausbeute: 34 mg (24,1 % d.Th.)

Beispiel 2

- 15 (5S)-3-(1-Methyl-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-propionylamino-methyl-oxazolidin-2-on



- 20 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 wird die Titelverbindung aus 90 mg (0,27 mmol) der Verbindung aus Beispiels XLII und 70 mg (0,41 mmol) Carbonyldiimidazol in 5ml abs. THF über Nacht bei 60°C hergestellt.

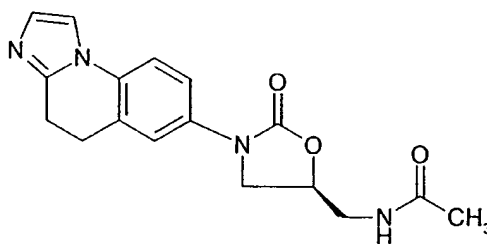
R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,64

fbf. Schaum

Ausbeute: 9 mg (9,3 % d.Th.)

5 **Beispiel 3**

(5S)-3-(4,5-Dihydro-imidazo[1,2-a]chinolin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



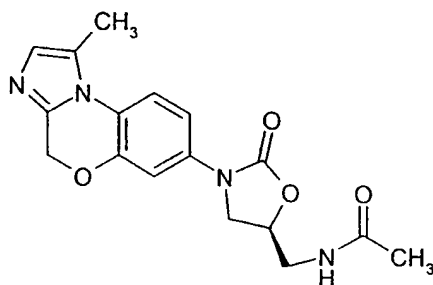
10 307 mg (0,814 mmol) der Verbindung aus Beispiel XLIII werden unter Argonatmosphäre in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, mit 298,3 mg (1,84 mmol) frischem Carbonyldiimidazol versetzt und zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit dem Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 10/1). Über Nacht wird bei Raumtemperatur nachgerührt, dann mit Dichlormethan und Kieselgur versetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Methanol = 100/5 als Laufmittel erhält man ein farbloses Festprodukt.

R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,33

Ausbeute: 206 mg (61,8 % d.Th.)

20 **Beispiel 4**

(5S)-3-(1-Methyl-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetaminomethyl-oxazolidin-2-on



40 mg (0,111 mmol) des substituierten Acetamids aus Beispiel XXIV werden analog
 der Vorschrift des Beispiels 1 in 1 m abs. THF gelöst, mit 50 mg (0,332 mmol)
 Carbonyldiimidazol versetzt und 8 h auf 40°C erwärmt. Man dampft i.V. zur
 5 Trockne ein, rührt mit wenig Wasser aus und reinigt den Rückstand
 säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol =
 100/7); $R_f = 0,2$.

gelbliches Öl

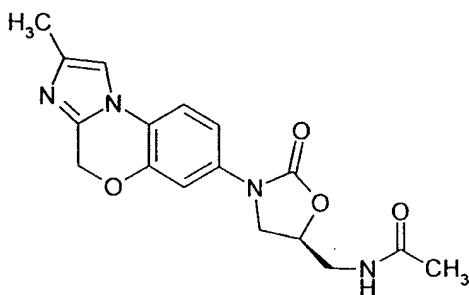
Ausbeute: 8 mg (18,5 % d.Th.)

10

Beispiel 5

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

15



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 wird die Titelverbindung aus 0,3 g
 (1,388 mol) der Verbindung aus Beispiel XI und 0,24 g 2-Aminopropionaldehyd-
 dimethylacetal und analog der Sequenz der Beispiele XII, XIII, XIV und XV herge-
 stellt.
 20

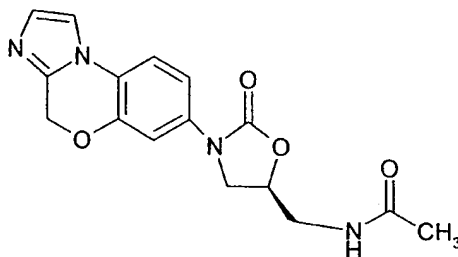
fb. Kristalle, Fp: 205°C (Zers.)

R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,5

Beispiel 6

5

(5S)-3-(4H-Imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



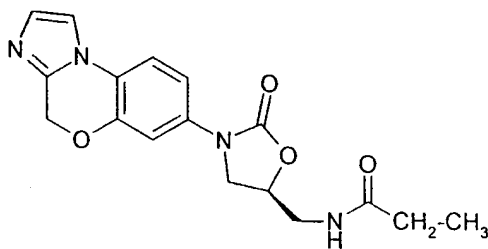
20 mg (0,063 mmol) der Verbindung aus Beispiel XV und 15 mg (0,095 mmol)
10 Carbonyldiimidazol (CDI) werden in 2 ml abs. THF gelöst und 3 h erwärmt (Ölbad, 50°C). Man versetzt noch mit einer Spatelspitze CDI und erwärmt erneut. Nach dem Erkalten fällt man das Produkt mit Wasser aus und reinigt es säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1); R_f = 0,35

fb. Kristalle, Fp.: 205°C (Zers.)

15 Ausbeute: 7 mg (33,6 % d.Th.)

Beispiel 7

20 (5S)-3-(4H-Imidazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-7-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on



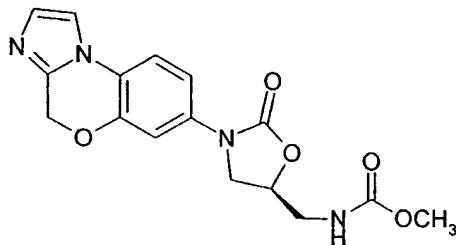
Analog der Vorschrift des Beispiels XV aus 0,2 g (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIV und 0,37 g (2 mmol) (S)-Propionylaminomethyl-oxiran und anschließendem Ringschluß mit Carbonyldiimidazol.

fbl. Kristalle, Fp.: 236°C (Zers.)

5 R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,5

Beispiel 8

10 (5S)-3-(4H-Imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-methoxycarbonylaminoethyl-oxazolidin-2-on



15 Analog der Vorschrift der Beispiels XV aus 0,29 g (1,53 mmol) der Verbindung des Beispiels XIV und 0,2 g (1,53 mmol) (S)-Methoxycarbonylaminoethyl-oxiran und anschließendem Ringschluß mit Carbonyldiimidazol.

fbl. Kristalle, Fp.: 223°C (Zers.)

R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,6

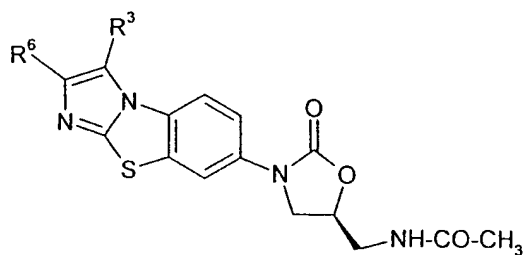
20 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Imidazobenzthiazole (Beispiele 9 - 15)

1 mmol (5S)-3-(2-Aminobenzthiazol-6-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on (vgl. EP 738 726) in 6 ml Ethanol wird mit 1,5 mmol des entsprechenden Chlor- oder
25 Brom-ketons bzw. -aldehyds (R^6 -CO-CHR³ Cl/Br) versetzt und über Nacht unter

Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft und das Produkt durch präparative Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Methanol = 20/1) gereinigt.

Tabelle 1:

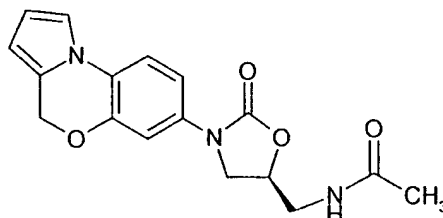
5



Bsp.-Nr.	R ⁶	R ³	Ausbeute	R _f (CH ₂ Cl ₂ / MeOH = 10/1)	MS
9	H	H	16	0,38	331 (DCI/NH ₃) M+H
10	C ₆ H ₅	H	8	0,5	407 (DCI/NH ₃) M+H
11	CO ₂ C ₂ H ₅	H	18	0,4	403, 425 (ESI) M+H
12	CH ₃	H	7	0,4	345 (ESI) M+H
13	CF ₃	H	8	0,65	399 (DCI/NH ₃) M+H
14	CH ₃	CH ₃	11	0,5	359 (DCI/NH ₃) M+H
15	CF ₃	CH ₃	16	0,59	413 (DCI/NH ₃) M+H

Beispiel 16

(5S)-3-(4H-Pyrrolo[2.1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on



5

Die Herstellung erfolgt analog Herstellungsbeispiel 1 aus 10 mg (0,04 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII und 10 mg (0,06 mmol) Carbonyldiimidazol in 0,5 ml abs. THF 6 h bei 40°C. Man engt i. V. ein, nimmt mit wenig Essigester auf, fällt das Produkt mit Wasser aus und filtriert den Niederschlag. Nach dem Trocknen erhält man einen amorphen, farblosen Rückstand.

10

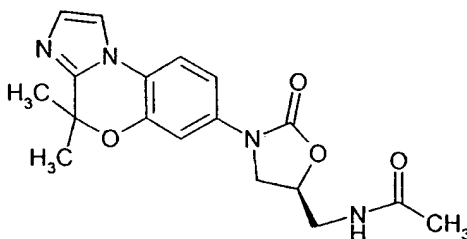
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,5

Ausbeute: 8 mg (73,7 % d. Th.)

15

Beispiel 17

(5S)-3-(2,2-Dimethyl-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on



20

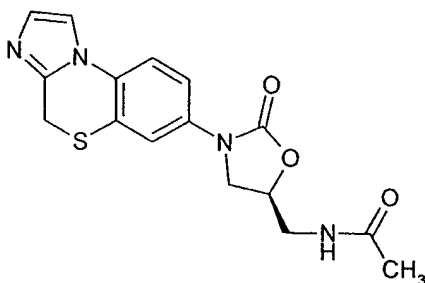
Die Herstellung erfolgt analog dem obigen Beispiel 1 aus 120 mg (0,363 mmol) der Verbindung aus Beispiel XX und 90 mg (0,545 mmol) CDI in 5 ml THF über Nacht bei 50°C.

fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,41

Ausbeute: 86 mg (98,8 %-ig) \cong 65,7 % d. Th.

Beispiel 18

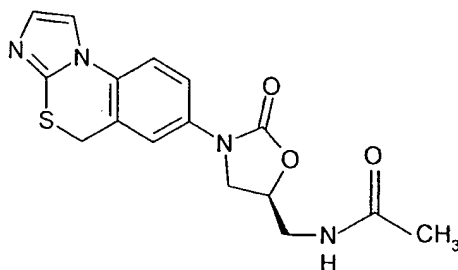
- 5 (5S)-3-(4H-Imidazo[2.1-c][1.4]-benzthiazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



- 10 10 mg (0,031 mmol) des substituierten Acetamids aus Beispiel XXXI werden in 2ml abs. THF gelöst, mit 10,19 mg (0,063 mmol) CDI versetzt und zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Methanol = 10/1 als Laufmittel). Nach 3 h wird nur eine geringe Umsetzung festgestellt. Man versetzt mit weiteren 10,19 mg (0,063 mmol) CDI, dampft i. V. das Lösungsmittel ab, löst alles in 2 ml Dioxan und erhitzt über Nacht zum Sieden. Es läßt sich kein Edukt mehr nachweisen. Man engt i. V. zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 15 Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5).
fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,32
Ausbeute: 7,2 mg (66,5 % d. Th.)

Beispiel 19

(5S)-3-(5H-Imidazo[1,2-a][3.1]-benzthiazin-7-yl)-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



5

43 mg (0,14 mmol) des substituierten Acetamids aus Beispiel LX werden in 5 ml abs. THF und einigen Tropfen abs. DMF gelöst, mit 33 mg (0,2 mmol) CDI versetzt und 1 h zum Sieden erhitzt. Es findet kaum eine Umsetzung statt. Man dampft i.V. das THF ab, nimmt mit 2ml DMF auf und erhitzt 2,5 h auf 100°C. Man versetzt mit

10 Wasser, extrahiert mit Essigester und dampft i.V. ein. Der Rückstand wird mittels Dünnschichtplatte an Kieselgel getrennt; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/3, $R_f = 0,72$.

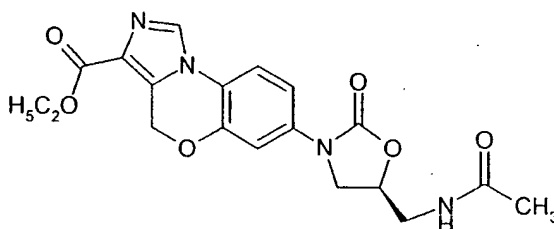
fb. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,52

Ausbeute: 17,3 mg (37,2 % d. Th.)

15

Beispiel 20

(5S)-3-(3-Ethoxycarbonyl-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



20

6,2 mg (16,56 μ M) des substituierten Acetamids aus Beispiel XLVI werden in 0,2 ml abs. DMF gelöst, auf 100°C aufgeheizt und mit 4,03 mg (24,84 μ M) CDI in 0,2 ml

DMF versetzt und auf 100°C gehalten. Nach 3 h versetzt man noch mit weiteren 4,03 mg CDI und erhitzt weitere 2 h auf 100°C. Nach dem Eindampfen i. V. trennt man den Rückstand auf einer Dickschichtplatte, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,44.

5 Ausbeute: 18 mg (27,1 % d. Th.)

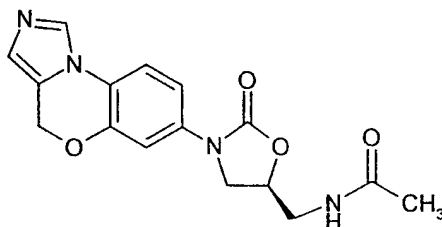
MS (ESI) = 401 (M + H); 423 (M + Na)

Zusätzlich werden 3 mg (48,4 %) Edukt zurückgewonnen.

Beispiel 21

10

(5S)-3-(4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on



15 10,8 mg (35,7 µmol) des substituierten Acetamids aus Beispiel L und 8,7 mg (53,6 µmol) CDI werden in 0,3 ml abs. DMF gelöst und 1 h bei 100°C gerührt. Dann gibt man weitere 5 mg (30,8 µmol) CDI zu und erhitzt 1 h bei 100°C. Man engt alles i. V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand auf einer Dickschichtplatte; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1; Eluens: Methanol.

20 fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,32

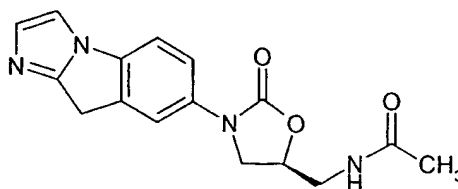
Ausbeute: 4,2 mg (35,8 % d. Th.) und 4,4, mg (40,7 %) Edukt

MS (DCI) = 329 (M + H)

Beispiel 22

25

(5S)-3-(Imidazo[1.2-a]indol-7-yl)-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



60 mg (0,21 mmol) des substituierten Acetamids aus Beispiel LVII werden in 6 ml
 abs. THF gelöst, mit 41 mg (0,25 mmol) CDI versetzt und auf 70°C erhitzt. Nach 1 h
 5 gibt man erneut 16 mg (0,1 mmol) CDI zu und läßt weitere 2 h bei 70°C reagieren.
 Man dampft alles zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in wenig Dichlor-
 methan/Methanol = 4/1 auf und trennt das Gemisch auf einer Dickschichtplatte
 (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 4/1; $R_f = 0,65$).

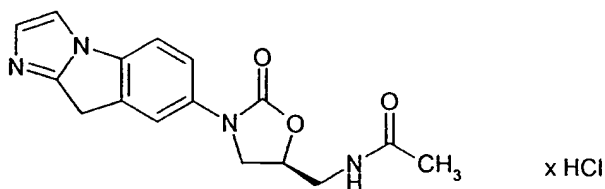
fb. Schaum

10 Ausbeute: 21 mg (32,1 % d. Th.)

MS (DCI) = 313 (M + H)

Beispiel 23

15 (5S)-3-(Imidazo[1.2-a]indol-7-yl)-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on-
 hydrochlorid



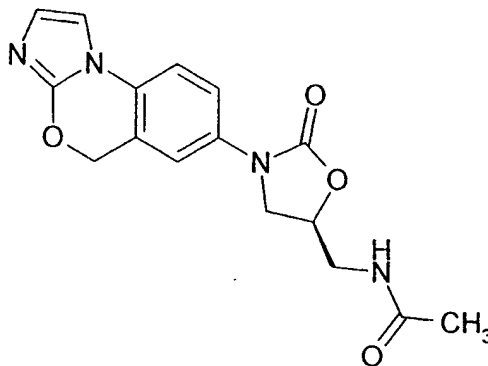
21 mg (67,2 μ mol) der Verbindung aus Beispiel 22 werden in wenig Methanol
 20 gelöst, mit Diethylether/Chlorwasserstoff versetzt und i. V. zur Trockne eingedampft.
 Der Rückstand wird mit Diethylether ausgerührt und der Niederschlag filtriert.

fb. Produkt

Ausbeute: 8 mg (31,1 % d. Th.)

Beispiel 24

(5S)-3-(4H-Imidazo-[1,2-a][3,1]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



5

18,5 mg (61.2 μmol) der Verbindung LXX werden in 200 μl DMF gelöst, auf 80°C erwärmt und mit 14,9 mg (91.8 μmol) CDI in 100 μl DMF versetzt. Man läßt alles bei 80°C reagieren. Nach 1,5 h versetzt man mit weiteren 7,4 mg (45.6 μmol) CDI und erwärmt 4 h auf 100°C. Man engt alles i.V. auf ein kleines Volumen ein und reinigt den Rest mittels Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, Eluens: Methanol.

10

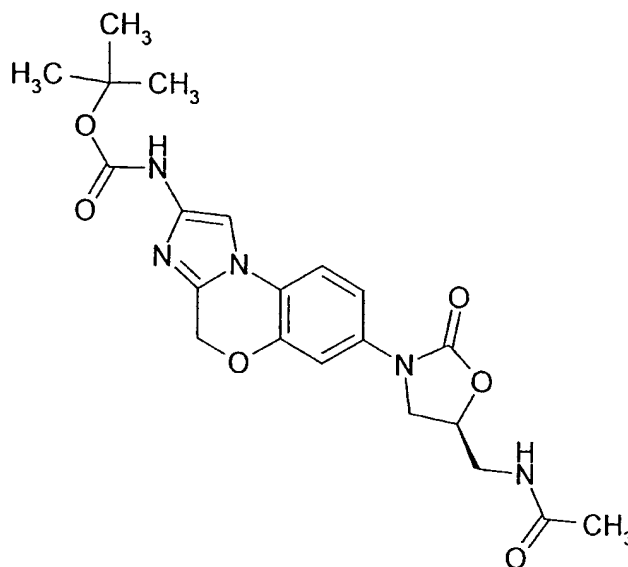
fbl. Schaum, Rf (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,44

Ausbeute: 9,1 mg (45.3% d. Th.)

15

Beispiel 25

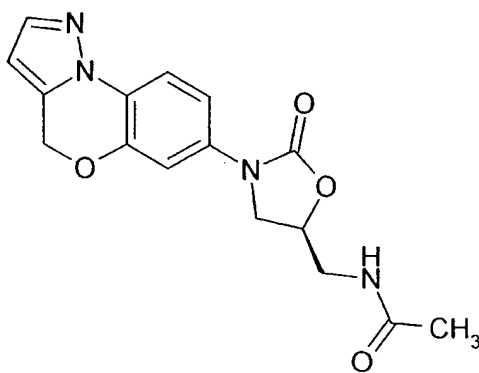
(5S)-3-(2-Tert.butylloxycarbonylamino-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



- 10 mg (24 μmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIII werden in 0,5 ml abs. THF gelöst, mit 6 mg (35.9 μmol) CDI versetzt und über Nacht zum Sieden erhitzt. Die
 5 Reinigung erfolgt mittels einer Dickschichtplatte; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/2, Eluens: Methanol
 fbl. Festprodukt
 Ausbeute: 1,9 mg (17.9 % d. Th.)

10 **Beispiel 26**

(5S)-3-(4H-Pyrazolo-[1,5-d][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on



20 mg (66.15 μmol) der Verbindung aus Bsp. LXXVII, gelöst in 0,4 ml abs. Dioxan, werden mit 16,09 mg (99.2 μmol) CDI versetzt und 3 h bei 90°C unter Argonatmosphäre gerührt. Man versetzt mit weiteren 8 mg (49 μmol) CDI und erhitzt noch 1,5 h auf 90°C. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser, dampft i.V. das Dioxan weitgehend ab und eluiert ausgiebig mit Essigester. Die vereinigten Essigesterphasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und mittels Dickschichtchromatographie gereinigt; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, Eluens: Methanol.

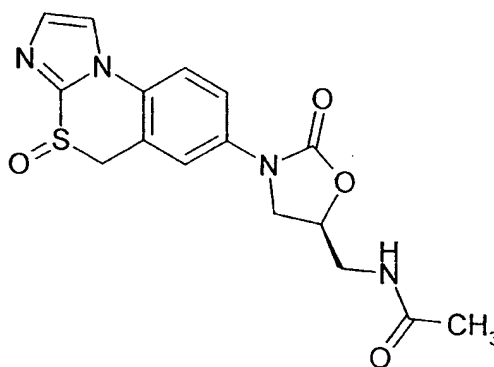
Man erhält einen farblosen Schaum.

10 Rf (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,49

Ausbeute: 14,8 mg (68.1% d. Th.)

Beispiel 27

15 (5S)-3-(5H-Imidazo-[1,2-a][3,1]-benzthiazinoxid-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



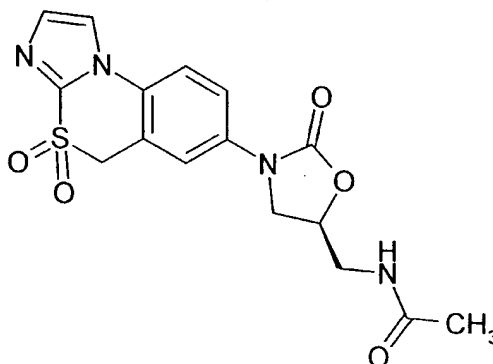
5 mg (0.015 mmol) der Verbindung aus Bsp. 19 werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 3,5 mg (0.01 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure versetzt und 2 h bei RT gerührt. Man schüttelt mit verdünnter Sodalösung aus, trocknet mit Magnesiumsulfat und reinigt mittels Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, Rf = 0,23, Eluens: Methanol.

fb. Schaum

Ausbeute: 1,8 mg (34.4% d. Th.)

Beispiel 28

- 5 (5S)-3-(5H-Imidazo-[1,2-a][3,1]-benzthiazindioxid-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



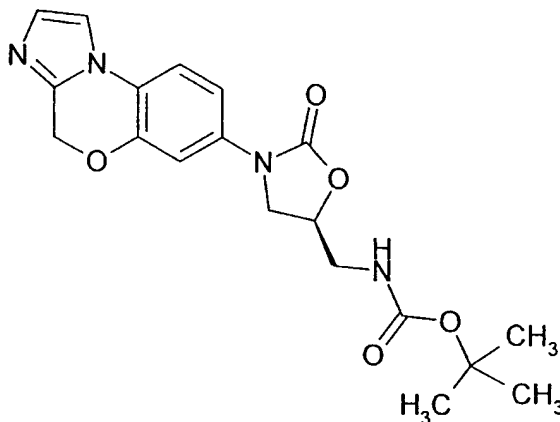
- 10 20 mg (58 μ mol) der Verbindung aus Bsp. 19 werden in 4 ml Dichlormethan gelöst, mit 33 mg (0.13 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Man wäscht mit verdünnter Sodalösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und reinigt mittels Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, R_f = 0,48, Eluens: Methanol.

fb. Schaum

- 15 Ausbeute: 9,6 mg (43.9% d. Th.)

Beispiel 29

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-tert.butylloxycarbonylamino-
methyl-oxazolidin-2-on



5

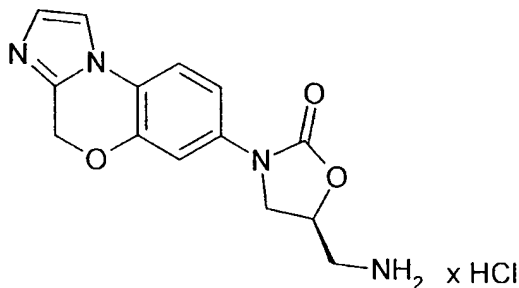
Hergestellt analog Bsp. 8 aus 0,3 g (0.83 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXVIII
und 0,2 g (1.25 mmol) CDI.

fb. Schaum

- 10 Rf (Dichlormethan/Methanol = 100/5) = 0,4
Ausbeute: 310 mg (80.4% d. Th.)

Beispiel 30

- 15 (5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on-
hydrochlorid



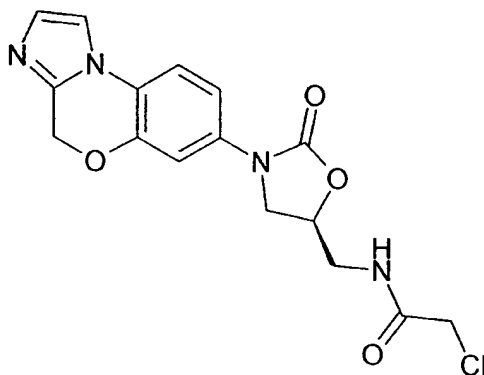
0,31 g (0.8 mmol) der Verbindung aus Bsp. 29 werden 2 h bei RT mit 2 ml 4 N Dioxan x HCl-Lösung gerührt. Der ausgefallene, farblose Niederschlag wird filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und im Exsikkator über P_4O_{10} getrocknet.

ubl. Kristalle, Fp: > 200°C (Zers.)

5 Ausbeute: 0,25 g (92.2% d. Th.)

Beispiel 31

10 (5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-chloracetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



15 50 mg (0.175 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 21,7 mg (15,3 μ l; 0.19 mmol) Chloracetylchlorid versetzt und auf 0°C abgekühlt. Hierzu gibt man unter Rühren tropfenweise 38,9 mg (53,3 μ l; 0.38 mmol) Triethylamin. Anschließend läßt man die Temperatur auf RT ansteigen, wäscht mit verdünnter Sodalösung und extrahiert mit Dichlormethan. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat dampft man i.V. zur Trockne ein, rührt mit Diethylether aus, filtriert und trocknet im Hochvakuum.

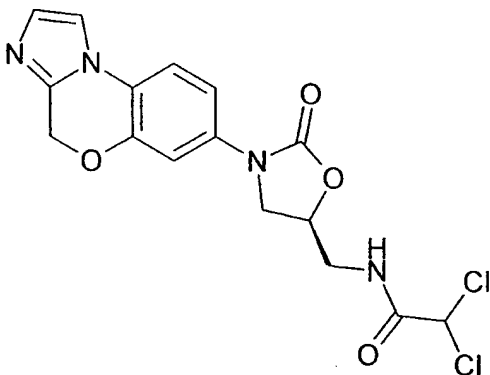
20 Rf (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,4

ubl. Festprodukt

Ausbeute: 33 mg (52.1% d. Th.)

Beispiel 32

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-dichloroacetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



5

50 mg (0.155 μ mol) der Verbindung aus Bsp. 30 werden mit 1 ml Dichlormethan und 34,5 mg (47,2 μ l; 0.34 mmol) Triethylamin versetzt. Man kühlt auf 0°C ab und versetzt tropfenweise mit 25,1 mg (17,7 μ l; 0.15 mmol) Dichloroacetylchlorid. Nach Ansteigen der Temperatur auf RT wäscht man mit verdünnter Sodalösung und extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet mit Magnesiumsulfat, dampft i.V. zur Trockne ein, rührt mit Diethylether aus, filtriert und trocknet im Hochvakuum.

10

Rf (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,48

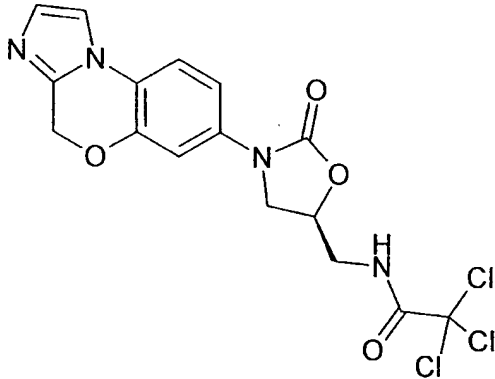
fb. Festprodukt

15

Ausbeute: 20 mg (32.5% d. Th.)

Beispiel 33

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-trichloroacetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



5

50 mg (0.155 mmol) der Verbindung aus Bsp. 30 werden mit 2 ml Dichlormethan und 34,5 mg (47,2 μ l; 0.34 mmol) Triethylamin versetzt. Man kühlt auf 0°C ab und versetzt tropfenweise mit 31 mg (17,7 μ l; 0.17 mmol) Trichloroacetylchlorid und läßt über Nacht rühren. Nachdem die Temperatur auf RT angestiegen ist, wäscht man mit verdünnter Sodalösung und extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet mit Magnesiumsulfat, engt das Filtrat auf ein kleines Volumen ein und trennt den Rest mittels Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, Eluens: Dichlormethan/Methanol = 7/3

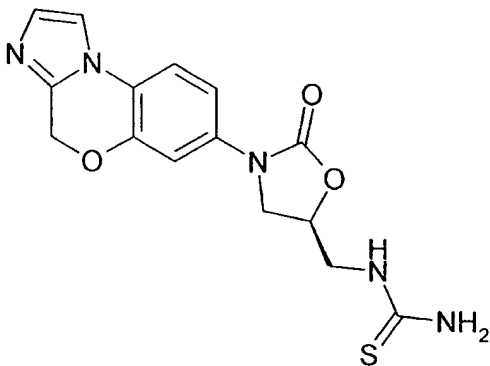
15 R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,51

fbl. Festprodukt

Ausbeute: 5,8 mg (8.7% d. Th.)

Beispiel 34

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-thiocarbamoylaminoethyl-oxazolidin-2-on



5

2 g (7 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX werden in 30 ml Chloroform gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit 30 ml Wasser, 2,1 g (21 mmol) Calciumcarbonat und 0,83 ml (1,24 g; 10,48 mmol) Thiophosgen versetzt. Man läßt über Nacht bei RT stark rühren. Dann trennt man die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase noch dreimal mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden i.V. etwas eingeengt und mit 10 ml einer 2 N methanolischen Ammoniaklösung in 20 ml Methanol versetzt. Nach Reaktion über Nacht wird alles i.V. zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch getrennt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, Rf = 0,41.

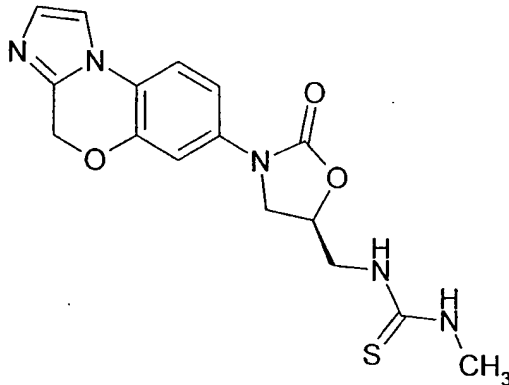
15

fbl. Festprodukt

Ausbeute: 0,7 g (29,0% d. Th.)

Beispiel 35

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-methylthiocarbamoyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



5

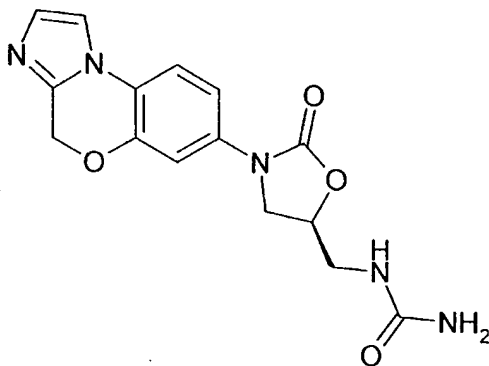
Hergestellt analog Bsp. 34 aus 0,3 g (1.05 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX, 186,3 mg (123,6 µl; 1.57 mmol) Thiophosgen, 314,6 mg (3.14 mmol) Calciumcarbonat und 15 ml einer methanolischen Methylamin-Lösung; Säulenchromatographische
10 Trennung mit Kieselgel 60 und dem Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3, Rf = 0,5.

fbl. Festprodukt

Ausbeute: 135 mg (35.8% d. Th.)

Beispiel 36

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-carbamoylaminoethyl-oxazolidin-2-on



5

20 mg (0.07 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX werden in 0,5 ml Wasser vorgelegt, mit 10 mg (0.07 mmol) Kaliumcyanat und 0,07 ml 1 N Salzsäure versetzt und 2 h in einem auf 100°C erhitzten Ölbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der farblose Niederschlag filtriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

10

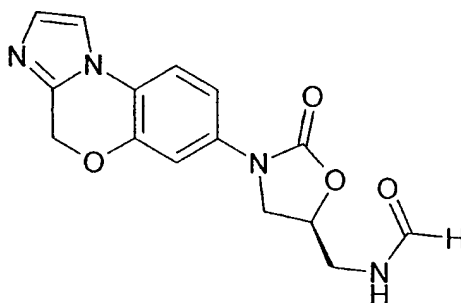
tbl. Kristalle, Fp: 246°C (Zers.)

Ausbeute: 18 mg (77.9% d. Th.)

15

Beispiel 37

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-formylaminoethyl-oxazolidin-2-on



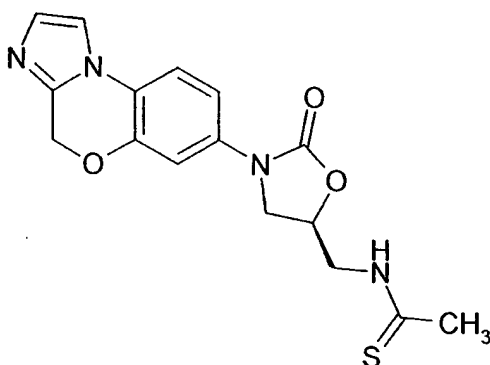
20 mg (0.07 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX und 0,5 ml (0,46 g; 6.15 mmol) Ameisensäureethylester werden über Nacht in einem 40°C warmen Ölbad zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen erfolgt eine dünnschichtchromatographische Trennung; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 4/1, Rf = 0,15.

5 fbl. Schaum

Ausbeute: 10 mg (37.7% d. Th.)

Beispiel 38

10 (5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-thioacetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



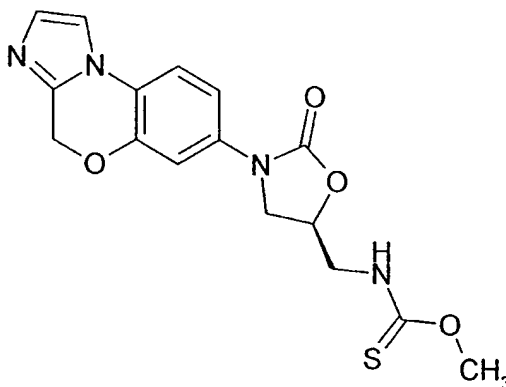
15 20 mg (0.07 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX und 50 mg (0.4 mmol) Dithioessigsäureethylester in 0,05 ml Dioxan werden 2 h in einem 60°C heißen Ölbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird alles dünnschichtchromatographisch gereinigt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1. Man erhält einen fbl. Schaum.

Rf (Dichlormethan/Methanol = 4/1) = 0,6

20 Ausbeute: 8 mg (24.8% d. Th.)

Beispiel 39

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-methoxythiocarbonylamino-
methyl-oxazolidin-2-on



5

50 mg (0.15 mmol) des Amin-Hydrochlorids aus Bsp. 30 werden unter Argonatmosphäre in 1 ml abs. THF aufgeschlämmt und mit 37,7 mg (1,5 ml; 0.34 mmol) Hünig-Base versetzt. Man gibt unter Rühren 18,8 mg (0.17 mmol) Chlorthiocarbonsäure-O-methylester hinzu und läßt über Nacht reagieren. Nach weiterer Zugabe eines halben Äquivalents des Chlorthiocarbonsäure-O-methylesters und Weiterrühren über 12 h wird alles i.V. zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch gereinigt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/2. Man erhält ein amorphes, blaßgelbes Festprodukt.

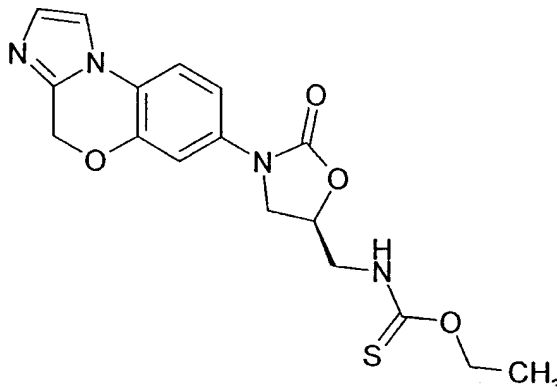
15 R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/5) = 0,31

Fp: 161°C

Ausbeute: 25,4 mg (45.5% d. Th.)

Beispiel 40

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-ethoxythiocarbonylaminoethyl-oxazolidin-2-on



5

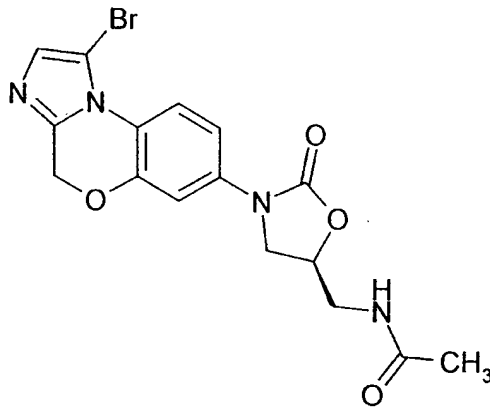
20 mg (62 μ mol) des Amin-Hydrochlorids aus Bsp. 30 werden in 1 ml Methanol aufgeschlämmt, mit 0,12 ml (0.124 mmol) 1 N Natronlauge und 9,78 mg (65.1 μ mol) Dimethylthiolothionocarbonat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Es wird alles zur Trockne eingeengt und auf Kieselgelplatten aufgetrennt; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, R_f = 0,55. Man erhält ein blaßgelbes, amorphes Festprodukt.

10

Ausbeute: 4,6 mg (19.8% d. Th.)

Beispiel 41

(5S)-3-(1-Brom-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on

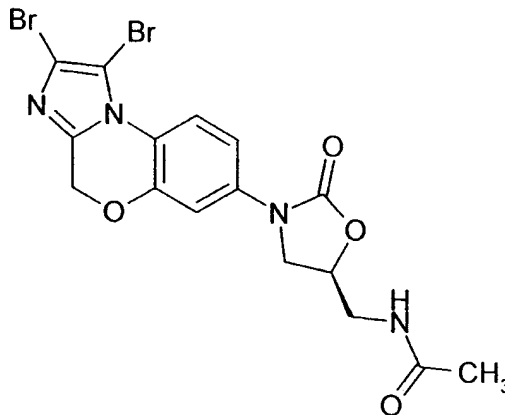


5

Beispiel 42

(5S)-3-(1,2-Dibrom-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on

10



15

50 mg (0.152 mmol) der Verbindung aus Bsp. 6 und 20 mg Brom in 5 ml Dichlormethan werden 3 Tage bei RT gerührt. Nach dem Einengen i.V. zur Trockne erfolgt eine säulenchromatographische Trennung; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlor-

methan/Methanol = 100/7. Es werden zwei farblose Produkte gewonnen, mono- und dibromiertes Edukt, Beispiel 41 und Beispiel 42.

Beispiel 41: Rf (Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,5

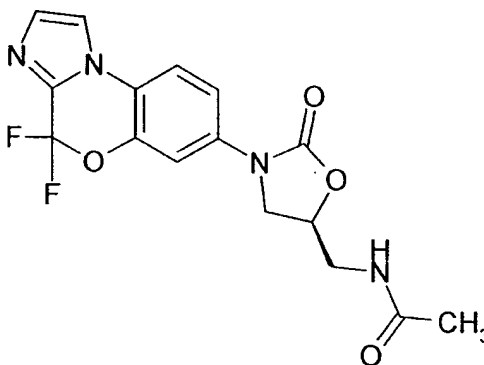
Ausbeute: 5 mg (7.0% d. Th.)

5 Beispiel 42: Rf ((Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,6

Ausbeute: 10 mg (13.1% d. Th.)

Beispiel 43

10 (5S)-3-(4,4-Difluor-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



15 a) Unter Argonatmosphäre werden 35 mg (96 µmol) der Verbindung aus Bsp. LXXXV in 1 ml THF gelöst, mit 23,4 mg (0.144 mmol) CDI versetzt und 3 h bei 50°C gerührt. Anschließend gibt man noch einmal 23,4 mg CDI zu und rührt über Nacht bei 50°C. Dann dampft man i.V. zur Trockne ein und trennt den Rest säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7, Rf = 0,4.

20 fbl. Festprodukt

Ausbeute: 4 mg (11.4% d. Th.)

b) 50 mg (0.155 mmol) des Amins aus Bsp.LXXXIX werden in 1 ml DMF gelöst, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 0.03 ml (25 mg; 0.25 mmol) Triethylamin

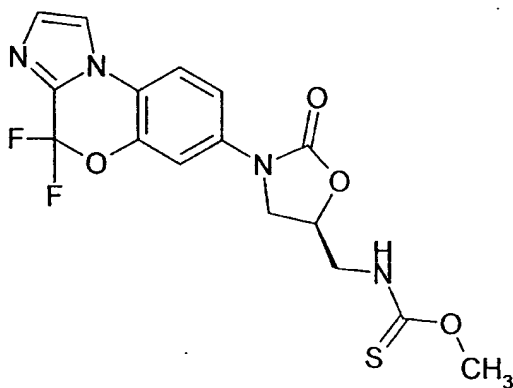
und 0.02 ml (22,2 mg; 0.22 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Man läßt 1 h bei RT nachrühren, dampft i.V. zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (s.o.).

Ausbeute: 18 mg (31.8% d. Th.)

5

Beispiel 44

(5S)-3-(4,4-Difluor-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-methoxythiocarbonylaminomethyl-oxazolidin-2-on



10

50 mg (0.155 mmol) des Amins aus Bsp. LXXXIX werden in 2 ml Methanol gelöst, mit 0,07 ml Hünig-Base und 37,9 mg (0.31 mmol) Dimethylthiothionocarbonat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Man dampft alles i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1, R_f = 0,57

15

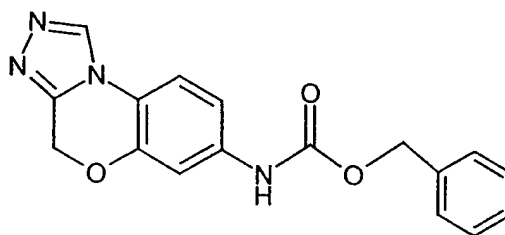
fb. Festprodukt

Ausbeute: 15 mg (24.4% d. Th.)

20

Beispiel 45

7-Benzoyloxycarbonylamino-4H-1,2,4-triazolo-[3,4-c][1,4]-benzoxazin



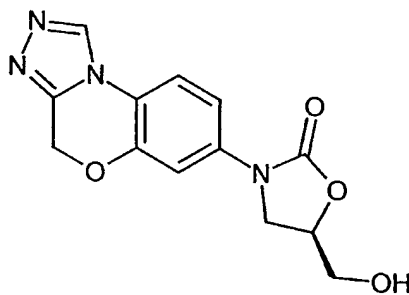
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel LXXXVI aus 0,28 g (1,49 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXVIII, 0,3 g (1,785 mmol) Chlorameisensäurebenzylester und
 5 3 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung in 2,1 ml Dioxan;
 fbl. Festprodukt

R_f (Dichlormethan / Methanol = 9 / 1) = 0,7

Ausbeute: 0,4 g (83,3 % d. Th.)

10 **Beispiel 46**

(5S)-3-(4H-1,2,4-Triazolo-[3,4-c][1,4]-benzoxazin-5-yl)-5-hydromethyl-oxazolidin-2-on



15

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel LXXXVII aus 0,4 g (1,235 mmol) der obigen Verbindung (Beispiel 45), 0,35 g (4 mmol) tert.-Amylalkohol, 0,17 g (2,655 mmol) einer 2,5 molaren Butyllithium-Lösung in n-Hexan, 0,22 g (1,543 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat und 0,24 g (4,076 mmol) Essigsäure in 1,9 ml Dimethylacetamid;

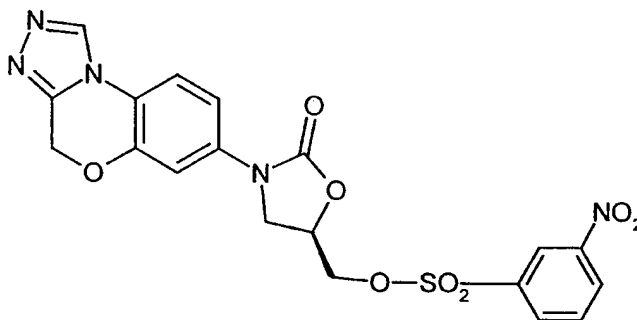
20 fbl. Festprodukt

R_f (Dichlormethan / Methanol = 9 / 1) = 0,6

Ausbeute: 70 mg (19,7 % d. Th.)

Beispiel 47

(5S)-3-(4H-1,2,4-Triazolo-[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-(3-nitrophenylsulfonyl)-oxymethyl-oxazolidin-2-on



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel LXXXVIII aus 85 mg (0,295 mmol) der obigen Verbindung (Beispiel 46), 59,7 mg, (0,59 mmol) Triethylamin und 98 mg (0,442 mmol) 3-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid in 2 ml Dichlormethan;

fbl. Festprodukt (roh)

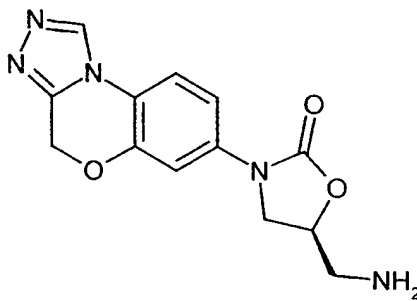
R_f (Dichlormethan / Methanol = 10 / 7) = 0,4

Ausbeute: 75 mg (53,7 % d. Th.)

15

Beispiel 48

(5S)-3-(4H-1,2,4-Triazolo-[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



20

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel LXXXIX aus 75 mg (0,158 mmol) der obigen Verbindung (Beispiel 47) und 1,2 ml gesättigter Ammoniaklösung im wenig Isopropanol;

5 fbl. Festprodukt (roh)

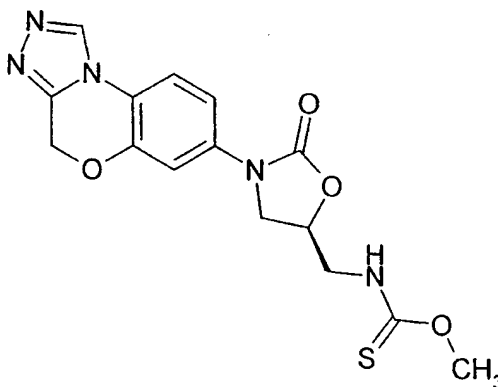
4-(Dichlormethan/Methanol = 4 / 1) = 0,47

Ausbeute: ~ quantitativ

Beispiel 49

10

(5S)-3-(4H-1,2,4-Triazolo-[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-methoxythiocarbonylaminomethyl-oxazolidin-2-on



15

Hergestellt analog Bsp. 44 aus 40 mg (0.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel 48, 0,06 ml (0,04 g; 0.35 mmol) Hünig-Base und 30 mg (0.28 mmol) Dimethylthiothionocarbonat.

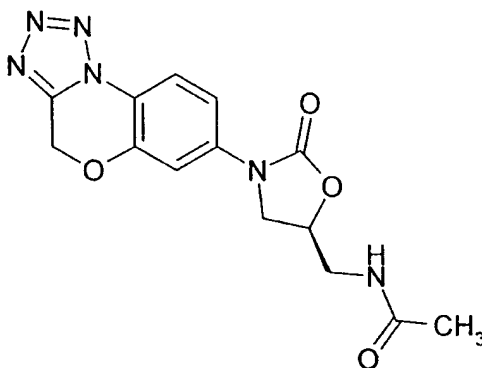
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,55

20 blaßgelbes Festprodukt

Ausbeute: 10 mg (19.9% d. Th.)

Beispiel 50

(5S)-3-(4H-Tetrazolo-[5,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on



5

Hergestellt analog Bsp. 43 b aus 10 mg (35 μ mol) des Amins aus Bsp. XCIII, 5 mg (50 μ mol) Essigsäureanhydrid und 0,01 ml (5,6 mg; 56 μ mol) Triethylamin.

Rf (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,24

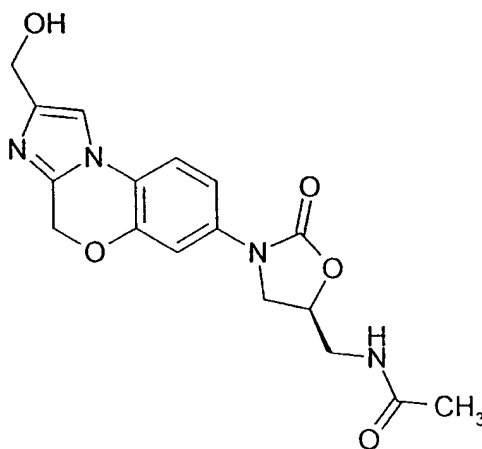
fb. Festprodukt

10 Ausbeute: 2,8 mg (24.4% d. Th.)

Beispiel 51

(5S)-3-(2-Hydroxymethyl-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on

15



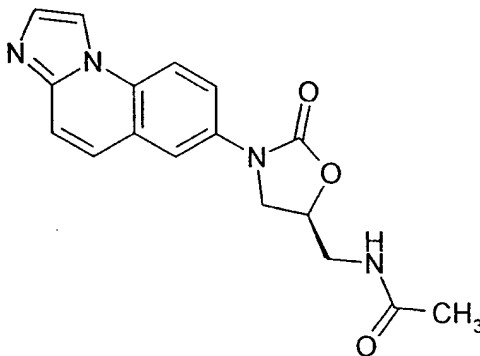
56 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Bsp. IC werden unter Argonatmosphäre in 9 ml abs. THF aufgenommen, auf 0°C abgekühlt und mit 113,1 µl einer 1,1 molaren Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in abs. THF (0.12 mmol) versetzt. Nach 3 h Rühren bei 0°C gibt man 3 ml einer 10%-igen Zitronensäure zu und trennt alles
5 mittels Säulenchromatographie; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, Rf = 0,48.

fbl., amorphe Substanz, Fp: > 300°C (Zers.)

Ausbeute: 26,2 mg (61.7% d. Th.)

10 Beispiel 52

(5S)-3-(Imidazo-[1,2-a]-chinolin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



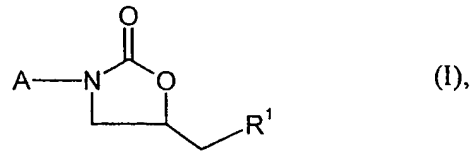
15 Unter Argonatmosphäre werden 70 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Bsp. CII in 2 ml abs. Dichlormethan vorgelegt, mit 38,2 mg (0.23 mmol) CDI versetzt und zum Sieden erhitzt. Sobald die Reaktionslösung klar ist, versetzt man erneut mit 38,2 mg CDI und erwärmt weitere 5 h zum Sieden. Nach dem Erkalten nimmt man in 10 ml
20 Dichlormethan auf, schüttelt zweimal mit Wasser aus, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat, engt i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1. Rf (Dichlormethan/Methanol = 10/2) = 0,29

beiges, amorphes Produkt, Fp: 208°C

Ausbeute: 55,8 mg (71.4% d. Th.)

Patentansprüche

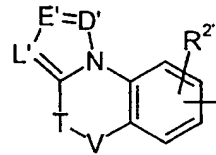
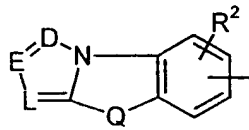
1. Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen der allgemeinen Formel (I)



5

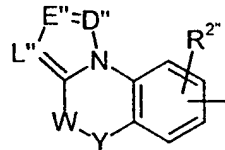
in welcher

A für Reste der Formeln



10

oder



steht,

worin

R², R^{2'} und R^{2''} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Halogen bedeuten,

15

D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR³ bedeuten,

20

worin

R³ Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlen-

stoffatomen oder einen Rest der Formel $-NR^4R^5$ bedeutet,

worin

5

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,

10

E, E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^6 bedeuten,

15

worin

R^6 Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano oder Halogen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder

20

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 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl substituiert sind, oder

25

30

R⁶ Reste der Formeln O-R⁷, -CO-R⁸ oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,

worin

5

R⁷ Wasserstoff, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl 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,

10

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 aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

15

20

oder

R⁸ eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹² bedeutet,

worin

25

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,

30

5 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

10 R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

15 M ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

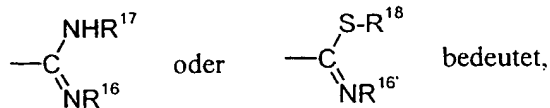
20 R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben,

oder

R⁹ Wasserstoff bedeutet

25 und

R¹⁰ einen Rest der Formel



worin

30

5 R^{16} und $R^{16'}$ gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoff-
atomen oder Benzyl bedeuten,

10 R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder
Benzyl bedeuten,

L , L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder
einen Rest der Formel CR^{19} bedeuten,

15 worin

20 R^{19} 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 $-OR^{20}$ sub-
stituiert ist,

worin

25 R^{20} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Al-
kyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6
bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

oder

30

R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,

worin

5

R²¹ Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

15

R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,

oder

20

R²³ Wasserstoff bedeutet

und

25

R²⁴ Cyano oder einen Rest der Formel -CO-NR²⁵R²⁶ oder -CS-NR²⁷R²⁸ bedeutet,

worin

30

R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben,

oder

5 R²³ und R²⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen
5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Hetero-cyclus
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,

worin

15 R²⁹ und R³⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder
Halogen bedeuten,

T einen Rest der Formel CR³¹R³² bedeutet,

20 worin

R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Al-
kyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoff-
25 atomen oder Benzyloxy bedeuten,

oder

R³¹ und R³² gemeinsam Reste der Formeln =O, =S,

30 $\begin{array}{c} \text{R}^{33} \\ \diagup \\ =\text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{34} \end{array}$ oder =N-R³⁵ bilden;

worin

5 R³³ und R³⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

oder

10 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,

25 W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder Reste der Formeln C=O, C=S, SO, SO₂, NR³⁶ oder CR³⁷R³⁸ bedeutet,

worin

30 R³⁶ die oben angegebene Bedeutung von R³⁵ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

5

oder

R³⁷ Wasserstoff bedeutet

10

und

R³⁸ einen Rest der Formel -OR³⁹ bedeutet,

15

worin

R³⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

20

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,

oder

30

R⁴⁰ Wasserstoff bedeutet

und

R⁴¹ Hydroxy, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

oder

W und Y gemeinsam für die Gruppe -CH=CH- stehen,

10 R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR⁴², -O-SO₂-R⁴³ oder -NR⁴⁴R⁴⁵ steht,

worin

15 R⁴² Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁴³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl bedeutet,

20

R⁴⁴ und R⁴⁵ Wasserstoff bedeuten,

oder

25 R⁴⁴ Wasserstoff bedeutet,

und

R⁴⁵ einen Rest der Formel

30

$\text{—}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{—R}^{46}$ oder $\text{—P(O)(OR}^{47}\text{)(OR}^{48}\text{)}$ bedeutet,

worin

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

5

R⁴⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alk-
oxy 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

15

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis
6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Hetero-
cylcus mit bis zu 3 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 Koh-
lenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch
Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Halogen oder gerad-
kettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyl
mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch
einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocylcus aus der Reihe S,
N und/ oder O substituiert ist,

25

30

oder

R^{46} einen Rest der Formel $-NR^{49}R^{50}$ bedeutet,

worin

5 R^{49} und R^{50} 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,

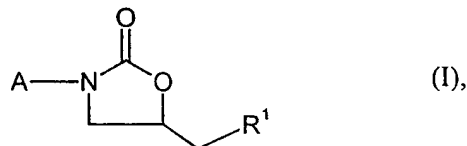
10

R^{47} und R^{48} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

und deren Salze und N-Oxide.

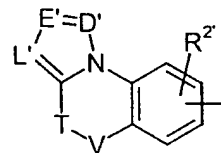
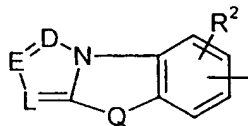
2. Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen der allgemeinen Formel (I)

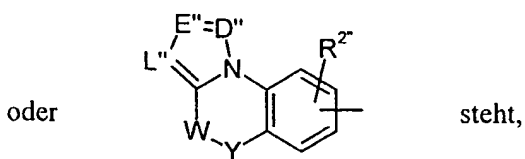


20

in welcher

A für Reste der Formeln





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
10
15
20
25
30
- R^6 Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano oder Halogen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit 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 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl substituiert sind, oder
- R^6 Reste der Formeln $O-R^7$, $-CO-R^8$ oder $-NR^9R^{10}$ bedeutet,
- worin
- R^7 Wasserstoff, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl 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,
- R^8 Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyc-

lus mit bis zu 3 Heteroatomen 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,

20

worin

25

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

30

M ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben,

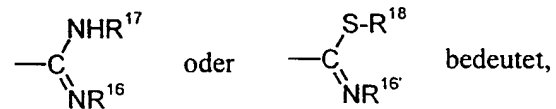
5 oder

R⁹ Wasserstoff bedeutet

und

10

R¹⁰ einen Rest der Formel



worin

15

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,

20

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

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, Halogen
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch
Phenyl oder durch einen Rest der Formel -OR²⁰ sub-
stituiert ist,
- worin
- 10 R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Al-
kyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6
bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
- oder
- 15 R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ be-
deutet,
- worin
- 20 R²¹ Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffato-
men, Benzyl oder geradkettiges oder verzweig-
tes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen bedeutet,
- 25 R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und
mit dieser gleich oder verschieden ist,
- 30 R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und
R⁵ haben und mit diesen gleich oder verschieden
sind,

oder

R²³ Wasserstoff bedeutet

5

und

R²⁴ Cyano oder einen Rest der Formel -CO-NR²⁵R²⁶
oder -CS-NR²⁷R²⁸ bedeutet,

10

worin

R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden
sind und die oben angegebene Bedeu-
tung von R⁴ und R⁵ haben,

15

oder

R²³ und R²⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen
5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Hetero-cyclus
bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus
der Reihe S, O oder einen Rest der Formel -NH
enthalten kann,

20

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln
SO₂, SO, C=O oder CR²⁹R³⁰ bedeutet,

25

worin

R²⁹ und R³⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder
Halogen bedeuten,

30

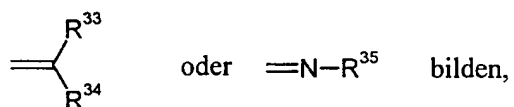
T einen Rest der Formel $CR^{31}R^{32}$ bedeutet,

worin

5 R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyloxy bedeuten,

10 oder

R^{31} und R^{32} gemeinsam Reste der Formeln $=O$, $=S$,



15 worin

R^{33} und R^{34} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

20

oder

25

R^{33} und R^{34} gemeinsam einen 3- bis 6-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Carbocyclus bilden,

und

R³⁵ Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO oder SO₂ bedeutet,

W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder
10 Reste der Formeln C=O, C=S, SO, SO₂, NR³⁶ oder CR³⁷R³⁸ bedeutet,

worin

R³⁶ die oben angegebene Bedeutung von R³⁵ hat und mit
15 dieser gleich oder verschieden ist,

R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
20 Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

oder

R³⁷ Wasserstoff bedeutet

25 und

R³⁸ einen Rest der Formel -OR³⁹ bedeutet,

worin
30

- R³⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
- 5 Y einen Rest der Formel C=O oder -CR⁴⁰R⁴¹ bedeutet,
- worin
- 10 R⁴⁰ und R⁴¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- oder
- 15 R⁴⁰ Wasserstoff bedeutet
- und
- 20 R⁴¹ Hydroxy, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR⁴², -O-SO₂-R⁴³ oder -NR⁴⁴R⁴⁵ steht,
- 25 worin
- R⁴² Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 30 R⁴³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen. Phenyl bedeutet,

R⁴⁴ und R⁴⁵ Wasserstoff bedeuten,

oder

5 R⁴⁴ Wasserstoff bedeutet,

und

R⁴⁵ einen Rest der Formel

10
$$\begin{array}{c} \text{Z} \\ \parallel \\ \text{---C---R}^{46} \end{array} \quad \text{oder} \quad \text{---P(O)(OR}^{47}\text{)(OR}^{48}\text{)} \quad \text{bedeutet,}$$

worin

15 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder 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 R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

30 oder

5 R⁴⁶ 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,

10 oder

R⁴⁶ einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,

worin

15 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,

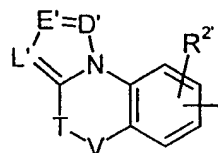
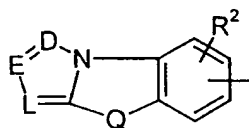
20 R⁴⁷ und R⁴⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25 und deren Salze und N-Oxide.

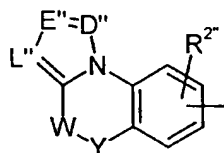
3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2,

in welcher

30 A für Reste der Formeln



oder



steht,

worin

5 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,

10

worin

15 R^3 Wasserstoff, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

E, E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^6 bedeuten,

20

worin

R^6 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 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet,

5

oder

R^6 Reste der Formeln $O-R^7$, $-CO-R^8$ oder $-NR^9R^{10}$ bedeutet,

10

worin

R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

15

R^8 Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, oder

20

R^8 eine Gruppe der Formel $-NR^{11}R^{12}$ bedeutet,

worin

25

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30

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,

5

worin

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

10

L, L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR¹⁹ bedeuten,

15

worin

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,

20

worin

R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

25

oder

30

- R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,
- worin
- 5
- R²¹ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 10
- R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
- R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,
- 15
- oder
- R²³ und R²⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidinyl- oder Morpholinylring bilden,
- 20
- Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO₂, C=O oder CR²⁹R³⁰ bedeutet,
- 25
- worin
- R²⁹ und R³⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,
- 30
- T einen Rest der Formel CR³¹R³² bedeutet,

worin

5 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

10 R³¹ und R³² gemeinsam Reste der Formeln =O oder =S bilden,

V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO₂ bedeutet,

15 W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder Reste der Formel C=O, C=S, SO, SO₂, NR³⁶ oder CR³⁷R³⁸ bedeutet,

worin

20 R³⁶ Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25 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,

30

worin

R⁴⁰ und R⁴¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5

oder

W und Y gemeinsam wahlweise für die Gruppe -CH=CH- stehen,

10

R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR⁴², -O-SO₂-R⁴³ oder -NR⁴⁴R⁴⁵ steht,

worin

15

R⁴² Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁴³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

20

R⁴⁴ und R⁴⁵ Wasserstoff bedeuten,

oder

25

R⁴⁴ Wasserstoff bedeutet,

und

R⁴⁵ einen Rest der Formel

30

$$\begin{array}{c} \text{Z} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}^{46} \end{array} \quad \text{oder} \quad -\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{47})(\text{OR}^{48}) \quad \text{bedeutet,}$$

worin

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

5

R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl oder wahlweise Wasserstoff bedeutet, oder

10

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, 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,

25

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.

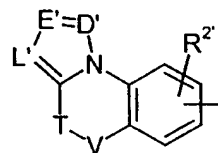
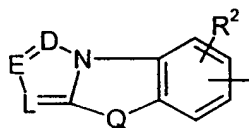
15

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2,

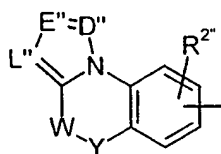
in welcher

20

A für Reste der Formeln



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

- 5
10
15
20
25
30
- R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
- 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
R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 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
- R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
- L, L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR¹⁹ bedeuten,

worin

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,

15 oder

R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,

20 worin

R²¹ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25 R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

30 R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

- Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO_2 , $\text{C}=\text{O}$ oder $\text{CR}^{29}\text{R}^{30}$ bedeutet,
- 5 worin
- R^{29} und R^{30} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,
- 10 T einen Rest der Formel $-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}$ bedeutet,
- worin
- 15 R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- oder
- 20 R^{31} und R^{32} gemeinsam Reste der Formeln $=\text{O}$ oder $=\text{S}$ bilden,
- V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO_2 bedeutet,
- 25
- W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder
- Reste der Formel $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, SO , SO_2 , $-\text{NR}^{36}$ oder $-\text{CR}^{37}\text{R}^{38}$ bedeutet,
- 30 worin

- 5 R^{36} Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^{37} und R^{38} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,
- 10 Y einen Rest der Formel $C=O$ oder $-CR^{40}R^{41}$ bedeutet,
- worin
- R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 15 oder
- 20 W und Y gemeinsam wahlweise für die Gruppe $-CH=CH-$ stehen,
- R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^{42}$, $-O-SO_2-R^{43}$ oder $-NR^{44}R^{45}$ steht,
- worin
- 25 R^{42} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^{43} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
- 30

R⁴⁴ und R⁴⁵ Wasserstoff bedeuten,

oder

5 R⁴⁴ Wasserstoff bedeutet,

und

R⁴⁵ einen Rest der Formel

10 $\begin{array}{c} \text{Z} \\ \parallel \\ \text{---C---R}^{46} \end{array}$ bedeutet,

worin

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

15 und

R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl oder wahlweise Wasserstoff bedeutet, oder
20 Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei
25 die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

30 oder

5 R⁴⁶ 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,

10 oder

R⁴⁶ einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,

15 worin

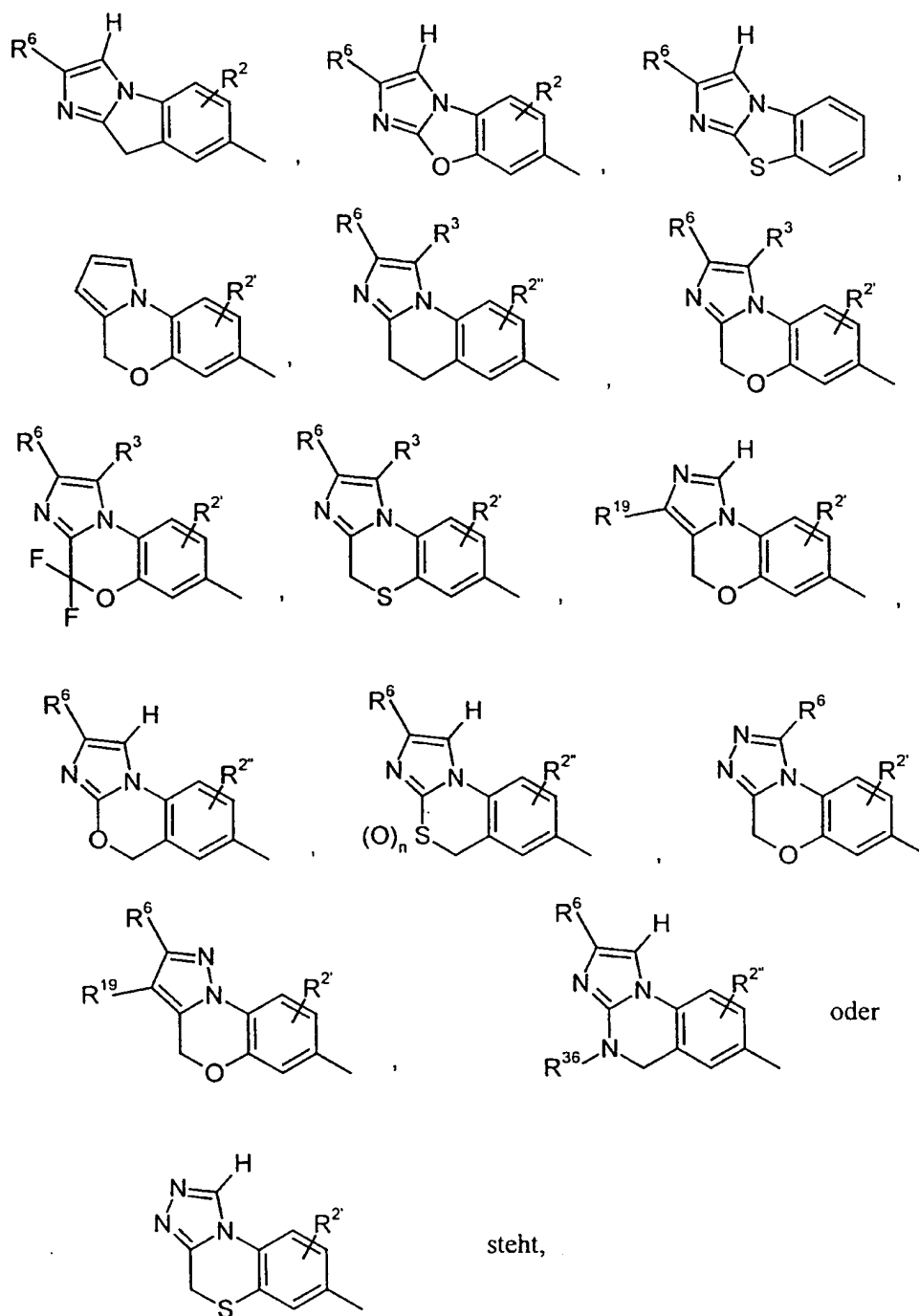
R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

20

und deren Salze und N-Oxide.

25 5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,
in welcher

A für Reste der Formeln



5

worin

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R², R^{2'} und R^{2''} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

5 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
10 Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R³⁶ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

und

15

R¹ für einen Rest der Formel -NH-R⁴⁵ steht,

worin

20

R⁴⁵ einen Rest der Formel



worin

25

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

und

30

R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder
einen Rest der Formel $-NR^{49}R^{50}$ bedeutet,

5 worin

R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10 und deren Salze.

6. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

15 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



20 in welcher

A die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

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

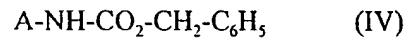


30 in welcher

A die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat;

überführt,

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



in welcher

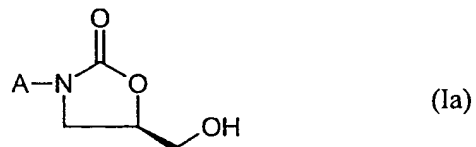
10

A die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

herstellt,

15

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



20

in welcher

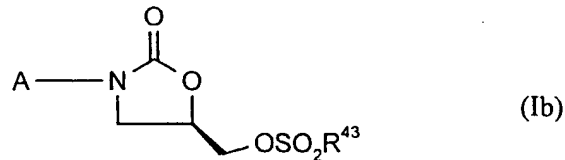
A die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

herstellt,

25

und/oder

[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)



5

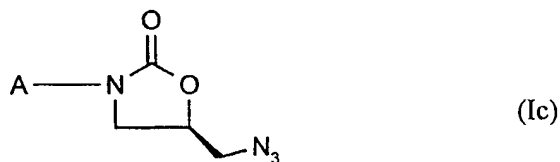
in welcher

A und R⁴³ die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung haben,

10

überführt,

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



15

in welcher

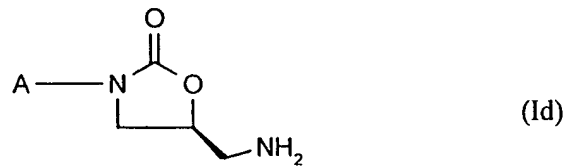
A die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

20

herstellt,

in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C₁-C₄-O)₃-P oder Ph₃P, vorzugsweise (CH₃O)₃P in inerten Lösemitteln, und mit Säuren oder durch katalytische Hydrierung in die Amine der allgemeinen Formel (Id)

25



in welcher

A die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

5

überführt,

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

10



in welcher

15

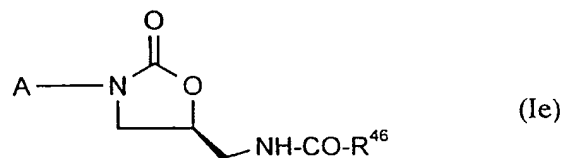
R⁴⁶ die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat

und

Y für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest -OCOR⁴⁸ steht,

20

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



25

in welcher

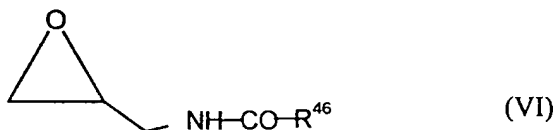
A und R⁴⁶ die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

5 oder

[C] im Fall R¹ = -NH-CO-R⁴⁶

10 Verbindungen der allgemeinen Formel (III) direkt mit enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

15 R⁴⁶ die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

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,

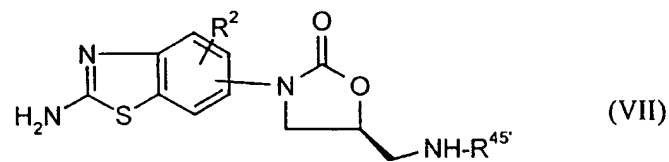
20

oder

[D] im Fall der Imidazobenzthiazole

25

Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

R^2 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

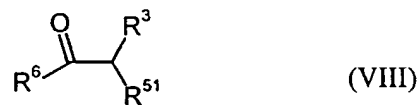
5

und

R^{45} die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung von R^{45} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, vorzugsweise für Acetyl steht,

10

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

15

R^3 und R^6 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung haben,

und

20

R^{51} für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

in Alkoholen, vorzugsweise Ethanol, unter Rückfluß umsetzt,

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

25

und gegebenenfalls eine Alkylierung nach üblichen Methoden durchführt.

7. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln.
8. Arzneimittel enthaltend Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/00518

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D498/04 A61K31/535 A61K31/44 A61K31/425 A61K31/54 A61K31/415 C07D471/04 C07D513/04 C07D487/04 C07F7/18 A61K31/695 //(C07D498/04, 265:00, 257:00), (C07D498/04, 265:00, 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 C07F 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 ^o	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 19089 A (PHARMACIA) 29 May 1997 see claims 1,9 -----	1,7
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
^o Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
22 June 1999	01/07/1999	
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer	
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	Alfaro Faus, I	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/00518

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 235:00), (C07D498/04, 265:00, 249:00), (C07D471/04, 235:00, 221:00), (C07D513/04, 277:00, 235:00), (C07D498/04, 265:00, 209:00)		
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)		
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.
<input 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;">22 June 1999</p>	Date of mailing of the international search report	
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;">Alfaro Faus, I</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00518

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9719089 A	29-05-1997	AU 7665196 A EP 0874852 A	11-06-1997 04-11-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00518

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07D498/04 A61K31/535 A61K31/44 A61K31/425 A61K31/54 A61K31/415 C07D471/04 C07D513/04 C07D487/04 C07F7/18 A61K31/695 //(C07D498/04,265:00,257:00),(C07D498/04,265:00)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07D C07F 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.
A	WO 97 19089 A (PHARMACIA) 29. Mai 1997 siehe Ansprüche 1,9 -----	1,7
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> 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		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
22. Juni 1999		01/07/1999
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 Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00518

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 235:00), (C07D498/04, 265:00, 249:00), (C07D471/04, 235:00, 221:00),
(C07D513/04, 277:00, 235:00), (C07D498/04, 265:00, 209:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

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.

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

22. Juni 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

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

Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00518

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



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<p>(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 38/05, 31/54, 31/535, 31/495, 31/42</p>	<p>A1</p>	<p>(11) International Publication Number: WO 99/59616 (43) International Publication Date: 25 November 1999 (25.11.99)</p>
<p>(21) International Application Number: PCT/US99/07038 (22) International Filing Date: 13 May 1999 (13.05.99) (30) Priority Data: 09/081,164 18 May 1998 (18.05.98) US (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): BOHANON, Michael, John [US/US]; 31640 28th Avenue, Gobles, MI 49055 (US). (74) Agent: YANG, Lucy, X.; Intellectual Property Legal Services, Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).</p>		<p>(81) Designated States: AE, 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, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European 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).</p> <p>Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i></p>
<p>(54) Title: ENHANCEMENT OF OXAZOLIDINONE ANTIBACTERIAL AGENTS ACTIVITY BY USING ARGININE DERIVATIVES</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The present invention provides methods and compositions for enhancing the effectiveness of oxazolidinone antibacterial agents against gram-negative organisms infection by using an arginine derivative.</p>		

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

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

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

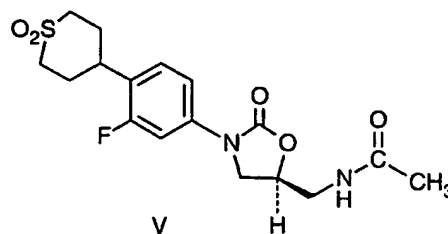
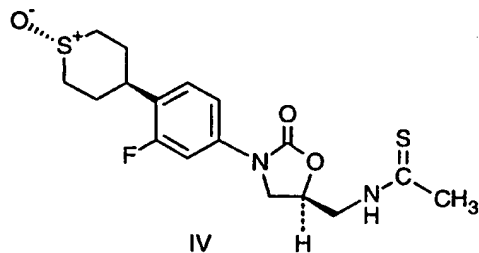
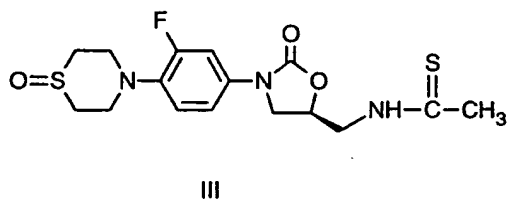
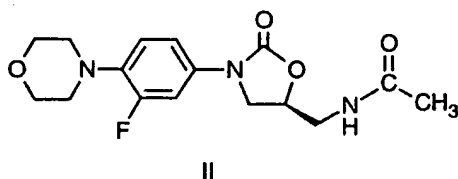
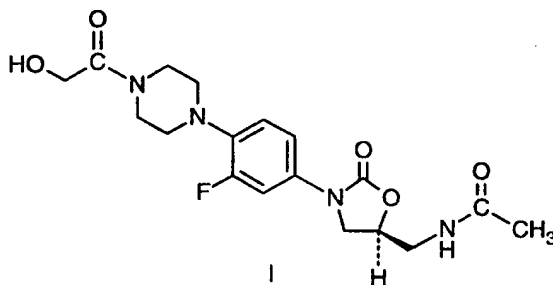
ENHANCEMENT OF OXAZOLIDINONE ANTIBACTERIAL AGENTS
ACTIVITY BY USING ARGININE DERIVATIVES

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to methods and compositions for enhancing the effectiveness of oxazolidinone antibacterial agents against gram-negative organisms by using an arginine derivative.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 The oxazolidinone antibacterial agents are a novel synthetic class of antimicrobials with potent activity against a number of human and veterinary pathogens, including gram-positive aerobic bacteria such as multiply-resistant staphylococci and streptococci, anaerobic organisms such as bacteroides and clostridia species, and acid-fast organisms such as *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. In particular, the
15 oxazolidinone compounds of structures I - V have been found especially effective.



However, certain oxazolidinones generally have poor activity at a useful level against aerobic gram-negative organisms such as *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, or *Klebsiella pneumoniae*. Thus, the use of these oxazolidinone antibacterial agents alone is limited to infectious states due to gram-positive bacteria. Accordingly, it is among the objects of the present invention to provide a process for enhancing the inhibitory spectrum of the oxazolidinones. We have now discovered that when the oxazolidinone antibacterial agents are administered with an arginine derivative, a pronounced synergic effect against gram-negative organisms is produced. The effective amount of an oxazolidinone antibacterial agent to be fully efficacious against aerobic gram-negative organisms is much lower than would be needed if an oxazolidinone was administered without these arginine derivatives.

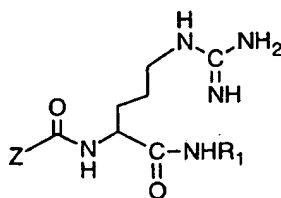
INFORMATION DISCLOSURE

International publication No. WO 96/33285 discloses methods for screening inhibitors of microbial efflux pumps, including those which export antibiotics. The screening methods are based on the increase in the intracellular concentration of a compound, such as an antibiotic or a dye, when the bacterial cells are contacted with an efflux pump inhibitor. In addition, this invention provides pharmaceutical compositions containing such efflux pump inhibitors, including certain arginine derivatives, and methods for treating microbial infections and enhancing the antimicrobial activity of certain antimicrobial agents.

The abstract of the 36th ICAAC, presented by Pharmacia and Upjohn, Inc. discloses mutation of the AcrAB antibiotic efflux pump in *E. coli* confers susceptibility to oxazolidinone antibacterial agents.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention presents a method and a composition for treating gram-negative organisms infections in mammal which comprises administration of an effective amount of an oxazolidinone antibacterial agent and an arginine derivative of formula A



A

wherein

R₁ is

- a) aryl, optionally substituted with C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkythio, halo, or -NH₂,
- 5 b) -(CH₂)_i-aryl, in which aryl is substituted with C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkythio, halo, or -NH₂,
- c) thienyl, furyl, pyridyl, benzofuranyl, or benzothienyl;

Z is R₂, or -CHWR₂;

R₂ is

- 10 a) aryl, optionally substituted with one or two C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkythio, halo, -NH₂, C₁₋₄ alkylamino, C₁₋₄ dialkylamino, or -NHOH,
- b) C₁₋₄ alkyl, optionally substituted with fluoro,
- c) C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkythio,
- d) halo,
- 15 e) thienyl, furanyl, or pyridyl;

W is H, -NH₂, C₁₋₄ alkylamino, C₁₋₄ dialkylamino, halo, hydroxyl, C₁₋₄ alkoxy, alkythio, or azaheterocycle;

aryl is phenyl, or naphthyl;

azaheterocycle is n-morpholinyl, n-piperazinyl, n-pyrrolidinyl, n-imidazolyl, n-pyrrolyl, n-pyrazolyl, n-triazolyl, or n-tetrazolyl;

i is 0, 1, or 2; and pharmaceutically acceptable salts.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention teaches that when oxazolidinone antibacterial agents are administered with an arginine derivative, the oxazolidinones are effective against aerobic gram-negative organisms such as *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, or *Klebsiella pneumoniae*, as well as gram-positive aerobic bacteria such as multiply-resistant staphylococci and streptococci, anaerobic organisms such as bacteroides and clostridia species, and acid-fast organisms such as *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. The effective amount of an oxazolidinone antibacterial agent to be fully efficacious against aerobic gram-negative organisms is much lower than would be needed if an oxazolidinone was administered without these arginine derivatives.

For the purpose of the present invention, the term "C₁₋₄ alkyl" refers to an alkyl group having one to four carbon atoms, such as, methyl, ethyl, propyl, butyl and their isomeric forms thereof.

The term "C₁₋₄ alkoxy" refers to an alkyl group having one to four carbon atoms attached to an oxygen atom of hydroxyl group, such as, methoxy, ethoxy, propoxy, butyloxy and their isomeric forms thereof.

The term "C₁₋₄ alkythio" refers to an alkyl group having one to four carbon atoms and isomeric forms thereof attached to a sulfur atom.

The term "C₁₋₄ alkylamino" refers to an alkyl group having one to four carbon atoms attached to an amino moiety; for example, methylamino, ethylamino, n-propylamino, n-butylamino and isomeric forms thereof.

The term "C₁₋₄ dialkylamino" refers to two alkyl groups having one to four carbon atoms attached to an amino moiety; for example, dimethylamino, methylethylamino, diethylamino, dipropylamino, methypropylamino, ethylpropylamino, dibutylamino and isomeric forms thereof.

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

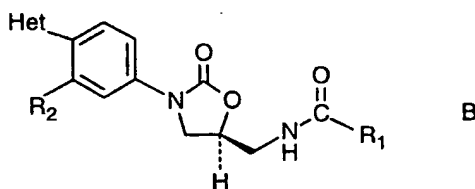
The term "aryl" refers to phenyl or naphthyl;

The term "azaheterocycle" refers to n-morpholinyl, n-piperazinyl, n-pyrrolidinyl, n-imidazolyl, n-pyrrolyl, n-pyrazolyl, n-triazolyl, or n-tetrazolyl;

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

The term "mammal" refers to man or animals of veterinary interest.

Oxazolidinone antibacterial agents refer to compounds of formula B



wherein R₁ is methyl, ethyl, cyclopropyl, or dichloromethyl; R₂ is hydrogen or fluoro;

Het is a 6-membered saturated heterocyclic moiety having one to two atoms selected from the group consisting of sulfur, nitrogen and oxygen atoms. Optionally, the nitrogen atom of the heterocyclic may be substituted by a suit group such as hydroxyacetyl, and the sulfur atom may be oxidized. In addition, the compound of formula Y embraces all possible stereoisomers and geometric forms. Preferably, the oxazolidinone antibacterial agents are the compounds of formulas I - V as identified above.

There are numerous references in the art disclosing a variety of oxazolidinone derivatives and the methods of making them. The above oxazolidinone antibacterial agents may be made according to the procedures described in US patent Nos. 5,652,238 and 5,688,792, International Publications Nos. WO 93/23384, WO 97/09328 and WO 98/54161, incorporated herein by reference.

Arginine derivatives of formula A are known and readily available or may be prepared by synthetic chemistry methods known to those skilled in the arts. Preferably, arginine derivatives of formula A is L-phenylalanyl-L-arginyl- β -naphthylamide.

The pharmaceutical compositions of this invention comprise an oxazolidinone antibacterial agent and an arginine derivative of formula A, together with one or more solid or liquid pharmaceutically acceptable carriers and optionally pharmaceutically acceptable adjuvants and excipients. Solid form compositions include powders, tablets, dispersible granules, capsules and suppositories. A solid carrier can be at least one substance which may also function as a diluent, flavoring agent, solubilizer, lubricant, suspending agent, binder, tablet disintegrating agent, and encapsulating agent. Inert solid carriers include magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, cellulosic materials, low melting wax, cocoa butter, and the like. Liquid form compositions include solutions, suspensions and emulsions. For example, there may be provided solutions of the compounds of this invention dissolved in water, water-propylene glycol, and water-polyethylene glycol systems, optionally containing conventional coloring agents, flavoring agents, stabilizers and thickening agents.

The pharmaceutical compositions are provided by employing conventional techniques. Preferably the compositions are in unit dosage form containing an effective amount of an oxazolidinone antibacterial agent the compounds of formula B.

The amount of an oxazolidinone antibacterial agent in the pharmaceutical composition and unit dosage form thereof may be varied or adjusted widely depending upon the particular application method, the potency of the particular compound, the condition to

be treated and the desired concentration. Generally, the quantity of an oxazolidinone antibacterial agent will range between 0.5% to 90% by weight of the total composition.

In therapeutic use for treating bacterial infections in humans and other animals that have been diagnosed with aerobic gram-negative organisms infections, the oxazolidinone antibacterial agent and arginine derivatives or pharmaceutical compositions of the present invention thereof will be administered orally, parenterally, transdermally and/or topically at a dosage to obtain and maintain a concentration, that is, an amount, or blood-level of active component in the animal undergoing treatment which will be antibacterially effective. The preferred form of administration is orally. Generally, such antibacterially effective amount of dosage of active oxazolidinone antibacterial agent will be in the range of about 0.1 to about 100 mg/kg normal body weight, more preferably about 3.0 to about 50 mg/kg of body weight/day. It is to be understood that the dosages may vary depending upon the requirements of the patient, the severity of the bacterial infection being treated, and the particular compounds being used. Also, it is to be understood that the initial dosage administered may be increased beyond the above upper level in order to rapidly achieve the desired blood-level, or the initial dosage may be smaller than the optimum, and the daily dosage may be progressively increased during the course of treatment depending on the particular situation. If desired, the daily dose may also be divided into multiple doses for administration, e.g., two to four times per day.

The amount of an arginine derivative of formula A to be used varies with the enhancing activity of the particular arginine derivative and its absorption by the organism being treated. Sufficient amounts of the arginine derivatives should be used to make aerobic gram-negative organisms susceptible to a pharmaceutically acceptable level of an oxazolidinone antibacterial agent in mammals being treated. The sufficient amount of a particular arginine derivative can simply be determined by testing for minimum inhibitory concentration (MIC) of an oxazolidinone antibacterial agent, and comparing the MIC of that antibacterial agent alone, with the MIC of that antibacterial agent used in combination with the arginine derivative. Generally, the molar ratio of an arginine derivative to an oxazolidinone antibacterial agent which is administered may be from about 0.01 to 10, preferably from about 0.1 to 1.0. Therefore, the daily dosage of an arginine derivative for enhancing the effectiveness of oxazolidinone antibacterial agents against aerobic gram-negative organisms in mammals may range from about 0.01 to 100 mg/kg normal body weight, preferably in an amount of about 0.3 to 50 mg/kg body weight. The arginine

derivatives may be administered one to four hours before the oxazolidinone antibacterial agents is administered, or is administered simultaneously with the oxazolidinone antibacterial agents.

BIOLOGICAL TESTING

The potentiation of oxazolidinone antibacterial agents activity against aerobic gram-negative organisms when combined with an arginine derivative of formula A uses two assay techniques:

- a) conventional checkerboard technique, and
- b) silicone-oil centrifugation method for quantitating an radiolabelled oxazolidinone antibacterial agent in *E. coli*.

I. Determination of Fractional Inhibitory Concentration (FIC) Index by Using Checkerboard Technique.

The "checkerboard" method is the *in vitro* technique used most often to assess antimicrobial combinations (Lorian, V., editor. Antibiotics in Laboratory Medicine, Third Edition, p. 432, Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland 21202, USA). In the microdilution method, a checkerboard pattern is formed in the wells of microtiter plates that contains multiple 2-fold dilutions of the two agents being tested. The test dilutions span a range of concentrations that are above and below the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of each test agent for the test organism. The response at each test ratio (growth or no growth) is used for the calculation of the Fractional Inhibitory Concentration (FIC) Index. The drug-drug interaction is defined as Additive when the result for the two drugs together is equal to the sum of the results for each of the two drugs used separately (FIC Index= 1.0). The interaction is described as Antagonism when the result for the two drugs is significantly less than the Additive response (FIC Index >1.0). The interaction is described as synergistic when the result for the two drugs combined is significantly greater than the Additive response (FIC Index \leq 0.50).

II Quantitating a Radiolabelled Oxazolidinone Antibacterial agent of Formula I Accumulation in *E. coli*. Following Pre-Treatment of the Bacterial Cells with an Arginine Derivative of Formula A.

Measurement of radiolabelled oxazolidinone antibacterial agent of formula I accumulation in *E. coli* was conducted according to the procedures described by Thanassi, D.G., G.S.B. Suh, H. Nikaido, J. Bacteriology, 1995, p. 177, (4):998-1007. Briefly, cells were grown to mid log (OD₅₃₀ 0.5-0.7) in LB/0.2% glucose at 37° C, harvested by centrifugation, washed twice and resuspended to an OD₅₃₀ of 8.0 in 50 mM potassium phosphate pH 7.0, 1 mM MgSO₄ and 0.2% glucose. 1.0 ml aliquots of the cell suspension were preincubated at 37° C for 10 minutes prior to the addition of an arginine derivative. Carbonyl cyanide m-chlorophenylhydrazone (CCCP) was used as the positive control. After addition of an arginine derivative, L-phenylalanyl-Larginyl-β-naphthylamide, the cells were incubated for 30 minutes before the addition of the radiolabelled oxazolidinone antibacterial agent of formula I to a final concentration of 25 TM. The cells were then incubated for an additional 15 minutes. A 50 Tl aliquot was removed and layered on a 300 Tl silicone oil cushion (70% fluid no. 550 and 30% fluid no. 510 silicone oil, Dow Corning Corp. Midland, MI). Tubes were centrifuged at 12,000 rpm for 3 minutes, 22° C, then frozen by emersion into liquid N₂. The tips of each tube containing the cell pellets were cut off and placed in scintillation vials. After thawing, the cell pellets were suspended in 200 Tl distilled water and 4 ml of scintillation fluid was added. The samples were mixed well and counted in a liquid scintillation counter. To correct for nonspecific adherence of the labelled drug to the cell surface, a control experiment was done with cells incubated throughout with only the addition of vehicle and radiolabelled oxazolidinone antibacterial agent of formula I.

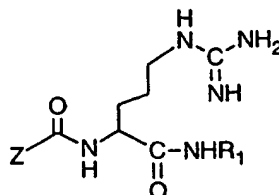
III. RESULTS

The oxazolidinone antibacterial agent of formula I alone demonstrated very poor antibacterial activity, requiring a concentration of 256 mg/ml to inhibit *E. coli* 31700. L-Phenylalanyl-Larginyl-β-naphthylamide alone also demonstrated very poor antibacterial activity as evidenced by no growth inhibition up to a concentration of 256 mg/ml. However, when the two agents were combined in the "checkerboard" pattern, there was dramatic evidence of the potentiation of the activity of oxazolidinone antibacterial agent of formula I by L-phenylalanyl-Larginyl-β-naphthylamide. For example, in the presence of 16 mg/ml L-phenylalanyl-Larginyl-β-naphthylamide, an oxazolidinone antibacterial agent of formula I concentration of 16 mg/ml was inhibitory for bacterial growth. Calculation of the FIC Index yielded a value of 0.23, clearly indicative of a synergistic interaction.

CLAIMS

We claim

1. A method for treating gram-negative organisms infections in mammal which comprises administration of an effective amount of an oxazolidinone antibacterial agent and an arginine derivative of formula A



A

wherein R₁ is

- a) aryl, optionally substituted with C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkythio, halo, or -NH₂,
- b) -(CH₂)_i-aryl, in which aryl is substituted with C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkythio, halo, or -NH₂, or
- c) thienyl, furyl, pyridyl, benzofuranyl, or benzothienyl;

Z is R₂, or -CHWR₂;

R₂ is

- a) aryl, optionally substituted with one or two C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkythio, halo, -NH₂, C₁₋₄ alkylamino, C₁₋₄ dialkylamino, or -NHOH,
- b) C₁₋₄ alkyl, optionally substituted with fluoro,
- c) C₁₋₄ alkoxy,
- d) C₁₋₄ alkythio,
- e) halo, or
- f) thienyl, furanyl, or pyridyl;

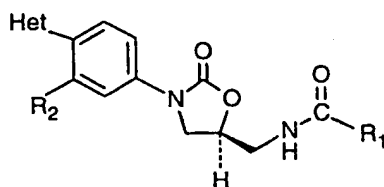
W is H, -NH₂, C₁₋₄ alkylamino, C₁₋₄ dialkylamino, halo, hydroxyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkythio, or azaheterocycle;

aryl is phenyl, or naphthyl;

azaheterocycle is n-morpholinyl, n-piperazinyl, n-pyrrolidinyl, n-imidazolyl, n-pyrrolyl, n-pyrazolyl, n-triazolyl, or n-tetrazolyl;

i is 0, 1, or 2; and pharmaceutically acceptable salts.

2. The method of claim 1 wherein the oxazolidinone antibacterial agent is compounds of structure B



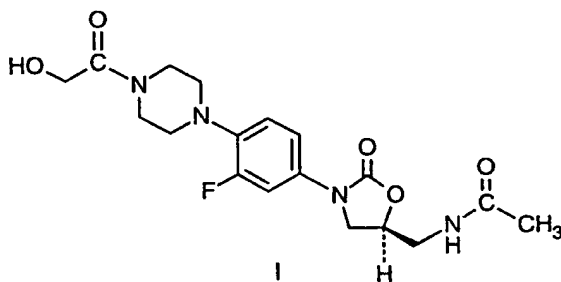
B

wherein R_1 is methyl, ethyl, cyclopropyl, or dichloromethyl;

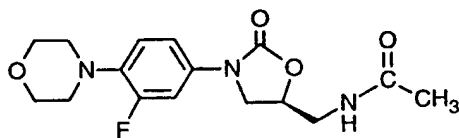
R_2 is hydrogen or fluoro; and

- 5 Het is a 6-membered saturated heterocyclic moiety having one to two atoms selected from the group consisting of sulfur, nitrogen and oxygen atoms.

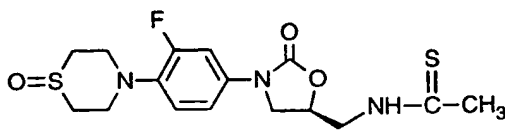
3. The method of claim 2 wherein the oxazolidinone antibacterial agent is a compound of structures I, II, III, IV or V.



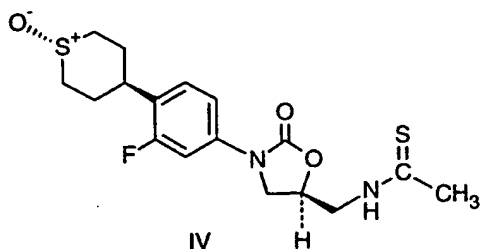
I



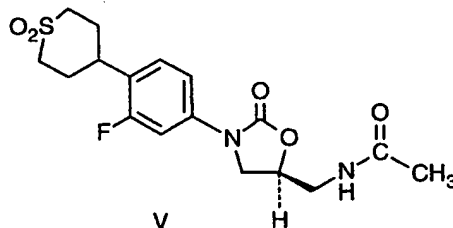
II



III



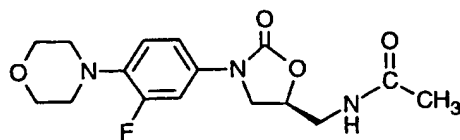
IV



V

10

4. The method of claim 2 wherein the oxazolidinone antibacterial agent is a compound of structure II.



II

5. The method of claim 1 wherein the arginine derivative of formula A is
5 L-phenylalanyl-Larginyl- β -naphthylamide.
6. The method of claim 1 wherein the oxazolidinone antibacterial agent and the
arginine derivative of formula A are administered in a ratio of 10 (the oxazolidinone
antibacterial agent) : 0.01(the arginine derivative of formula A).
- 10 7. The method of claim 1 wherein the oxazolidinone antibacterial agent and the
arginine derivative of formula A are administered in a ratio of 1 : 1.
8. The method of claim 1 wherein the effective amount of oxazolidinone antibacterial
15 agent is from about 0.1 to about 100 mg/kg of body weight/day.
9. The method of claim 1 wherein the effective amount of oxazolidinone antibacterial
agent is from about 3 to about 50 mg/kg of body weight/day.
- 20 10. The method of claim 1 wherein the amount of the arginine derivative of formula A
is from about 0.01 to about 100 mg/kg of body weight/day.
11. The method of claim 1 wherein the amount of the arginine derivative of formula A
is from about 0.3 to about 50 mg/kg of body weight/day.
- 25 12. The method of claim 1 wherein the oxazolidinone antibacterial agent and the
arginine derivative of formula A are administered simultaneously.
13. The method of claim 1 wherein the arginine derivative of formula A is
30 administrated about one to four hours before the oxazolidinone antibacterial agent is
administered.

14. The method of claim 1 wherein the effective amount of an oxazolidinone antibacterial agent and an arginine derivative of formula A are administered orally, parenterally, transdermally or topically.
- 5
15. The method of claim 1 wherein the gram-negative organisms are aerobic gram-negative organisms.
16. The method of claim 15 wherein the aerobic gram-negative organism is *E. coli*,
10 *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, or *Klebsiella pneumoniae*.
17. A composition for treating gram-negative organisms infections in mammal which comprises an oxazolidinone antibacterial agent of formula B, an arginine derivative of
15 formula A and a pharmaceutically acceptable carrier.
18. The composition of claim 17 wherein the oxazolidinone antibacterial agent is compounds of structures I, II, III, IV or V.
- 20 19. The composition of claim 17 wherein the arginine derivative of formula A is L-phenylalanyl-Larginyl- β -naphthylamide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 99/07038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K38/05 A61K31/54 A61K31/535 A61K31/495 A61K31/42

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 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.
A	WO 96 33285 A (MICROCIDE PHARMACEUTICALS INC ;CHAMBERLAND SUZANNE (US); HECKER SC) 24 October 1996 (1996-10-24) cited in the application abstract page 75, line 23 -page 79, line 23	1-19
A,P	WO 99 17791 A (TUFTS COLLEGE) 15 April 1999 (1999-04-15) claims	1-19

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 October 1999	13/10/1999

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 Leherte, C
--	--------------------------------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 99/ 07038

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.: 1-16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claims 1-16 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:
See FURTHER INFORMATION SHEET PCT/ISA/210
- 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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-19 relate to an extremely large number of possible compositions. In fact, the claims contain so many possible combinations that a lack of clarity (and/or conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear (and/or concise), namely those compounds recited in the examples.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 99/07038

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9633285 A	24-10-1996	AU 5713496 A CA 2217865 A EP 0823942 A JP 11503913 T	07-11-1996 24-10-1996 18-02-1998 06-04-1999
WO 9917791 A	15-04-1999	AU 6578598 A	27-04-1999

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 June 2001 (21.06.2001)

PCT

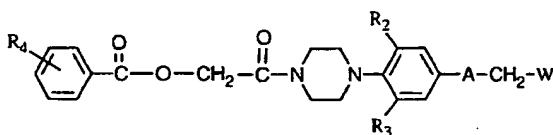
(10) International Publication Number
WO 01/44212 A1

- (51) International Patent Classification?: C07D 263/20, A61K 31/495, A61P 31/04
- (74) Agent: YANG, Lucy, X.; Intellectual Property Legal Services, Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US00/32432
- (22) International Filing Date: 6 December 2000 (06.12.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/170,675 14 December 1999 (14.12.1999) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, 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, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— With international search report.
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.
- (72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): HESTER, Jackson, B., Jr. [US/US]; 9219 East ML Avenue, Galesburg, MI 49053 (US).



WO 01/44212 A1

(54) Title: BENZOIC ACID ESTERS OF OXAZOLIDINONES HAVING A HYDROXYACETYLPIPERAZINE SUBSTITUENT



(I)

(57) Abstract: The present invention provides a compound of formula (I) which have potent activities against gram positive and gram-negative bacteria.

BENZOIC ACID ESTERS OF OXAZOLIDINONES HAVING
A HYDROXYACETYLPIPERAZINE SUBSTITUENT

5 FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel benzoic acid esters of oxazolidinones having a hydroxyacetylpiperazine substituent and their preparations. These compounds have potent activities against gram positive and gram-negative bacteria.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

The oxazolidinone antibacterial agents are a novel synthetic class of antimicrobials with potent activity against a number of human and veterinary pathogens, including gram-positive aerobic bacteria such as multiply-resistant staphylococci and streptococci, anaerobic organisms such as bacteroides and clostridia species, and acid-fast organisms
15 such as *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*.

However, oxazolidinones generally do not demonstrate an activity at a useful level against aerobic gram-negative organisms. Thus, the use of these oxazolidinone antibacterial agents is limited to infectious states due to gram-positive bacteria. Accordingly, it is among the objects of the present invention to provide pharmaceutical
20 compounds which have broader antibacterial activity including the activity against aerobic gram-negative organisms. We have now discovered that the oxazolidinones of the present invention increase the spectrum of activity to include gram-negative organisms such as *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. In addition, the compounds of the present invention are excellent water soluble agents, which makes them particularly useful
25 for IV and oral administration for the treatment of microbial infections.

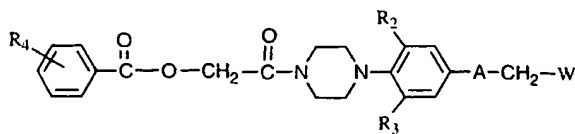
INFORMATION DISCLOSURE

U.S. Patent 5,652,238 discloses carboxylic and phosphate esters of substituted-hydroxyacetyl piperazine phenyl oxazolidinones.

30 PCT International Publication WO 98/54161 discloses oxazolidinone antibacterial agents having a thiocarbonyl functionality.

SUMMARY OF THE INVENTION

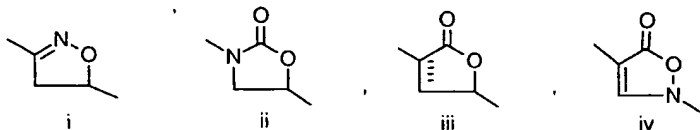
The present invention provides a compound of formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

A is a structure i, ii, iii, or iv



5

W is

- a) $\text{NHC}(=\text{X})\text{R}_1$,
- b) $-\text{O}-\text{het}$, $-\text{S}-\text{het}$, or $-\text{NH}-\text{het}$; provided that when A is a structure iv, W is not the section b);

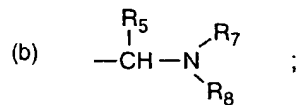
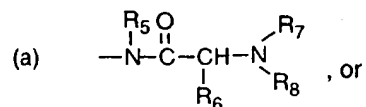
10 X is O, or S;

R₁ is

- (a) H,
- (b) NH_2 ,
- (c) $\text{NHC}_{1-4}\text{alkyl}$,
- 15 (d) $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, optionally substituted by one or more F, Cl, or CN,
- (e) $\text{C}_{2-4}\text{alkenyl}$,
- (f) $\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$,
- (g) $\text{SC}_{1-4}\text{alkyl}$, or
- (h) $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}\text{cycloalkyl}$;

20 R₂ and R₃ are independently H, F, Cl or C₁₋₂alkyl;

R₄ is positioned at either C-3 or C-4 and is:



R₅ is H, or CH₃;

R₆ is H, or C₁₋₄alkyl, optionally substituted by OH, SH, SCH₃, NH₂ or NHC(=NH)NH₂;

R₇ and R₈ are independently H, C₁₋₄alkyl, or R₇ and R₈ together with the nitrogen to which they are attached to form a saturated 5-, 6-, or 7-membered heterocyclic ring which may have additional heteroatoms selected from the group consisting of O, S(O)_n, or N-R₅; het is a C-linked five- (5) or six- (6) membered saturated or unsaturated heterocyclic ring having 1, 2, or 3 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, sulfur, and nitrogen, which is optionally fused to a benzene ring; at each occurrence, het is optionally substituted with one or more halo, OH, CF₃, OC₁₋₆alkyl, CN, C₁₋₆alkyl, S(=O)_nR⁹, C(=X)R¹⁰, OC(=O)R¹⁰, NHC(=O)R¹⁰, or NR¹⁰R¹⁰, oxo, or oxime; wherein R⁹ is C₁₋₆alkyl, aryl, or NR⁷R⁸; R¹⁰ is H, C₁₋₆alkyl, aryl, or NR⁷R⁸;

n is 0, 1, or 2; and with the proviso that when X is O, R₄ is not the subsection (a).

In another aspect, the present invention also provides:

a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier,

a method for treating gram-positive microbial infections in humans or other warm-blooded animals by administering to the subject in need a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and

a method for treating gram-negative microbial infections in humans or other warm-blooded animals by administering to the subject in need a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention also provides some novel intermediates and processes that are useful for preparing compounds of formula I.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The following definitions are used, unless otherwise described.

The term alkyl, alkenyl, etc. refer to both straight and branched groups, but reference to an individual radical such as "propyl" embraces only the straight chain radical, a branched chain isomer such as "isopropyl" being specifically referred to.

The carbon atom content of various hydrocarbon-containing moieties is indicated by a prefix designating the minimum and maximum number of carbon atoms in the moiety, i.e., the prefix C_{i-j} indicates a moiety of the integer "i" to the integer "j" carbon atoms, inclusive. Thus, for example, C₁₋₇ alkyl refers to alkyl of one to seven carbon atoms, inclusive.

Mammal refers to human or animals.

The compounds of the present invention are generally named according to the IUPAC or CAS nomenclature system. Abbreviations which are well known to one of ordinary skill in the art may be used (e.g. "Ph" for phenyl, "Me" for methyl, "Et" for ethyl, "O" for oxygen atom, "S" for sulfur atom, "N" for nitrogen atom, "h" for hour or hours and
5 "rt" for room temperature).

The term "het" refers to a C-linked five- (5) or six- (6) membered heterocyclic ring having 1, 2, or 3 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, sulfur, and nitrogen, which is optionally fused to a benzene ring.

Examples of "het" include pyridine, thiophene, furan, pyrazoline, pyrimidine, 2-
10 pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 3-pyrazinyl, 4-oxo-2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 5-pyrazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 4-oxo-2-oxazolyl, 5-oxazolyl, 1,2,3-oxathiazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,2,5-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-isothiazole, 4-
15 isothiazole, 5-isothiazole, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 3-isopyrrolyl, 4-isopyrrolyl, 5-isopyrrolyl, 1,2,3-oxathiazole-1-oxide, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 3-oxo-1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-oxo-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 5-oxazolyl, 3-isothiazolyl, 4-
20 isothiazolyl and 5-isothiazolyl, 1,3,4-oxadiazole, 4-oxo-2-thiazolinyl, or 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, thiazoledione, 1,2,3,4-thiatriazole, or 1,2,4-dithiazolone.

At each occurrence, het may be substituted with one or more group as defined in the summary of the invention or in claims.

A specific value for het is isoxazol-3-yl, isoxazol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl,
25 isothiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl or 1,2,5-thiadiazol-3-yl.

Specific and preferred values listed below for radicals, substituents, and ranges, are for illustration only; they do not exclude other defined values or other values within defined ranges for the radicals and substituents.

Specifically, C₁₋₄ alkyl, can be an alkyl group having one to four carbon atoms such
30 as, for example, methyl, ethyl, propyl, butyl, and their isomeric forms thereof; C₂₋₄ alkenyl can be vinyl, propenyl, allyl, butenyl, and their isomeric forms thereof; C₃₋₆ cycloalkyl can be cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and their isomeric forms thereof.

A specific value for A is structure ii as defined above.

A specific value for X is sulfur atom.

A specific value for X is oxygen atom.

A specific value for R₁ is C₁₋₄alkyl.

A more specific value for R₁ is ethyl.

5 A specific value for R₁ is cyclopropyl.

A specific value for R₁ is NH₂.

A specific value for R₂ and R₃ are independently H or F.

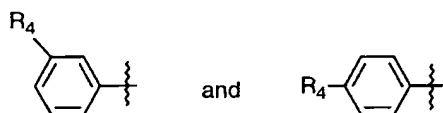
A specific value for R₂ and R₃ are that one of them is H, the other one is F.

A specific value for R₄ is -CH₂N(CH₃)₂.

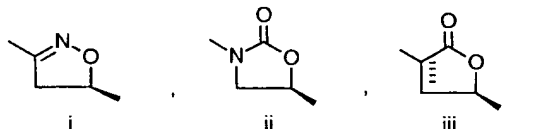
10 A specific value for R₄ is 4-morpholinylmethyl.

A specific value for R₄ is 4-methyl-1-piperazinylmethyl.

A specific value is that R₄ is positioned at either C-3 or C-4. The positions C-3 and C-4 refer to the following positions respectfully:



15 The preferred compounds of the present invention are those wherein structure i, ii, or iii has an optical configuration below:



These absolute configurations are called (S)-configuration according to the Cahn-Ingold-Prelog nomenclature system.

20 Examples of the present invention are:

(1) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-[(dimethylamino)methyl]benzoic acid ester,

(2) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-[(hydroxy acetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-[(dimethylamino)methyl]benzoic acid ester,

25

(3) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-[(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-(morpholinomethyl)benzoic acid ester,

- (4) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]benzoic acid ester,
- (5) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-[(diethylamino)methyl]benzoic acid ester,
- 5 (6) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-[(diethylamino)methyl]benzoic acid ester,
- (7) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-(morpholinomethyl)benzoic acid ester,
- 10 (8) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]benzoic acid ester,
- (9) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]cyclopropanecarbothioamide 4-
- 15 [(dimethylamino)methyl]benzoic acid ester,
- (10) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]thiourea 4-[(dimethylamino)methyl]benzoic acid ester,
- (11) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-(glycylamino)benzoic acid ester,
- 20 (12) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]cyclopropanecarbothioamide 4-(glycylamino)benzoic acid ester, or
- (13) (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-(L-alanylamino)benzoic acid ester.

25 The following Schemes describe the preparation of compounds of the present invention. All of the starting materials are prepared by procedures described in these schemes or by procedures that would be well known to one of ordinary skill in organic chemistry. The variables used in the Schemes are as defined below or as in the claims. The compounds of this invention can be prepared in accordance to one or more of the

30 Schemes discussed below.

As shown in Scheme I, compound 1-a with an appropriate amino protecting group (P) is esterified with either 3- or 4-nitrobenzoyl chloride to provide compound 1-b. In this reaction a tertiary amine base such as triethylamine may be used to neutralize the hydrogen

chloride formed. Non-protic solvents such as CH_2Cl_2 or THF and temperatures in the range of 0-24°C are suitable for this reaction. Protecting groups (P) are chosen for their compatibility with the chemistry and functional groups of the molecules being synthesized. For the compounds synthesized in Examples 1-12 tert-butoxycarbonyl (Boc) is a suitable

5 protecting group; however, depending on the chemistry and compounds desired other protecting groups may be employed. Synthesis of Compound 1-b wherein P is Boc is described in PCT International Publication WO 98/54161 and exemplified in Example 1 of the present invention. The nitro group of Compound 1-b is reduced to the amine to provide compound 1-c. This is conveniently accomplished by catalytic hydrogenation with a

10 palladium catalyst in solvents such as MeOH, EtOH and CH_2Cl_2 at room temperature; however, other catalytic or chemical methods known to one skilled in the art can be employed if desired. Compound 1-c where R_5 is methyl can be obtained by alkylating the amine formed in this reaction. Acylating the aniline 1-c with an appropriately activated amino acid derivative provides 1-d. Example 11, Step 3 illustrates the use of an acid

15 chloride and tertiary amine base for this reaction; however, condensing agents such as 1,1'-carbonyldiimidazole and 1,3-dicyclohexylcarbodiimide/1-hydroxybenzotriazole which are well known in the art of peptide chemistry can also be used for this reaction. In Schemes I, II and III when R_6 contains an OH or SH and when R_7 and or R_8 are hydrogen a protecting group (P') may be required. Example 11, Step 3 illustrates the use of 9-fluorenylmethoxy-

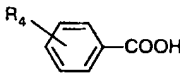
20 carbonyl (Fmoc) for protecting the amino group of glycine. Fmoc is stable to conditions suitable for removing Boc (Example 11, Step 4) but can be readily removed (piperidine in DMF) in the presence of a thioamide (Example 11, Step 6). The benzyloxycarbonyl can also be removed (HBr/HOAc) in the presence of a thioamide and is thus a suitable P' group. Compound 1-d is deprotected to provide 1-e. Acylating 1-e provides 1-f. Any additional

25 protecting groups (P') can be then removed at this stage. Removal of the Boc protecting group from 1-d can be conveniently carried out with HCl in dioxane to give the hydrochloride salt of the amine. This salt can often be used directly in the subsequent acylation. Acylation of the amine or amine hydrochloride 1-e with dithioesters and a tertiary amine base to give thioamides is carried out in solvents such as CH_2Cl_2 , THF or

30 preferably MeOH at temperatures in the range of 24-50°C. Preparations of other thiocarbonyl compounds can be prepared according to the procedures described in PCT International Publication WO 98/54161.

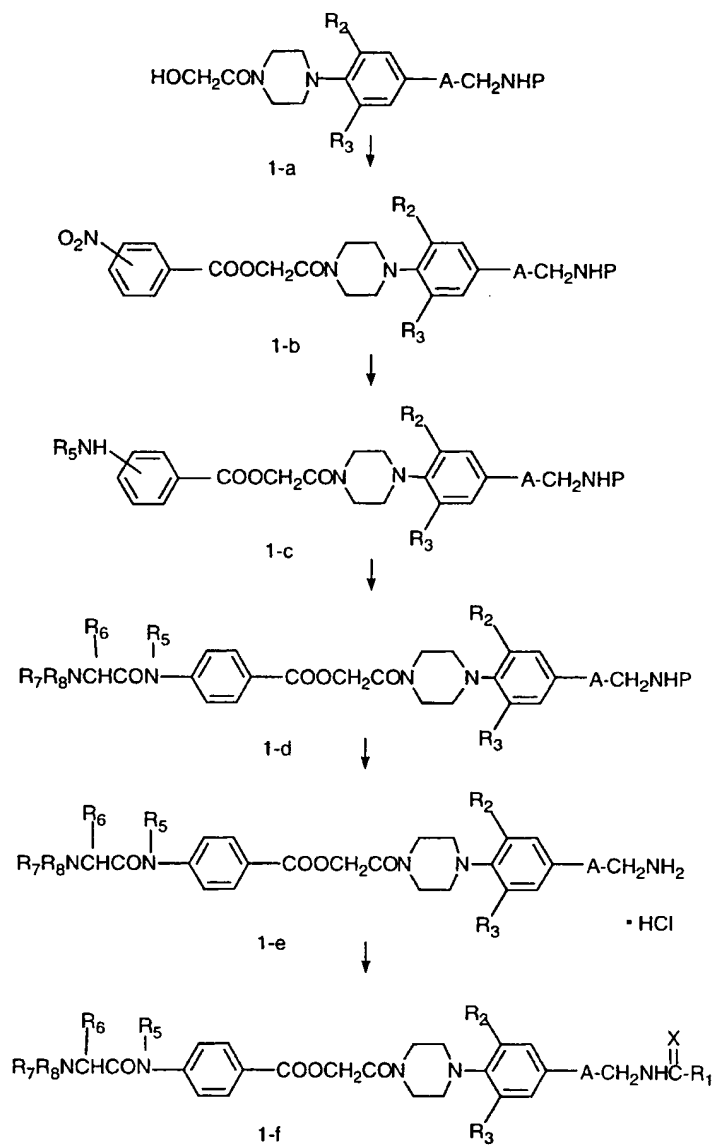
In Scheme II the intermediate alcohol 2-a is esterified with a 3- or 4-(1-chloroalkyl)benzoyl chloride and a tertiary amine base in an appropriate solvent such as CH_2Cl_2 at a temperature in the range of 0-40°C to give compound 2-b. Alkylation of an amine with 2-b provides compound 2-c. The reaction can be carried out in solvents such as acetone or CH_2Cl_2 with a catalytic amount of sodium iodide at a temperature ranging from ambient to the reflux temperature of the solvent. Deprotection of 2-c to provide 2-d, and the preparation of compounds 2-e are carried out by the same procedures described in Scheme I.

In Scheme III the alcohol intermediate 3-a is esterified with an appropriately

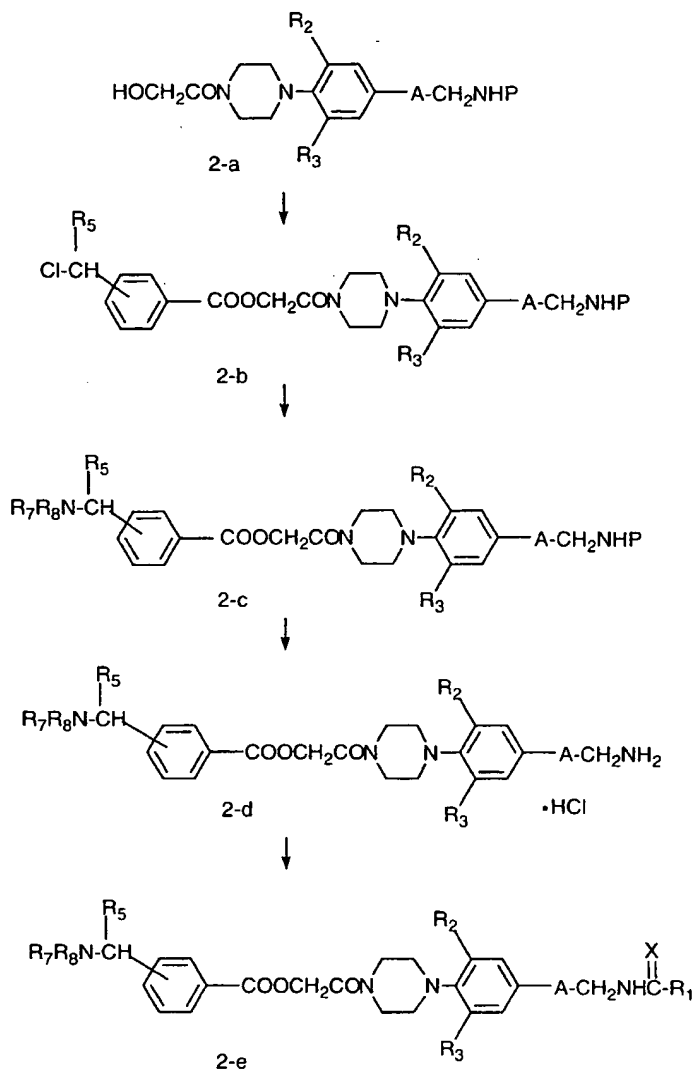
10 substituted benzoic acid () to provide compound 3-b. As described in Schemes I and II, the acid chlorides and a tertiary amine base can be used for this reaction. In addition this reaction can be carried out with reagent systems such as 1,3-dicyclohexylcarbodiimide and 4-dimethylaminopyridine or triphenylphosphine and diethyl azodicarboxylate. The remaining steps which lead to the compounds of formula I of the present invention are carried out by the same procedures described in Schemes I and II.

15

SCHEME I

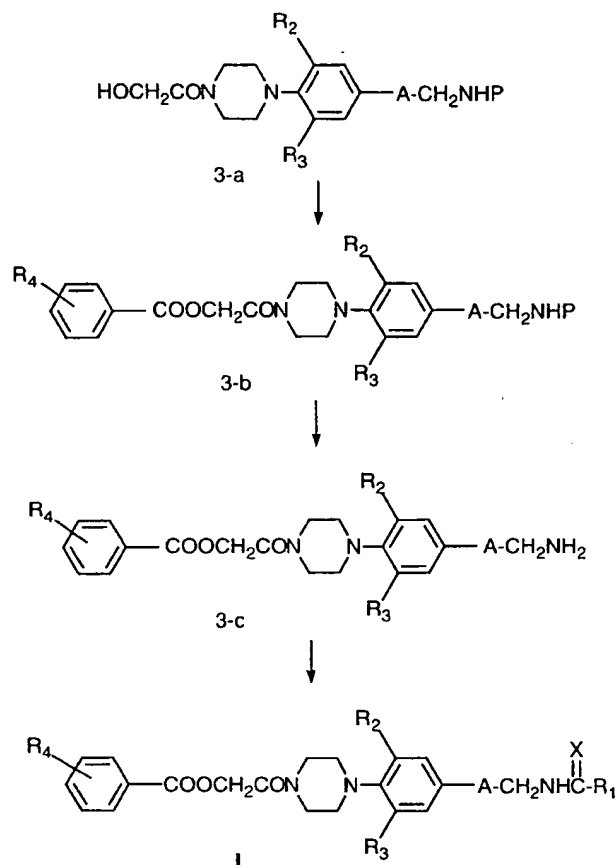


SCHEME II



5

SCHEME III



5 The pharmaceutical compositions of this invention may be prepared by combining the compounds of Formula I of this invention with a solid or liquid pharmaceutically acceptable carrier and, optionally, with pharmaceutically acceptable adjuvants and excipient employing standard and conventional techniques. Solid form compositions include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. A solid carrier

10 can be at least one substance which may also function as a diluent, flavoring agent, solubilizer, lubricant, suspending agent, binder, tablet disintegrating agent, and encapsulating agent. Inert solid carriers include magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, cellulosic materials, low melting wax, cocoa butter, and the like. Liquid form compositions include solutions, suspensions and

15 emulsions. For example, there may be provided solutions of the compounds of this invention dissolved in water and water-propylene glycol and water-polyethylene glycol systems, optionally containing suitable conventional coloring agents, flavoring agents, stabilizers and thickening agents.

Preferably, the pharmaceutical composition is provided employing conventional techniques in unit dosage form containing effective or appropriate amounts of the active component, that is, the compounds of formula I according to this invention.

5 The quantity of active component, that is the compound of formula I according to this invention, in the pharmaceutical composition and unit dosage form thereof may be varied or adjusted widely depending upon the particular application, the potency of the particular compound and the desired concentration. Generally, the quantity of active component will range between 0.5% to 90% by weight of the composition.

10 In therapeutic use for treating, or combating, bacterial infections in warm-blooded animals, the compounds or pharmaceutical compositions thereof will be administered orally, topically, transdermally, and/or parenterally at a dosage to obtain and maintain a concentration, that is, an amount, or blood-level of active component in the animal undergoing treatment which will be antibacterially effective. Generally, such antibacterially effective amount of dosage of active component will be in the range of about 0.1 to about 15 100, more preferably about 1.0 to about 50 mg/kg of body weight/day. It is to be understood that the dosages may vary depending upon the requirements of the patient, the severity of the bacterial infection being treated, and the particular compound being used. Also, it is to be understood that the initial dosage administered may be increased beyond the above upper level in order to rapidly achieve the desired blood-level or the initial dosage may be smaller than the optimum and the daily dosage may be progressively increased 20 during the course of treatment depending on the particular situation. If desired, the daily dose may also be divided into multiple doses for administration, e.g., two to four times per day.

The compounds of formula I according to this invention are administered 25 parenterally, i.e., by injection, for example, by intravenous injection or by other parenteral routes of administration. Pharmaceutical compositions for parenteral administration will generally contain a pharmaceutically acceptable amount of the compound according to formula I as a soluble salt (acid addition salt or base salt) dissolved in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as, for example, water-for-injection and a buffer to provide a 30 suitably buffered isotonic solution, for example, having a pH of about 3.5-6. Suitable buffering agents include, for example, trisodium orthophosphate, sodium bicarbonate, sodium citrate, N-methylglucamine, L(+)-lysine and L(+)-arginine to name but a few representative buffering agents. The compounds according to formula I generally will be

dissolved in the carrier in an amount sufficient to provide a pharmaceutically acceptable injectable concentration in the range of about 1 mg/ml to about 400 mg/ml of solution. The resulting liquid pharmaceutical composition will be administered so as to obtain the above-mentioned antibacterially effective amount of dosage. The compounds of formula I

5 according to this invention are advantageously administered orally in solid and liquid dosage forms.

The oxazolidinone antibacterial agents of this invention have useful activity against a variety of organisms. The in vitro activity of compounds of this invention can be assessed by standard testing procedures such as the determination of minimum inhibitory

10 concentration (MIC) by agar dilution as described in "Approved Standard. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically", 3rd. ed., published 1993 by the National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pennsylvania, USA. The activity of compounds of this invention against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*,

15 *Moraxella catarrhalis* and *H. influenzae* is shown in Table 1.

Antibacterial Activity Minimum Inhibitory Concentration ($\mu\text{g/mL}$)

Table 1

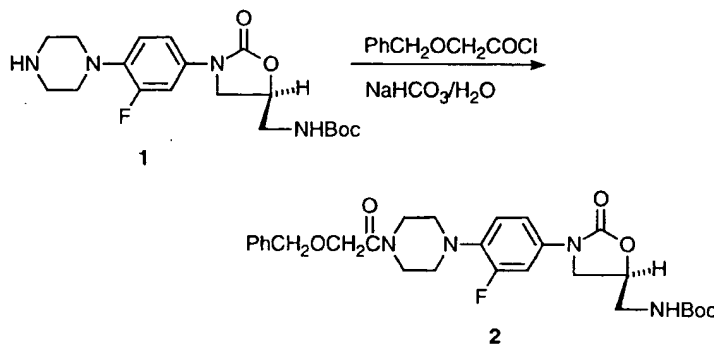
	SAUR. 9213	SEPI 30593	EFAE 12712	SPNE 9912	SPYO 152	HINF 30063	EFAE 9217	MCAT 30607
Ex- number	SAUR 9213 MIC	SEPI 30593 MIC	EFAE 12712 MIC	SPNE 9912 MIC	SPYO 152 MIC	HINF 30063 MIC	EFAE 9217 MIC	MCAT 30607 MIC
1	0.5	0.25	0.5	<0.06	<0.06	4	0.25	0.5
2	1	0.25	0.5	0.125	<0.06	8	0.5	0.5
3	4	2	2	0.5	0.5	64	2	4
4	8	2	2	0.5	0.5	64	2	4
5	2	2	2	0.25	0.25	32	1	2
6	2	1	1	0.25	0.125	16	1	2
7	2	2	2	0.5	0.25	64	1	4
8	2	1	1	0.125	0.125	16	1	1
9	0.5	0.125	0.5	<0.06	<0.06	8	0.5	0.5
10	4	0.5	0.5	0.125	<0.06	8	0.5	2

20

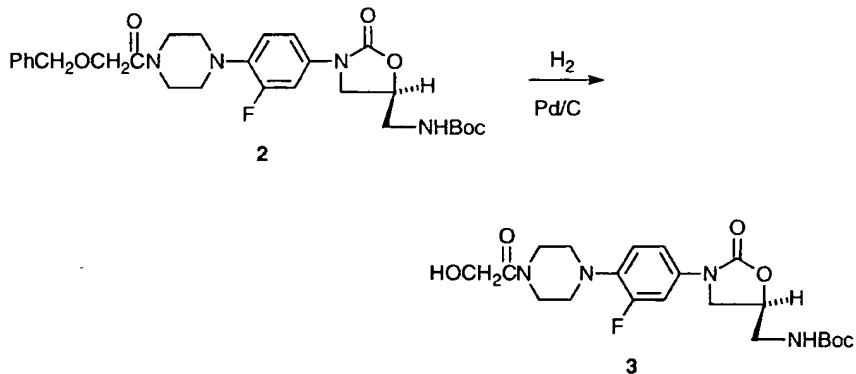
25

EXAMPLES

Example 1: (*S*)-*N*-[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-[(dimethylamino)methyl]benzoic acid ester (**7**)

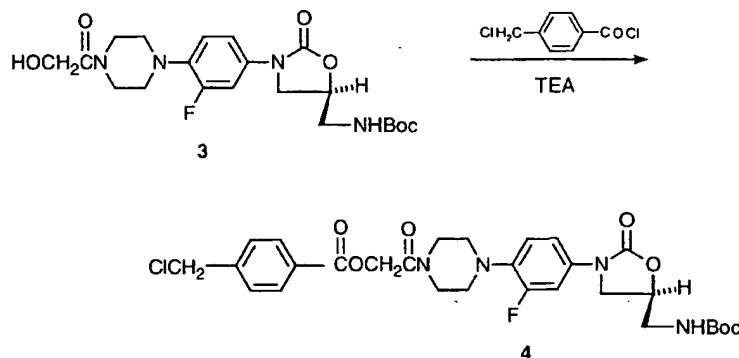
5 **Step 1 :**

A stirred, ice cold mixture of **1** (PCT International Publication WO 98/54161) (20.0 g, 50.7 mmol), acetone (1500 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate (500 ml) is treated, during 20 min, with a solution of benzyloxyacetyl chloride (9.5 ml, 60.8 mmol) in acetone (150 ml). The mixture is allowed to warm slowly to ambient temperature (24°C) and stand for 18 hours. It is extracted with Et₂O and the extract is washed with water and brine, dried (MgSO₄), and concentrated to give 25.4 g of the product **2**.

10 **Step 2 :**

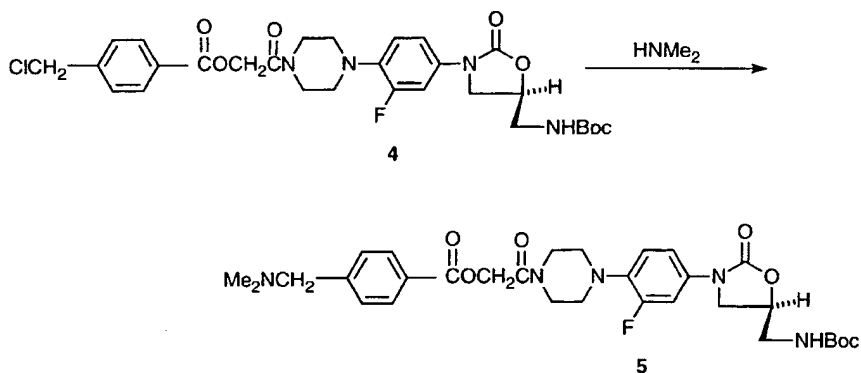
A mixture of **2** (25.0 g, 46.1 mmol), MeOH (1700 ml) and 10% palladium - on - carbon catalyst (6.25 g) is hydrogenated at an initial pressure of 35 p.s.i. for 4 days. Additional catalyst (6.25 g) is added and the hydrogenation is continued for 1 day. The mixture is filtered and the filtrate is concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with 2.5% MeOH-CH₂Cl₂ gave the product which is crystallized from acetone - CH₂Cl₂ to give 13.7 g of **3**.

Step 3:



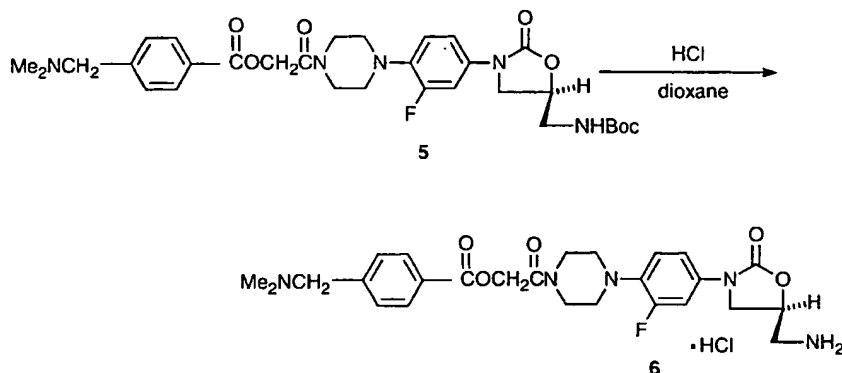
A stirred mixture of **3** (5.70 g, 12.6 mmol) and triethylamine (2.99 ml, 21.4 mmol) in CH_2Cl_2 (76 ml) is treated at ambient temperature (24°C) with a solution of 4-(chloromethyl) benzoyl chloride (3.57 g, 18.9 mmol) in CH_2Cl_2 (32 ml) and kept at ambient temperatures for 4 days. It is washed with saturated aqueous NaHCO_3 , dried (MgSO_4) and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ gave the product which is dissolved in CH_2Cl_2 (40 ml) and precipitated with hexane to give 5.37 g of **4**.

Step 4:



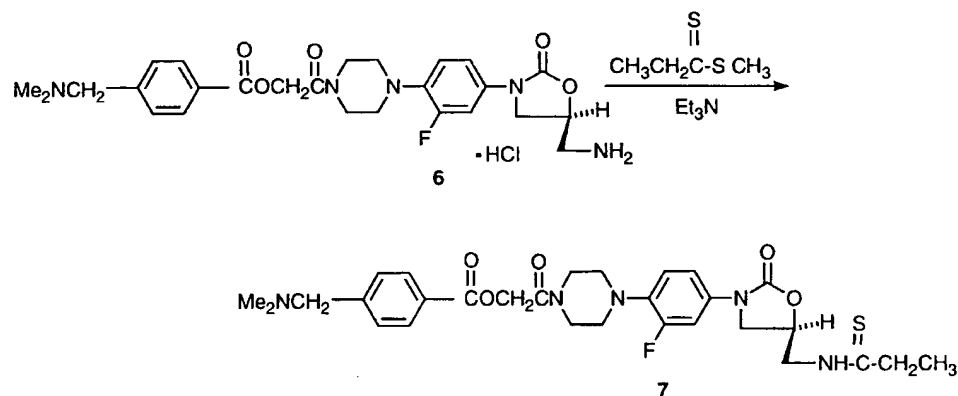
A stirred mixture of **4** (650 mg, 1.05 mmol), NaI (11 mg), 2M dimethylamine in MeOH (2.1 ml, 4.20 mmol) and acetone (14 ml) is kept at ambient temperature for 24 h, mixed with water (20 ml) and extracted with CH_2Cl_2 . The extracts are dried (MgSO_4) and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with 5% $\text{MeOH}/0.5\% \text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ gave 559 mg of **5**.

Step 5:



Compound **5** (520 mg, 0.847 mmol) is cooled in an ice bath and treated with 4N HCl in dioxane (10 ml). The mixture is stirred in the ice bath for 2 hours and at ambient temperature (24°C) for 1.5 hours and concentrated. Three 4.0 ml portions of CH₂Cl₂ are mixed with the residue with concentration after each addition to give **6**.

Step 6:

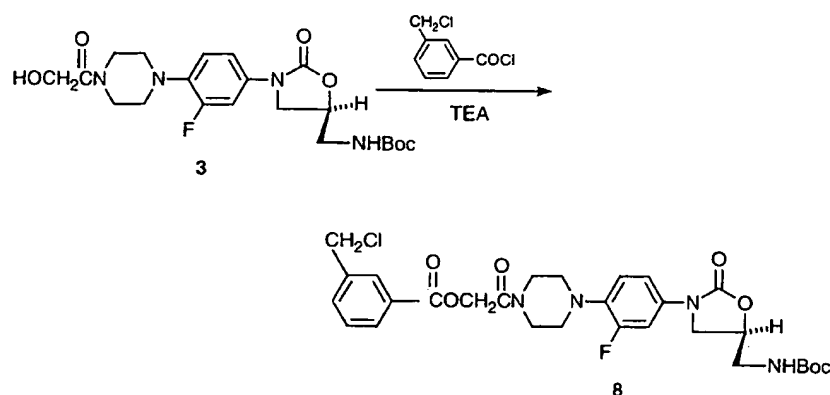


A stirred mixture of **6** (400 mg, 0.727 mmol), triethylamine (0.81 ml, 5.82 mmol) and methyl dithiopropanoate (350 mg, 2.91 mmol) in CH₂Cl₂ (7 ml)/THF (7 ml) is kept at ambient temperature (24°C) for 2 days, mixed with water and extracted with CH₂Cl₂. The extract is dried (MgSO₄) and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with 5% MeOH/0.5% NH₄OH/CH₂Cl₂ gave the product which is crystallized from CH₂Cl₂/heptane to give the titled product **7**.

MS (FAB) *m/z* 586 (M+H⁺); HRMS (FAB) calcd for C₂₉H₃₇FN₅O₅S (M+H⁺) 586.2499, found 586.2485. Anal. Calcd for C₂₉H₃₆FN₅O₅S: C, 59.47; H, 6.20; N, 11.96. Found: C, 59.04; H, 6.25; N, 11.83.

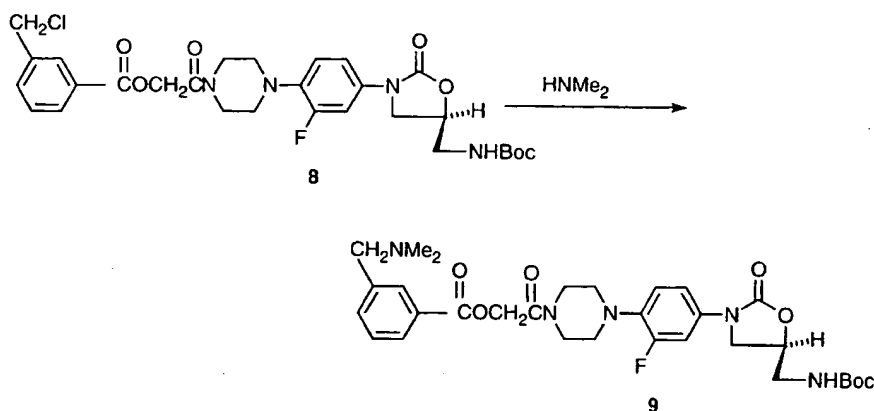
Example 2: (*S*)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-[(hydroxy acetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-[(dimethylamino)methyl]benzoic acid ester (**11**)

Step 1:

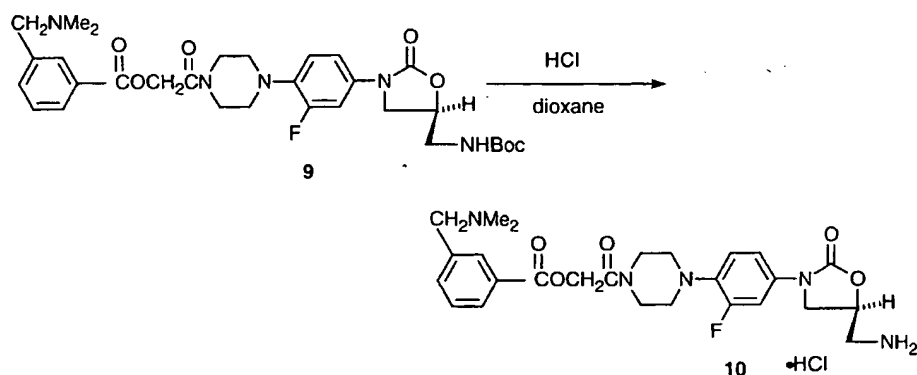


- 5 A stirred solution of **3** (Example 1, Step 2) (1.80 g, 3.99 mmol) and triethylamine (0.83 ml, 5.99 mmol) in CH_2Cl_2 (24 ml) is treated, dropwise with a solution of 3-(chloromethyl)benzoyl chloride (980 mg, 5.18 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) and kept at ambient temperature (24°C) for 18 hours and at reflux for 5 hours. Additional 3-(chloromethyl)benzoyl chloride (150 μl) and triethylamine (166 μl) are added and the
- 10 mixture is refluxed for 18 hours, mixed with saturated aqueous NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 . The extract is dried (MgSO_4) and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with 2.5% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ gave 1.68 g of **8**.

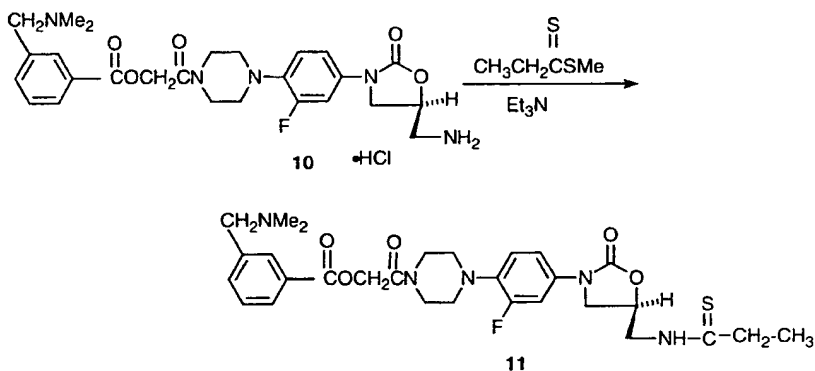
Step 2:



- 15 A stirred mixture of **8** (725 mg, 1.20 mmol), sodium iodide (12 mg), 2 M dimethylamine in MeOH (2.3 ml, 4.56 mmol) and acetone (16 ml) is kept at ambient temperature (24°C) for 4 days, mixed with water and extracted with CH_2Cl_2 . The extract is dried (MgSO_4) and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with mixtures of $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ containing 2.5-5% MeOH gave 632 mg of **9**.

Step 3:

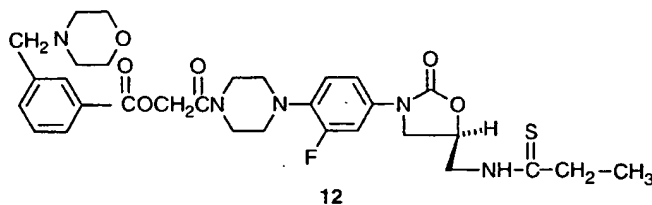
Compound **9** (570 mg, 0.929 mmol) is cooled in an ice bath and treated with 4N HCl in dioxane (10 ml). The mixture is stirred in the ice bath for 2 hours and at ambient temperature (24°C) for 1.5 hours and concentrated. The residue is mixed with three 40 ml portions of CH₂Cl₂ with concentration after and each addition to give **10**.

Step 4:

A stirred mixture of **10** (490 mg, 0.891 mmol), triethylamine (0.99 ml, 7.13 mmol) and methyl dithiopropionate (429 mg, 3.56 mmol) in CH₂Cl₂ (8.5 ml)/THF (8.5 ml) is kept at ambient temperature (24°C) for 18 hours and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with 5% MeOH/CH₂Cl₂ gave a mixture of **11** and its hydrochloride salt. This is mixed with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The extract is washed with dilute NaCl, dried (MgSO₄) and concentrated. Crystallization of the residue from EtOAc-heptane gave 329 mg of the titled product **11**.

Anal. Calcd for C₂₉H₃₆FN₅O₅S: C, 59.47; H, 6.20; N, 11.96. Found: C, 59.16; H, 6.30; N, 11.81.

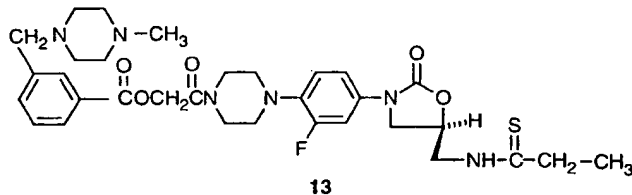
Example 3: (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-[(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-(morpholinomethyl)benzoic acid ester (**12**)



This compound is prepared as described for **11** in Example 2 by substituting morpholine for dimethylamine in Step 2 and refluxing the mixture for 4 days. The titled compound **12** is recrystallized from MeOH and had: MS (EI) m/z 627 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{31}H_{38}FN_5O_6S$: C, 59.31; H, 6.10; N, 11.16. Found: C, 59.32; H, 6.18; N, 11.12.

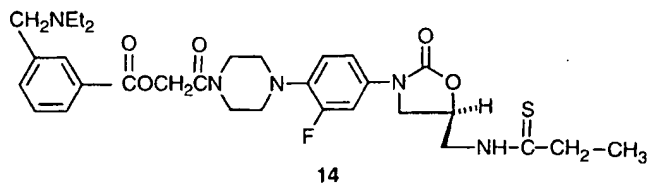
Example 4: (*S*)-N-[[3-[[3-fluoro-4-[[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-[[4-methyl-1-piperazinyl]methyl]benzoic acid ester (**13**)



This compound is prepared as described for **11** in Example 2 by substituting 4-methylpiperazine for dimethylamine and CH_2Cl_2 for acetone in Step 2 and refluxing the mixture for 18 hours to give the titled product (**13**).

MS (EI) m/z 640 (M^+); HRMS (FAB) calcd for $C_{32}H_{42}FN_6O_5S$ ($M+H^+$) 641.2921, found: 641.2915.

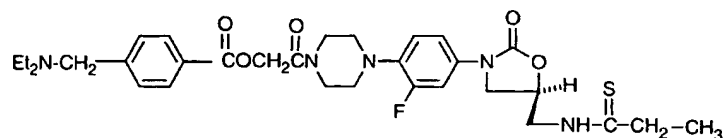
Example 5: (*S*)-N-[[3-[[3-fluoro-4-[[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-[[diethylamino]methyl]benzoic acid ester (**14**)



This compound is prepared as described for **11** in Example 2 by substituting diethylamine for dimethylamine in Step 2 and refluxing the mixture for 18 hours. The titled product (**14**) is crystallized from acetone-heptane.

MS (EI) m/z 613 (M^+). Anal. Calcd for $C_{31}H_{40}FN_5O_5S$: C, 60.67; H, 6.57; N, 11.41. Found: C, 60.55; H, 6.62; N, 11.39.

Example 6: (*S*)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-[(diethylamino)methyl]benzoic acid ester (**15**)

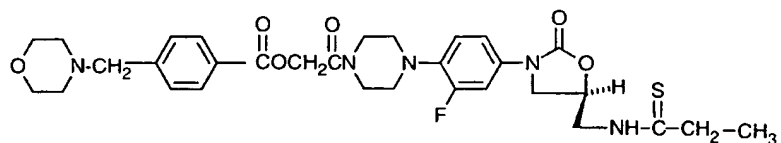


15

Compound **15** is prepared as described for compound **7** in Example 1 by substituting diethylamine for dimethylamine in Step 4 and allowing the reaction to proceed for 2 days at ambient temperature and at reflux for 5 hours. The titled product (**15**) is crystallized from EtOAc-heptane.

MS (EI) m/z 613 (M^+). Anal. Calcd for $C_{31}H_{40}FN_5O_5S$: C, 60.67; H, 6.57; N, 11.41. Found: C, 60.61; H, 6.67; N, 11.32.

Example 7: (*S*)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-(morpholinomethyl)benzoic acid ester (**16**)

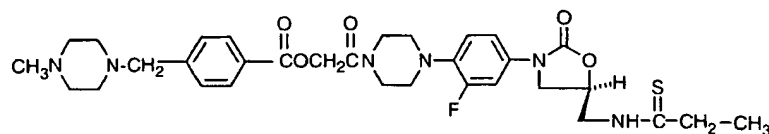


16

This compound is prepared as described for compound **7** in Example 1 by substituting morpholine for dimethylamine in Step 4 and refluxing the mixture for 24 hours. The titled product **16** is recrystallized from acetone- CH_2Cl_2 .

MS (EI) m/z 627 (M^+). Anal. Calcd for $C_{31}H_{38}FN_5O_6S$: C, 59.31; H, 6.10; N, 11.16. Found: C, 59.17; H, 6.21; N, 11.05.

Example 8: (*S*)-*N*-[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]benzoic acid ester (**17**)

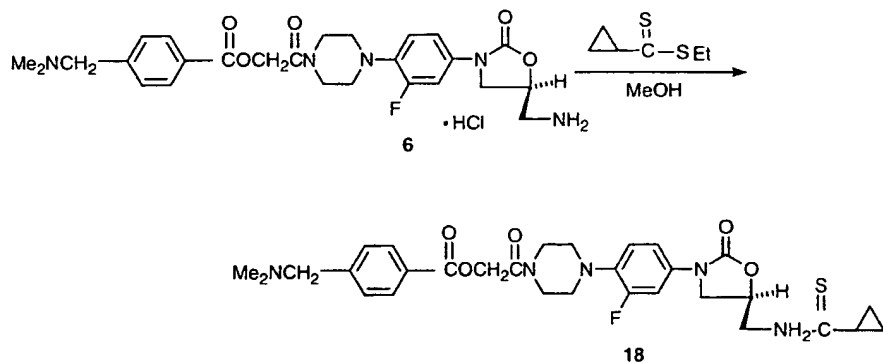


17

5 This compound is prepared as described for compound **7** in Example 1 by substituting 1-methylpiperazine for dimethylamine and CH_2Cl_2 for acetone in Step 4 and refluxing the mixture for 24 hours. In Step 6 of this synthesis the product is mixed with saturated aqueous NaHCO_3 and extracted with EtOAc to give the pure free base **17**, which is recrystallized from acetone-heptane.

10 MS (EI) m/z 640 (M^+); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 641.2921, found: 641.2916. Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$: C, 59.98, H, 6.45; N, 13.11. Found: C, 59.70; H, 6.53; N, 13.05.

Example 9: (*S*)-*N*-[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]cyclopropanecarbothioamide 4-[(dimethylamino)methyl]benzoic acid ester (**18**)

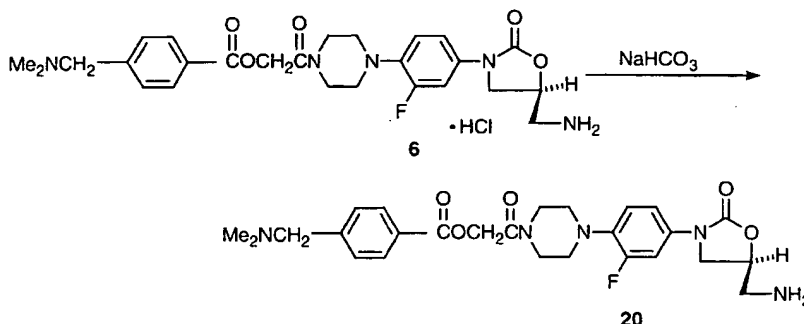


20 A stirred mixture of **6** (Example 1, Step 5) (792 mg, 1.44 mmol), triethylamine (1.6 ml, 11.5 mmol), ethyl dithiocyclopropanecarboxylate (842 mg, 5.76 mmol) and MeOH (20 ml) is kept at ambient temperature (24°C) for 2 hours and concentrated. The residue is triturated with EtOAc (15 ml) for 18 hours and the resulting solid is chromatographed on silica gel with 4% MeOH/ CH_2Cl_2 . The product is crystallized from EtOAc-heptane to give 388 mg of the title compound **18**.

MS (EI) m/z 597 (M^+); HRMS (FAB) calcd for $C_{30}H_{37}FN_5O_5S$ ($M+H^+$) 598.2499, found: 598.2510. Anal. Calcd for $C_{30}H_{36}FN_5O_5S$: C, 60.28; H, 6.07; N, 11.72. Found: C, 60.06; H, 6.14; N, 11.62.

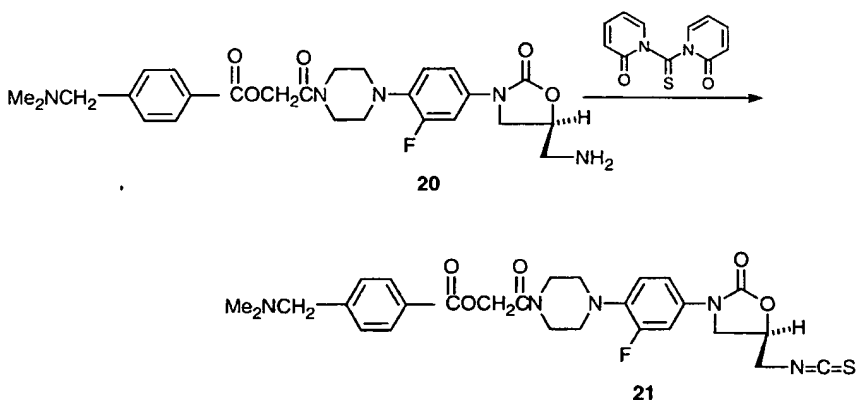
- 5 **Example 10:** (*S*)-*N*-[[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]thiourea 4-[(dimethylamino)methyl]benzoic acid ester (**19**)

Step 1:



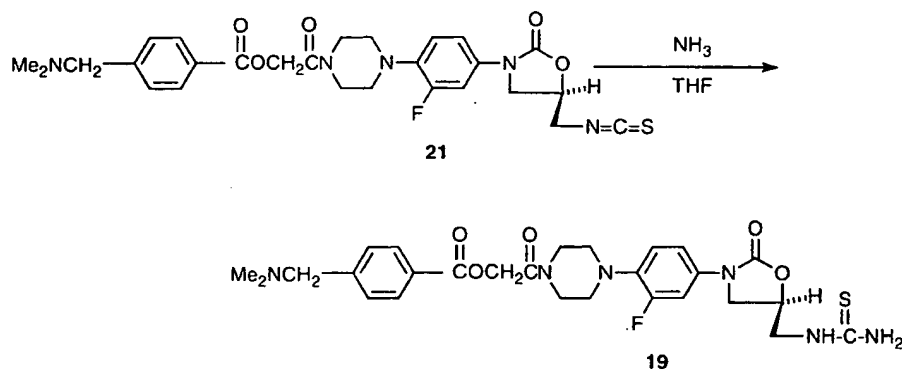
- The hydrochloric acid salt (**6**) prepared from **5** (762 mg, 1.24 mmol) as in Example 1, Step 5 is neutralized with aqueous $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2 . The extract is dried ($MgSO_4$) and concentrated to give 658 mg of **20**.

Step 2:



- A stirred, ice cold solution of **20** (594 mg, 1.16 mmol) in CH_2Cl_2 (75 ml) is treated with 1,1'-thiocarbonyldi-2(1H)-pyridone (323 mg, 1.39 mmol), kept at ambient temperature (24°C) for 18 hours and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with 2.5% MeOH/ CH_2Cl_2 gave a product mixture that is mixed with water and extracted with CH_2Cl_2 . The extract is washed with water, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give 483 mg of **21**.

Step 3:

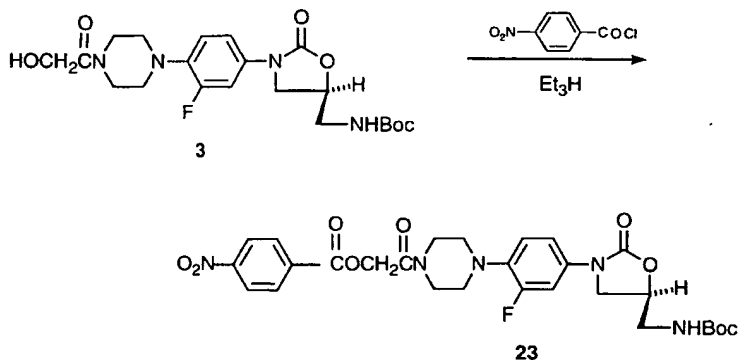


- Excess anhydrous ammonia is bubbled into an ice cold solution of **21** (483 mg, 0.869 mmol) in THF (25 ml) and the mixture is stirred for 20 minutes and concentrated.
- 5 Chromatography of the residue on silica gel with 10% MeOH/CH₂Cl₂ gave the title compound **19** which is recrystallized from acetonitrile.

MS (EI) *m/z* 572 (M⁺). Anal. Calcd for C₂₇H₃₃FN₆O₅S: C, 56.63; H, 5.81; N, 14.68. Found: C, 56.41; H, 5.89; N, 14.56.

- 10 **Example 11:** (*S*)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-(glycylamino)benzoic acid ester (**22**)

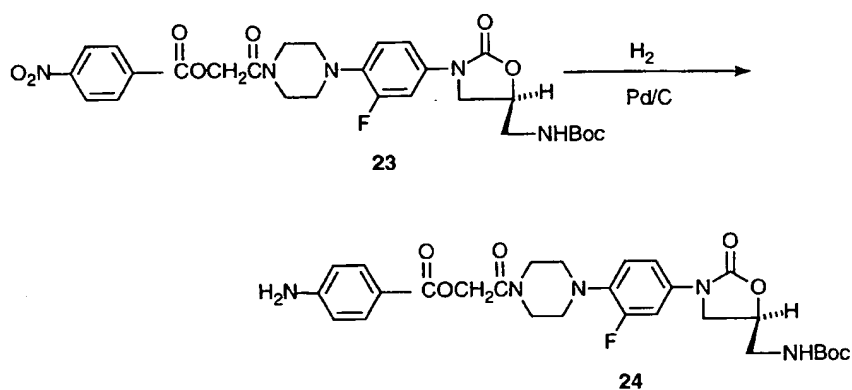
Step 1:



- A stirred mixture of **3** (Example 1, Step 2) (1.098 g, 2.43 mmol) and triethylamine (0.70 ml) in CH₂Cl₂ (20 ml), under nitrogen is treated with 4-nitrobenzoyl chloride (0.553 g, 2.98 mmol) and kept at ambient temperature (24°C) for 3 hours. It is then treated with 1N HCl (10 ml) and extracted with CH₂Cl₂. The extract is dried (Na₂SO₄) and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with 2% MeOH/CH₂Cl₂ gave 1.24 g of **23**.

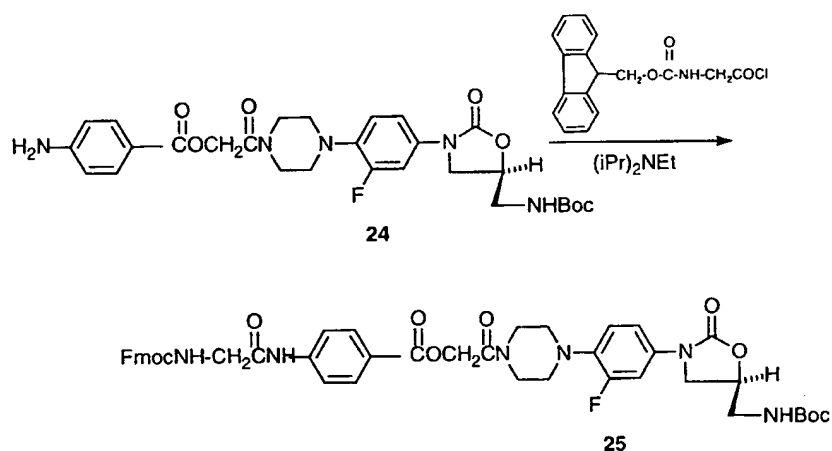
20

Step 2:



A mixture of **23** (1.24 g, 2.06 mmol), 10% palladium-on-carbon catalyst (0.51 g), MeOH (75 ml) and CH₂Cl₂ (75 ml) is hydrogenated at an initial pressure of 20 psi for 1 hour 50 minutes and filtered. Concentration of the filtrate gave 1.08 g of **24**.

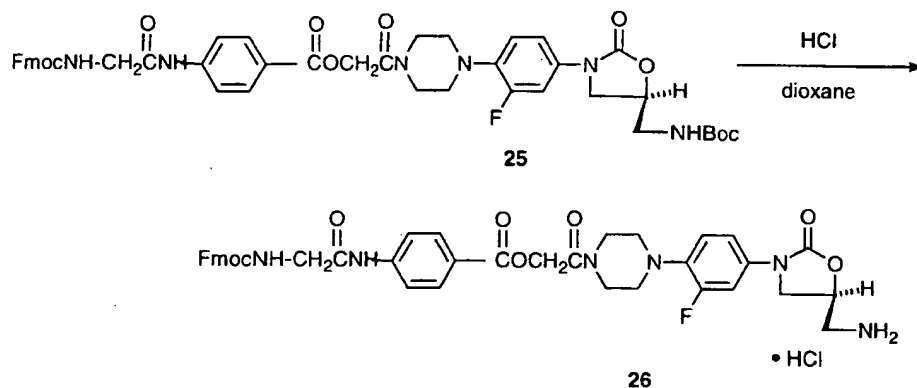
Step 3:



An ice cold, stirred mixture of **24** (0.56 g, 0.98 mmol) and diisopropylethylamine (0.17 ml, 0.96 mmol) in THF (20 ml) under nitrogen is treated portionwise during 80 seconds with N-Fmoc-glycyl chloride (0.336 g, 1.06 mmol) and kept in the ice bath for 1 hour. Additional diisopropylethylamine (9 μ l) and N-Fmoc-glycyl chloride (0.04 g) are added and the reaction is continued for 65 minutes. The mixture is concentrated *in vacuo* and the residue is chromatographed on silica gel with 3% MeOH/CH₂Cl₂ to give 0.80 g of **25**.

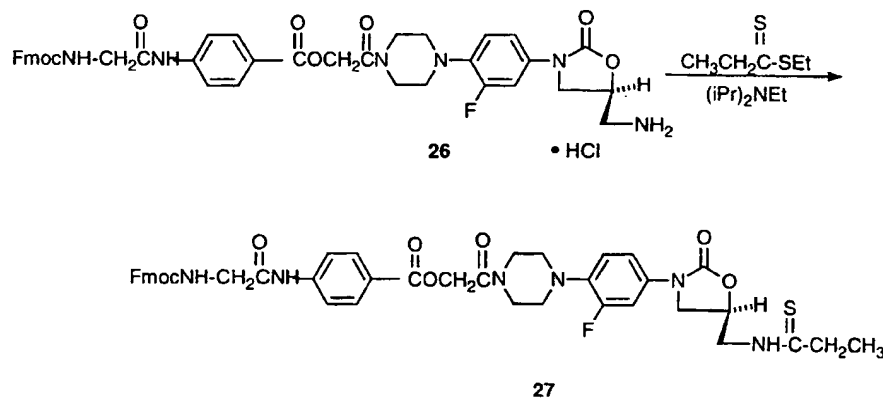
15

Step 4:



An ice cold solution of **25** (0.23 g, 0.27 mmol) in dioxane (6 ml), under nitrogen, is treated, dropwise with cold 4N HCl in dioxane (3 ml), kept in the ice bath for 100 minutes and at ambient temperature for 2 hours and concentrated *in vacuo* to give 0.31 g of **26**.

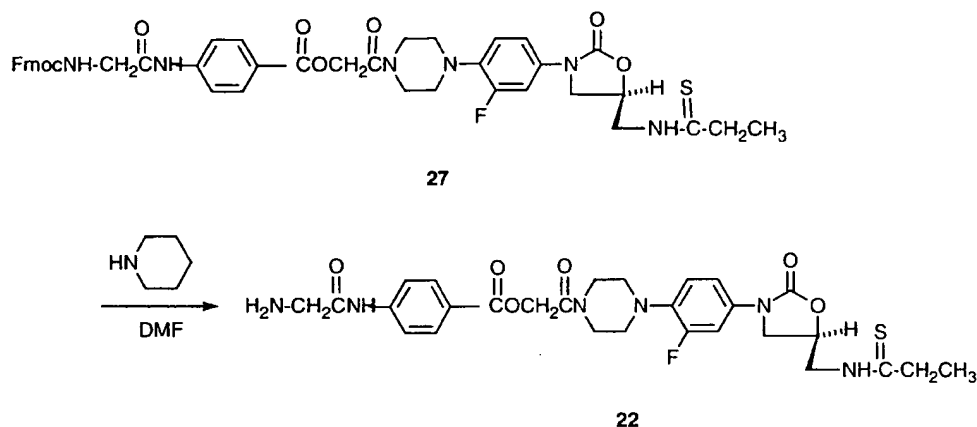
Step 5:



A stirred mixture of **26** (0.20 g), diisopropylethylamine (0.26 ml), THF (6 ml) and CH_2Cl_2 (25 ml) is treated with ethyl dithiopropionate (0.10 ml) and kept at ambient temperature (24°C) for 26 hours. Methanol (5 ml) is added to the mixture which is kept at ambient temperature for 48 hours and at 45-50°C for 4 hours. It is concentrated and the residue is chromatographed over silica gel with 2.5% MeOH/ CH_2Cl_2 to give 0.09 g of **27**.

15

Step 6:

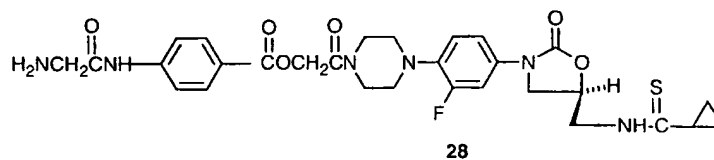


A stirred solution of **27** (0.09 g) in DMF (1 ml), under nitrogen, is treated with piperidine (0.027 ml), kept at ambient temperature for 15 min and concentrated *in vacuo*.

- 5 Chromatography of the residue on silica gel with 0.4% $\text{NH}_4\text{OH}/4\%$ $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ gave the title compound **22**.

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 601.2244, found 601.2251.

- Example 12:** (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]cyclopropanecarbothioamide 4-(glycylamino)benzoic acid ester (**28**)
- 10

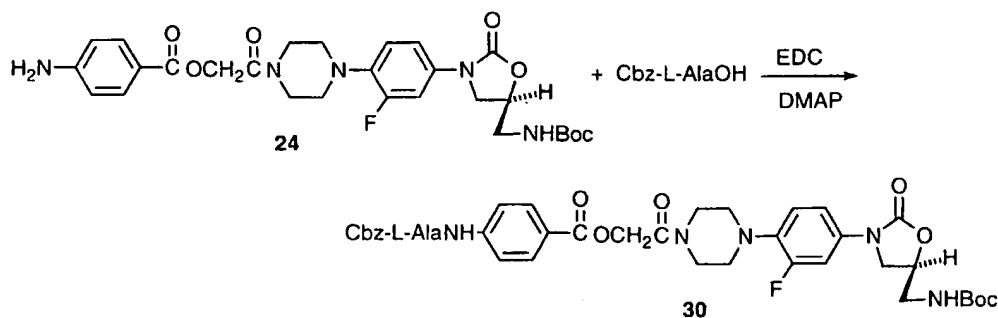


- The title compound **28** is prepared as described for compound **22** in Example 11 by substituting ethyl dithiocyclopropanecarboxylate for ethyl dithiopropionate in Step 5 which
- 15 is carried out in MeOH at 45°C.

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 613.2244, found 613.2233.

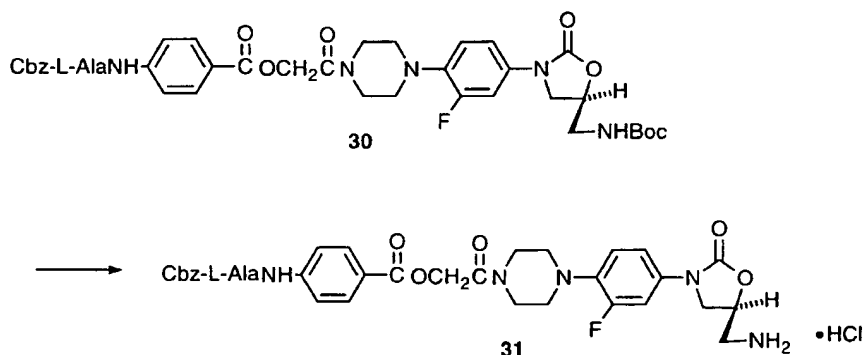
- Example 13:** (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-(L-alanyl-amino)benzoic acid ester (**29**)
- 20

Step 1:



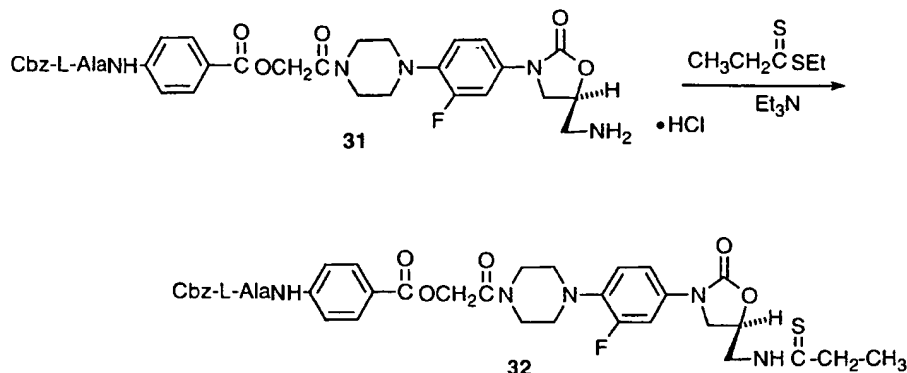
A stirred mixture of carbobenzyloxy-L-alanine (0.48 g, 0.0022 mol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC, 0.43 g, 0.0023 mol) in pyridine (15 ml) was kept, under nitrogen, for 5 minutes and treated with 4-(dimethylamino)pyridine (15 mg) and **24** (Example 11, Step 2) (1.0 g, 0.0018 mol). The mixture was kept at ambient temperature (24°C) for 21 hours, treated with additional carbobenzyloxy-L-alanine (0.20 g) and EDC (0.18 g), kept at ambient temperature for 6 hours and at 0°C for 72 hours and concentrated *in vacuo*. Chromatography of the residue on silica gel with 2.5% MeOH-CHCl₃ gave 1.1 g of **30**: MS (ES) *m/z* 777 (M+H⁺), 799 (M+Na⁺)

Step 2:



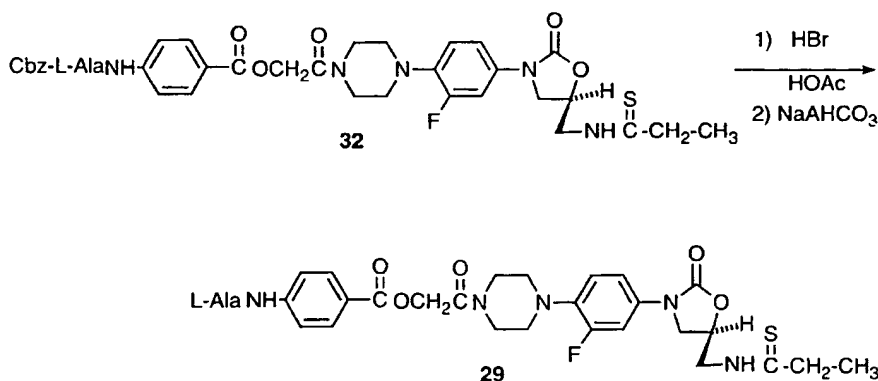
An ice cooled, stirred mixture of **30** (1.1 g) and dioxane (20 ml), under nitrogen, was treated during 3 minutes with ice cold 4N hydrogen chloride in dioxane (10 ml) and kept in the ice bath for 1 hour and at ambient temperature for 2 hours and 20 minutes. Excess hydrogen chloride was removed under a stream of nitrogen and the remaining mixture was concentrated *in vacuo* to give 1.1 g of **31**, a white solid: MS (ES) *m/z* 677 (M+H⁺).

Step 3:



A stirred mixture of **31** (0.5 g) and triethylamine (0.36 ml) in methanol (10 ml) under nitrogen, was treated with ethyl dithiopropanoate (0.10 ml) and kept at ambient temperature for 1 hour 45 minutes. The solid was collected by filtration and washed with cold MeOH to give 0.26 g of **32**, a white solid: MS (ES) m/z 749 ($M+H^+$).

Step 4:

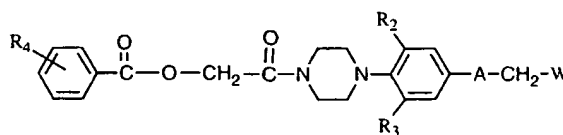


Compound **32** (0.13 g) was treated with 30% hydrogen bromide in acetic acid (3.8 ml) stirred at ambient temperature for 30 minutes and mixed with Et₂O (25 ml). The supernatant liquid was decanted and the residue was washed twice with Et₂O and collected by filtration. A solution of the solid in water was neutralized (pH 9-10) with saturated aqueous NaHCO₃ and the resultant solid was collected by filtration and washed with water to give 0.073 g of product. It was combined with the product (0.097g) from a second identical reaction and chromatographed on silica gel with 4% MeOH-0.2% NH₄OH-CH₂Cl₂. Crystallization of the resulting product from MeOH gave 0.071 g of **29**: mp 220-221°C. HRMS (FAB) calcd for C₂₉H₃₆FN₆O₆S ($M+H^+$) 615.2401, found 615.2405.

CLAIMS

We claim:

1. A compound of formula I:

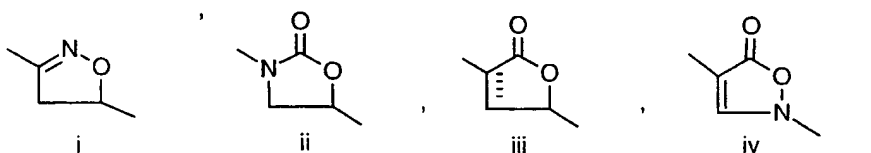


5

I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

A is a structure i, ii, or iii



W is

- 10
- a) $\text{NHC}(=\text{X})\text{R}_1$,
 - b) $-\text{O-het}$, $-\text{S-het}$, or $-\text{NH-het}$; provided that when A is a structure iv, W is not the section b);

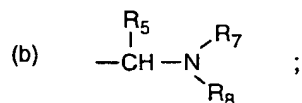
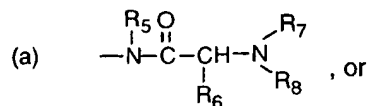
X is O, or S;

R_1 is

- 15
- (a) H,
 - (b) NH_2 ,
 - (c) $\text{NHC}_{1-4}\text{alkyl}$,
 - (d) $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, optionally substituted by one or more F, Cl, or CN,
 - (e) $\text{C}_{2-4}\text{alkenyl}$,
 - (f) $\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$,
 - 20 (g) $\text{SC}_{1-4}\text{alkyl}$, or
 - (h) $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}\text{cycloalkyl}$;

R_2 and R_3 are independently H, F, Cl or $\text{C}_{1-2}\text{alkyl}$;

R_4 is positioned at either C-3 or C-4 and is:



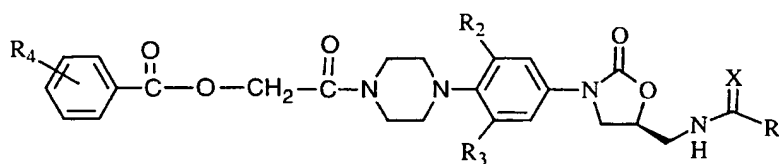
R₅ is H, or CH₃;

R₆ is H, or C₁₋₄alkyl, optionally substituted by OH, SH, SCH₃, NH₂ or NHC(=NH)NH₂;

R₇ and R₈ are independently

- 5 (a) H,
 (b) C₁₋₄alkyl, or
 (c) R₇ and R₈ together with the nitrogen to which they are attached to form a saturated 5-, 6-, or 7-membered heterocyclic ring which may have additional heteroatoms selected from the group consisting of O, S(O)_n, or or N-R₅;
- 10 het is a C-linked five- (5) or six- (6) membered saturated or unsaturated heterocyclic ring having 1, 2, or 3 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, sulfur, and nitrogen, which is optionally fused to a benzene ring; at each occurrence, wherein het is optionally substituted with one or more halo, OH, CF₃, OC₁₋₆alkyl, CN, C₁₋₆alkyl, S(=O)_iR⁹, C(=X)R¹⁰, OC(=O)R¹⁰, NHC(=O)R¹⁰, or NR¹⁰R¹⁰, oxo, or oxime; wherein R⁹ is
- 15 C₁₋₆alkyl, aryl, or NR⁷R⁸; R¹⁰ is H, C₁₋₆alkyl, aryl, or NR⁷R⁸;
 n is 0, 1, or 2; and with the proviso that when X is O, R₄ is not the subsection (a).

2. A compound of claim 1 which is a compound of formula IA

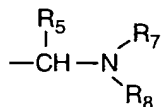


20

IA.

3. A compound of claim 2 wherein R₁ is C₁₋₄alkyl.
4. A compound of claim 2 wherein R₁ is ethyl.
- 25 5. A compound of claim 2 wherein R₁ is NH₂.

6. A compound of claim 2 wherein R₁ is C₃₋₆cycloalkyl.
7. A compound of claim 1 wherein X is sulfur atom.
- 5 8. A compound of claim 1 wherein X oxygen atom.
9. A compound of claim 1 wherein R₂ and R₃ are independently H or F.
- 10 10. A compound of formula I according to claim 1 wherein at least one of said R₂ and R₃ is H, the other one is F.
11. A compound of claim 1 wherein R₄ is -CH₂N(CH₃)₂.
- 15 12. A compound of claim 1 wherein R₄ is 4-morpholinylmethyl.
13. A compound of claim 1 wherein R₄ is 4-methyl-1-piperazinylmethyl.
14. A compound of claim 1 wherein R₄ is



20

wherein R₅, R₇ and R₈ are the same as defined in claim 1.

15. Use of a compound of formula I as shown in Claim 1, for manufacturing of medicinals for treating microbial infections.
- 25 16. The use of claim 15 wherein said compound of formula I is administered orally, parenterally, transdermally, or topically in a pharmaceutical composition.
17. The use of claim 15 wherein said compound is administered in an amount of from
30 about 0.1 to about 100 mg/kg of body weight/day.

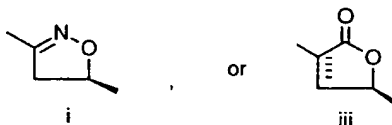
18. The use of claim 15 wherein said compound is administered in an amount of from about 1 to about 50 mg/kg of body weight/day.
19. A use for treating microbial infections of claim 15 wherein the infection is skin
5 infection.
20. A use for treating microbial infections of claim 15 wherein the infection is eye infection.
- 10 21. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
22. A compound of claim 1 which is
- (1) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-[(dimethylamino)methyl]benzoic acid
15 ester,
- (2) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-[(hydroxy acetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-[(dimethylamino)methyl]benzoic acid ester,
- 20 (3) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-[(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-(morpholinomethyl)benzoic acid ester,
- (4) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]benzoic acid ester,
- 25 (5) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-[(diethylamino)methyl]benzoic acid ester,
- (6) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-[(diethylamino)methyl]benzoic acid ester,
- (7) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-(morpholinomethyl)benzoic acid ester,
30
- (8) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]benzoic acid ester,

- (9) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]cyclopropanecarbothioamide 4-[(dimethylamino)methyl]benzoic acid ester,
- (10) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]thiourea 4-[(dimethylamino)methyl]benzoic acid ester,
- (11) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-(glycylamino)benzoic acid ester,
- (12) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]cyclopropanecarbothioamide 4-(glycylamino)benzoic acid ester, or
- (13) (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-(L-alanylamino)benzoic acid ester.

23. A compound of claim 1 which is

- (1) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-[(dimethylamino)methyl]benzoic acid ester,
- (2) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-(morpholinomethyl)benzoic acid ester, or
- (3) (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]benzoic acid ester.

24. A compound of claim 1 wherein structure i, or iii is



25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 00/32432

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D263/20 A61K31/495 A61P31/04

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 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 652 238 A (BRICKNER ET. AL.) 29 July 1997 (1997-07-29) cited in the application claims; examples 7,8,21,28 ---	1-24
Y	WO 97 30981 A (PHARMACIA AND UPJOHN) 28 August 1997 (1997-08-28) claims; examples ---	1-24
P, Y	WO 99 64416 A (ZENECA) 16 December 1999 (1999-12-16) claims; examples -----	1-24

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 February 2001

Date of mailing of the international search report

21/02/2001

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

Helps, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 00/32432

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5652238 A	29-07-1997	AT 182142 T	15-07-1999
		AU 698699 B	05-11-1998
		AU 8010394 A	13-06-1995
		CA 2174107 A	01-06-1995
		CN 1135752 A, B	13-11-1996
		DE 69419523 D	19-08-1999
		DE 69419523 T	25-11-1999
		DK 730591 T	31-01-2000
		EP 0730591 A	11-09-1996
		ES 2133588 T	16-09-1999
		GR 3031420 T	31-01-2000
		JP 9505582 T	03-06-1997
		LV 12538 A	20-10-2000
		NZ 274966 A	26-01-1998
		SI 730591 T	31-12-1999
WO 9514684 A	01-06-1995		
ZA 9407885 A	09-04-1996		
WO 9730981 A	28-08-1997	AU 703831 B	01-04-1999
		AU 1954797 A	10-09-1997
		CA 2243706 A	28-08-1997
		EP 0883611 A	16-12-1998
		JP 2000505084 T	25-04-2000
		US 5736545 A	07-04-1998
		ZA 9701287 A	14-08-1998
WO 9964416 A	16-12-1999	AU 4156599 A	30-12-1999

BX

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 June 2001 (28.06.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/46185 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 417/10, 413/10

(21) International Application Number: PCT/US00/32451

(22) International Filing Date:
12 December 2000 (12.12.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/171,916 21 December 1999 (21.12.1999) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HESTER, Jackson, B., Jr. [US/US]; 9219 East ML Avenue, Galesburg, MI 49053 (US). ALEXANDER, David, L. [US/US]; 525 S. Burdick, Apt. 3702, Kalamazoo, MI 49007-5257 (US).

(74) Agent: YANG, Lucy, X.; Intellectual Property Legal Services, Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, 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, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

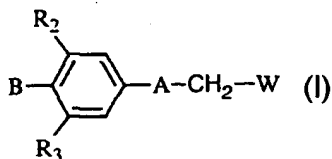
- With international search report.
- Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 01/46185 A1

(54) Title: OXAZOLIDINONES HAVING A SULFOXIMINE FUNCTIONALITY AND THEIR USE AS ANTIMICROBIAL AGENTS



(57) Abstract: The present invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein: A is a structure i, ii, iii, or iv; B is (a), (b), (c) W is NHC(=X)R₁, or -Y-het; provided that when A is a structure iv, W is not -Y-het; Z is S(=O)(=N-R₃); and R₂ and R₃ are independently H, F, Cl, methyl or ethyl; which have potent activities against Gram-positive and Gram-negative bacteria.

OXAZOLIDINONES HAVING A SULFOXIMINE FUNCTIONALITY AND THEIR USE AS ANTIMICROBIAL AGENTS**FIELD OF THE INVENTION**

5 The present invention relates to novel oxazolidinones which have a sulfoximine functionality and their preparations. These compounds have potent activities against Gram-positive and Gram-negative bacteria.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 The oxazolidinone antibacterial agents are a novel synthetic class of antimicrobials with potent activity against a number of human and veterinary pathogens, including Gram-positive aerobic bacteria such as multiply-resistant staphylococci and streptococci, anaerobic organisms such as bacteroides and clostridia species, and acid-fast organisms such as *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*.

15 However, oxazolidinones generally do not demonstrate an activity at a useful level against aerobic Gram-negative organisms. Thus, the use of these oxazolidinone antibacterial agents is limited to infectious states due to Gram-positive bacteria. Accordingly, it is among the objects of the present invention to provide pharmaceutical compounds which have broader antibacterial activity including the activity against aerobic
20 Gram-negative organisms. We have now discovered that the oxazolidinones of the present invention increase the spectrum of activity to include gram-negative organisms such as *Haemophilus influenza* and *Moraxella catarrhalis*.

INFORMATION DISCLOSURE

25 U.S. Patent 5,688,792 discloses substituted oxazine and thiazine oxazolidinone useful as antibacterials.

 PCT International Publication WO 98/54161 discloses oxazolidinone antibacterial agents having a thiocarbonyl functionality.

30 U.S. Patent 5,968,962 and PCT International Publication WO 99/29688 discloses phenyloxazolidinones having a C-C bond to 4-8 membered heterocyclic rings.

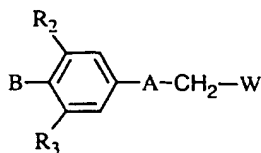
 U.S. Patent 5,952,324 discloses bicyclic oxazine and thiazine oxazolidinone useful as antibacterials.

 PCT publications, WO 99/64416, WO99/64417, and WO 00/21960 disclose oxazolidinone derivatives useful as antibacterial agents.

PCT publication, WO 00/10566 discloses isoxazolinones useful as antibacterial agents.

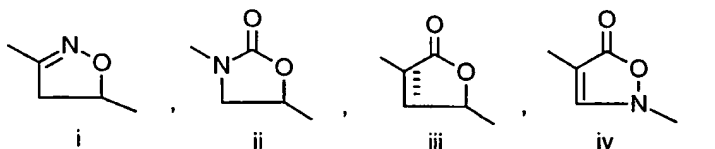
SUMMARY OF THE INVENTION

5 The present invention provides a compound of formula I



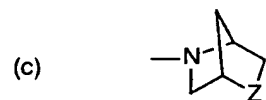
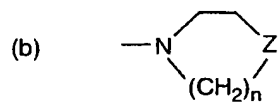
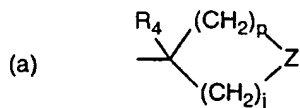
or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

A is a structure i, ii, iii, or iv



10

B is



W is $\text{NHC}(=\text{X})\text{R}_1$, or $-\text{Y}-\text{het}$; provided that when A is a structure iv, W is not $-\text{Y}-\text{het}$;

15 X is O, or S; provided that when X is O, B is not the subsection (b).

Y is NH, O, or S;

Z is $\text{S}(=\text{O})(=\text{N}-\text{R}_5)$;

R₁ is

(a) H,

- (b) NH₂,
 (c) NHC₁₋₄alkyl,
 (d) C₁₋₄alkyl,
 (e) C₂₋₄alkenyl,
 5 (f) OC₁₋₄alkyl,
 (g) SC₁₋₄alkyl, or
 (h) (CH₂)_p C₃₋₆cycloalkyl;

at each occurrence, alkyl or cycloalkyl in R₁ is optionally substituted with one or more F, Cl or CN;

10 R₂ and R₃ are independently H, F, Cl, methyl or ethyl;

R₄ is H, CH₃, or F;

R₅ is

- (a) H,
 (b) C₁₋₄alkyl,
 15 (c) C(=O)C₁₋₄alkyl,
 (d) C(=O)OC₁₋₄alkyl,
 (e) C(=O)NHR₆, or
 (f) C(=S)NHR₆;

R₆ is H, C₁₋₄alkyl, or phenyl;

20 at each occurrence, alkyl in R₅ and R₆ is optionally substituted with one or more halo, CN, NO₂, phenyl, C₃₋₆ cycloalkyl, OR₇, C(=O)R⁷, OC(=O)R₇, C(=O)OR₇, S(=O)_mR₇, S(=O)_mNR₇R₇, NR₇SO₂R₇, NR₇SO₂NR₇R₇, NR₇C(=O)R₇, C(=O)NR₇R₇, NR₇R₇, oxo, or oxime;

R₇ is H, C₁₋₄alkyl, or phenyl;

25 at each occurrence, phenyl is optionally substituted with one or more halo, CN, NO₂, phenyl, C₃₋₆ cycloalkyl, OR₇, C(=O)R⁷, OC(=O)R₇, C(=O)OR₇, S(=O)_mR₇, S(=O)_mNR₇R₇, NR₇SO₂R₇, NR₇SO₂NR₇R₇, NR₇C(=O)R₇, C(=O)NR₇R₇, or NR₇R₇;

het is a C-linked five- (5) membered heteroaryl ring having 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, sulfur, and nitrogen, or het is a C-linked six (6) membered
 30 heteroaryl ring having 1-3 nitrogen atoms;

p is 0, 1, or 2;

j is 1, 2, 3, 4, or 5; provided that p and j taken together are 2, 3, 4 or 5;

m is 0, 1, or 2;

n is 2 or 3; and ~~====~~ in structure iii is either a double bond or a single bond.

In another aspect, the present invention also provides:

a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier,

5 a method for treating gram-positive microbial infections in humans or other warm-blooded animals by administering to the subject in need a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and

a method for treating gram-negative microbial infections in humans or other warm-blooded animals by administering to the subject in need a therapeutically effective amount
10 of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention also provides some novel intermediates and processes that are useful for preparing compounds of formula I.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

15 The following definitions are used, unless otherwise described.

The term alkyl, alkenyl, etc. refer to both straight and branched groups, but reference to an individual radical such as "propyl" embraces only the straight chain radical, a branched chain isomer such as "isopropyl" being specifically referred to.

The carbon atom content of various hydrocarbon-containing moieties is indicated by
20 a prefix designating the minimum and maximum number of carbon atoms in the moiety, i.e., the prefix C_{i-j} indicates a moiety of the integer "i" to the integer "j" carbon atoms, inclusive. Thus, for example, C₁₋₇ alkyl refers to alkyl of one to seven carbon atoms, inclusive.

The term "halo" refers to fluoro (F), chloro (Cl), bromo (Br), or iodo (I).

25 The term "het" is a C-linked five- (5) membered heteroaryl ring having 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, sulfur, and nitrogen, or het is a C-linked six (6) membered heteroaryl ring having 1-3 nitrogen atoms.

Examples of "het" include pyridine, thiophene, furan, pyrazole, pyrimidine, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 3-pyrazinyl, 4-oxo-2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 5-pyrazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 4-oxo-2-oxazolyl, 5-oxazolyl, 1,2,3-oxathiazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,2,5-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-isothiazole, 4-

isothiazole, 5-isothiazole, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 3-isopyrrolyl, 4-isopyrrolyl, 5-isopyrrolyl, 1,2,3-oxathiazole-1-oxide, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 3-oxo-1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-oxo-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 5-oxazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl and 5-isothiazolyl, 1,3,4-oxadiazole, 4-oxo-2-thiazoliny, or 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, thiazoledione, 1,2,3,4-thiatriazole, or 1,2,4-dithiazolone.

Mammal refers to human or animals.

The compounds of the present invention are generally named according to the IUPAC or CAS nomenclature system. Abbreviations which are well known to one of ordinary skill in the art may be used (e.g. "Ph" for phenyl, "Me" for methyl, "Et" for ethyl, "h" for hour or hours and "rt" for room temperature).

Specific and preferred values listed below for radicals, substituents, and ranges, are for illustration only; they do not exclude other defined values or other values within defined ranges for the radicals and substituents.

Specifically, alkyl denotes both straight and branched groups; but reference to an individual radical such as "propyl" embraces only the straight chain radical, a branched chain isomer such as "isopropyl" being specifically referred to. Specifically, C₁₋₄ alkyl can be methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, iso-butyl, sec-butyl, and their isomeric forms thereof.

Specifically, C₂₋₄ alkenyl can be vinyl, propenyl, allyl, butenyl, and their isomeric forms thereof; C₃₋₆ cycloalkyl can cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and their isomeric forms thereof.

A specific value for A is structure ii as defined above.

A specific value for X is sulfur atom.

A specific value for X is oxygen atom.

A specific value for R₁ is C₁₋₄alkyl.

A more specific value for R₁ is methyl or ethyl.

A specific value for R₁ is cyclopropyl.

A specific value for R₁ is NH₂.

A specific value for R₂ and R₃ are independently H or F.

A specific value for R₂ and R₃ are that one of them is H, the other one is F.

A specific value for R₄ is H or CH₃.

A specific value for R_5 is H.

A specific value for R_5 is C_{1-4} alkyl, optionally substituted with OH.

A specific value for R_5 is CH_3 , or ethyl.

A specific value for R_5 is C_{1-4} alkyl substituted with $C(=O)NHC_{1-4}$ alkyl, or
 5 $C(=O)NH_2$.

A specific value for R_5 is C_{1-4} alkyl substituted with phenyl wherein the phenyl is optionally substituted with OH, methyl, NO_2 , CF_3 , or CN.

A specific value for R_5 is C_{1-4} alkyl substituted with phenyl wherein the phenyl is optionally substituted with NO_2 .

10 A specific value for R_5 is $C(=O)NH_2$, or $C(=O)NHC_{1-4}$ alkyl.

A specific value for R_5 is $C(=O)NHCH_3$, or $C(=O)NHCH_2CH_3$.

A specific value for R_5 is $C(=O)C_{1-4}$ alkyl.

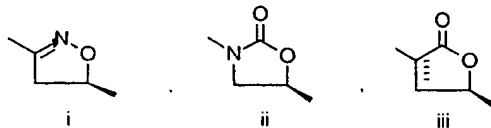
A specific value for R_5 is $C(=O)CH_3$.

A specific value for R_5 is $C(=O)OC_{1-4}$ alkyl.

15 A specific value for R_5 is $C(=O)OCH_3$.

A specific value for het is isoxazol-3-yl, isoxazol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, isothiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl or 1,2,5-thiadiazol-3-yl.

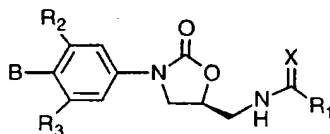
The preferred compounds of the present invention are those wherein structure i, ii, or iii has an optical configuration below:



20

More preferred compounds of the present invention are the compounds of formula

IA:



IA

25 These absolute configurations are called (S)-configuration according to the Cahn-Ingold-Prelog nomenclature system. It will be appreciated by those skilled in the art that compounds of the present invention may have additional chiral centers and be isolated in optically active and racemic forms. The present invention encompasses any racemic,

optically-active, tautomeric, or stereoisomeric form, or mixture thereof, of a compound of the invention.

Examples of the present invention are:

- 5 (1) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)ethanethioamide;
- (2) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide;
- (3) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide;
- 10 (4) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide (E)-isomer;
- (5) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)ethanethioamide (E)-isomer;
- (6) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide (E)-isomer;
- 15 (7) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide (E)-isomer;
- (8) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide (Z)-isomer;
- 20 (9) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)ethanethioamide (Z)-isomer;
- (10) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide (Z)-isomer;
- (11) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanethioamide (Z)-isomer;
- 25 (12) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(acetylimino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide, (Z)-isomer;
- (13) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, Z-isomer;
- 30 (14) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(acetylimino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, Z-isomer;
- (15) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(ethylimino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, Z-isomer;

- (16) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-[(phenylmethyl)imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, *Z*-isomer;
- (17) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-[(3-phenylpropyl)imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, *Z*-
5 isomer;
- (18) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-[(methylamino)carbonyl]imino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, *Z*-
isomer;
- (19) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, *Z*-
10 isomer;
- (20) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-[(ethoxycarbonyl)methyl]imino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, *Z*-
isomer;
- (21) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-[[[(4-nitrophenyl)amino]carbonyl]imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, *Z*-
15 isomer ;
- (22) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-[(aminocarbonyl)imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, *Z*-
20 isomer;
- (23) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-[[[(aminocarbonyl)methyl]imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, *Z*-
isomer;
- (24) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-[(2-hydroxyethyl)imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, *Z*-
25 isomer;
- (25) N-(((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide;
- (26) N-(((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide;
- (27) N-(((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide;
- 30

- (28) N-(((5S)-3-{3-Fluoro-4-(1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide ;
- (29) N-(((5S)-3-{3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide, Z-isomer;
- 5 (30) N-(((5S)-3-{3-Fluoro-4-[1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxido-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide, Z-isomer;
- (31) N-(((5S)-3-{3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide, E-isomer;
- 10 (32) N-(((5S)-3-{3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, E-isomer;
- (33) N-(((5S)-3-{3-Fluoro-4-[1-[(phenylmethoxy)carbonyl]imino]-1-oxido-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide, Z-isomer;
- 15 or
- (34) N-(((5S)-3-{3-Fluoro-4-(1-[(benzylamino)carbonyl]imino)-1-oxido-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide, Z-isomer.

The following Schemes describe the preparation of compounds of the present invention. All of the starting materials are prepared by procedures described in these schemes or by procedures that would be well known to one of ordinary skill in organic chemistry. The variables used in the Schemes are as defined below or as in the claims.

20

The compounds of this invention can be prepared in accordance to one or more of the Schemes discussed below. Optically pure material could be obtained either by one of a number of asymmetric syntheses or alternatively by resolution from a racemic mixture.

25

In scheme I the starting materials of 1-a can be prepared according to the procedures described in U.S. Patent 5,688,792 or PCT International Publication WO 98/54161. A compound of 1-a is allowed to react with sodium azide in polyphosphoric acid at a temperature in a range from about 40°C to about 70°C to provide compound 1-b.

30 Compound 1-b can be alkylated by the reaction with aldehydes or ketones and formic acid using Leuckart-Wallach or Eschweiler-Clarke reaction conditions to provide 1-c (R' = C₁₋₄alkyl). An illustration of this method for the methylation of compound 1-b is described in Preparation 3 of the present invention. In an alternative method for this

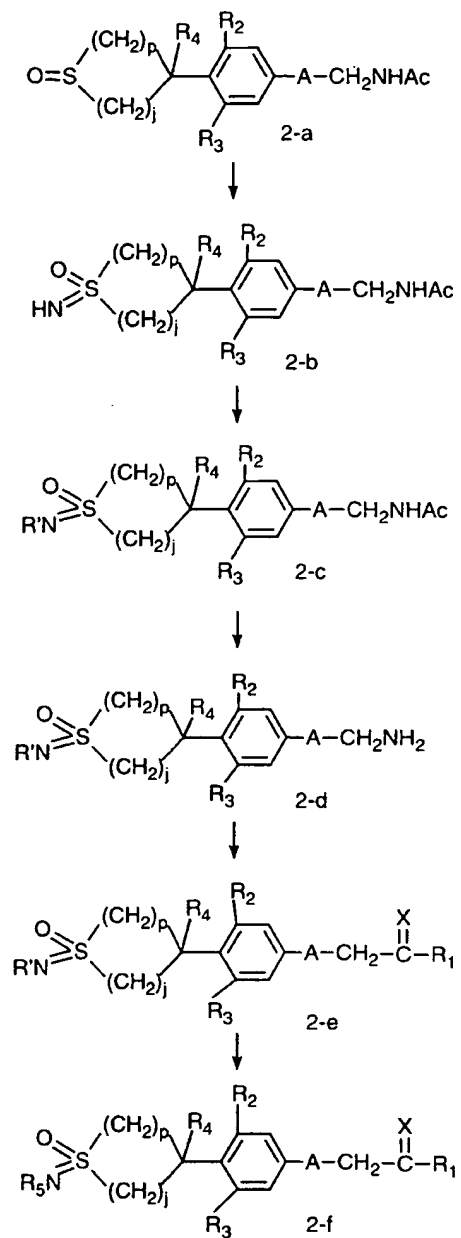
alkylation, a compound of 1-b or 1-e ($R' = H$) is allowed to react with an aldehyde or ketone, triethylsilane and trifluoroacetic acid. Para-formaldehyde is a convenient source of formaldehyde for this reaction and aldehydes protected as acetals can also be employed. Solvents such as toluene, dichloromethane, THF, and preferably acetonitrile with
5 temperatures, depending on the solvent, in the range of 10^o-120^o C can be used. This method is illustrated in Examples 13 and 16. Aldehydes with various functional groups can also be employed in this reaction as illustrated by the use of ethyl glyoxalate in Example 20. The ester prepared in this example can be reduced to an alcohol with lithium borohydride (Example 24) or converted to an amide with ammonium hydroxide (Example 23).
10 Compounds wherein R_5 is C_{1-4} alkyl substituted by NH_2 or NH alkyl can be obtained by employing an amine protecting group such as benzyloxycarbonyl or tert-butyloxycarbonyl that can subsequently be removed. Other compounds wherein R_5 is substituted alkyl can be obtained with appropriate modifications of this reductive alkylation procedure.

The acetamide 1-c is hydrolyzed to the corresponding amine, 1-d, with hydrochloric
15 acid in a solvent such as methanol at the reflux temperature. Acylation of the amine with appropriate dithioesters and a tertiary amine base such as triethylamine provides the corresponding compound 1-e. Solvents such as CH_2Cl_2 , THF or preferably MeOH and temperatures of 24^oC to the reflux temperature of the solvent are suitable for this reaction. Preparations of other thiocarbonyl compounds 1-e are as described in PCT International
20 Publication WO 98/54161. Where R' is hydrogen, 1-e may be converted to compound 1-f with additional functional groups on the sulfoximine nitrogen. Reactions with carboxylic acid chlorides or anhydrides in solvents such as pyridine at a temperature in a range from about 24-100^oC provide the corresponding acyl derivatives (R_5 is $C(=O)C_{1-4}$ alkyl). Carboxylic acid anhydrides in the corresponding carboxylic acid as solvent can also be used
25 as illustrated for acetic anhydride in acetic acid in Preparation 2. Carbamates (R_5 is $C(=O)OC_{1-4}$ alkyl) are prepared by the reactions of 1-e (R' is H) with appropriate alkyl chloroformates in pyridine at 0^oC to 100^oC. In addition, 4-(dimethylamino)pyridine can be used to catalyze this reaction as illustrated in Example 19. Alkyl ureas and alkyl thioureas (R_6 is C_{1-4} alkyl) are prepared by warming 1-e (R' is H) with the appropriate alkyl
30 isocyanate or alkyl isothiocyanate at a temperature in a range from about 30^oC to about 100^oC. DMF is a preferred solvent for this reaction. Compounds where R_6 is phenyl or substituted phenyl are similarly prepared. Compounds where R_6 is hydrogen are prepared by the reactions of 1-e (R' is H) with sodium cyanate or sodium thiocyanate in acetic acid at

a temperature in a range from about 24°C to about 100°C. For the preparation of a compound wherein X is oxygen, the amine 1-d may be acylated with appropriate carbonyl derivatives such as carboxylic acid anhydrides, alkyl chloroformates, alkyl isocyanates and sodium cyanate in an acetic acid solution. Compounds of formula I wherein B is the subsection (c) can be prepared by the methods shown in Scheme I with the starting material, sulfoxides. The sulfoxides can be prepared according to the procedure disclosed in US patent 5,952,324.

Scheme II illustrates the preparation of compounds of 2-e and 2-f. The starting material 2-a can be prepared according to the procedures described in U.S. Patent 5,968,962, PCT International Publication WO 99/29688 and PCT International Publication WO 98/54161. In this series the sulfoxides can be either *cis* or *trans* to the benzene ring attachment. The reaction of compounds 2-a with O-mesitylenesulfonylhydroxylamine (MSH) proceeds with retention of the sulfoxide stereochemistry in the products 2-b. This reaction is usually carried out at ambient temperature in solvents such as methylene chloride. Subsequent reactions in Scheme II are carried out as discussed for the corresponding steps in Scheme I. Compounds 2-e where X=O are prepared by acylating compounds 2-d with appropriate carbonyl derivatives such as carboxylic acid anhydrides, alkyl chloroformates, alkyl isocyanates and sodium cyanate in acetic acid.

SCHEME II



The pharmaceutical compositions of this invention may be prepared by combining the compounds of formula I of this invention with a solid or liquid pharmaceutically acceptable carrier and, optionally, with pharmaceutically acceptable adjuvants and excipient employing standard and conventional techniques. Solid form compositions include
5 powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. A solid carrier can be at least one substance which may also function as a diluent, flavoring agent, solubilizer, lubricant, suspending agent, binder, tablet disintegrating agent, and encapsulating agent. Inert solid carriers include magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, cellulosic materials, low melting wax,
10 cocoa butter, and the like. Liquid form compositions include solutions, suspensions and emulsions. For example, there may be provided solutions of the compounds of this invention dissolved in water and water-propylene glycol and water-polyethylene glycol systems, optionally containing suitable conventional coloring agents, flavoring agents, stabilizers and thickening agents.

15 Preferably, the pharmaceutical composition is provided employing conventional techniques in unit dosage form containing effective or appropriate amounts of the active component, that is, the compounds of formula I according to this invention.

The quantity of active component, that is the compound of formula I according to this invention, in the pharmaceutical composition and unit dosage form thereof may be
20 varied or adjusted widely depending upon the particular application, the potency of the particular compound and the desired concentration. Generally, the quantity of active component will range between 0.5% to 90% by weight of the composition.

In therapeutic use for treating, or combating, bacterial infections in warm-blooded animals, the compounds or pharmaceutical compositions thereof will be administered
25 orally, topically, transdermally, and/or parenterally at a dosage to obtain and maintain a concentration, that is, an amount, or blood-level of active component in the animal undergoing treatment which will be antibacterially effective. Generally, such antibacterially effective amount of dosage of active component will be in the range of about 0.1 to about 100, more preferably about 1.0 to about 50 mg/kg of body weight/day. It is to be
30 understood that the dosages may vary depending upon the requirements of the patient, the severity of the bacterial infection being treated, and the particular compound being used. Also, it is to be understood that the initial dosage administered may be increased beyond the above upper level in order to rapidly achieve the desired blood-level or the initial dosage

may be smaller than the optimum and the daily dosage may be progressively increased during the course of treatment depending on the particular situation. If desired, the daily dose may also be divided into multiple doses for administration, e.g., two to four times per day.

5 The compounds of formula I according to this invention are administered parenterally, i.e., by injection, for example, by intravenous injection or by other parenteral routes of administration. Pharmaceutical compositions for parenteral administration will generally contain a pharmaceutically acceptable amount of the compound according to formula I as a soluble salt (acid addition salt or base salt) dissolved in a pharmaceutically
10 acceptable liquid carrier such as, for example, water-for-injection and a buffer to provide a suitably buffered isotonic solution, for example, having a pH of about 3.5-6. Suitable buffering agents include, for example, trisodium orthophosphate, sodium bicarbonate, sodium citrate, N-methylglucamine, L(+)-lysine and L(+)-arginine to name but a few representative buffering agents. The compounds according to formula I generally will be
15 dissolved in the carrier in an amount sufficient to provide a pharmaceutically acceptable injectable concentration in the range of about 1 mg/ml to about 400 mg/ml of solution. The resulting liquid pharmaceutical composition will be administered so as to obtain the above-mentioned antibacterially effective amount of dosage. The compounds of formula I according to this invention are advantageously administered orally in solid and liquid
20 dosage forms.

 The oxazolidinone antibacterial agents of this invention have useful activity against a variety of organisms. The in vitro activity of compounds of this invention can be assessed by standard testing procedures such as the determination of minimum inhibitory concentration (MIC) by agar dilution as described in "Approved Standard. Methods for
25 Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically", 3rd. ed., published 1993 by the National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pennsylvania, USA. The activity of compounds of this invention against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Moraxella catarrhalis* and *H. influenzae* is
30 shown in Table 1.

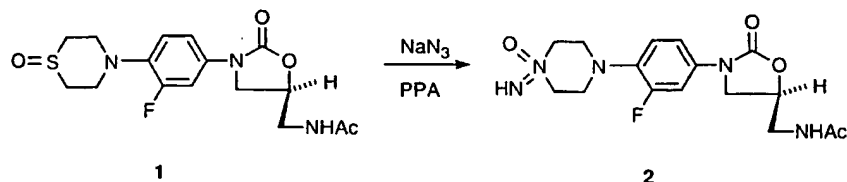
TABLE I

Antibacterial Activity Minimum Inhibitory Concentration ($\mu\text{g/mL}$)

Example No.	SAUR 9213	SEPI 30593	EFAE 12712	SPNE 9912	SPYO 152	HINF 30063	EFAE 9217	MCAT 30607
1	1	0.5	1	0.25	0.25	4	1	2
2	1	0.25	0.5	0.25	0.25	2	0.5	2
3	1	0.25	0.5	0.25	0.25	4	1	1
4	16	2	4	1	1	8	2	4
8	8	1	2	0.5	1	8	2	2
9	0.5	0.125	0.5	0.25	0.25	2	0.5	2
10	1	0.25	0.5	0.25	0.25	2	0.5	2
11	1	0.5	0.5	0.25	0.25	4	0.5	1
12	8	1		0.5	1	16	2	8
13	1	0.5	1	0.25	0.25	8	0.5	2
14	1	0.5	1	0.25	0.25	4	0.5	2
15	2	1	1	0.5	0.5	8	1	2
16	2	1	1	0.25	0.5	>64	1	2
17	2	2	2	0.5	1	>64	1	2
18	2	1	1	0.25	0.5	8	1	4
19	1	0.5	1	0.25	0.25	2		2
20	2	1	1	4	16	8	1	4
21	0.5	0.25	0.25	<0.06	0.125	>64	0.25	0.25
22	2	.05	0.5	0.125	0.5	4	0.5	2
23	2	2	1	0.25	0.5	4	0.5	4
24	2	0.5	1	0.25	0.5	4	1	4
25	2	0.5	1	0.25	0.5	4	1	4
26	2	0.5	1	0.25	0.5	4	0.5	2
27	2	0.5	0.5	0.125	0.5	4	0.5	8
28	2	0.5	1	0.25	0.5	4	1	2
29	1	0.5	1	0.25	0.5	4	0.5	2
30	1	0.5	0.5	0.125	0.5	4	0.5	0.5
31	2	1	2	0.5	1	8	1	4
32	4	1	2	0.5	1	8	2	8
33	8	2	4	1	1	64	4	16
34	16	2	4	1	2	32	4	16
PREP 1	16	4	4	1	2	16	8	8
PREP 2	16	2	4	1	2	32	2	8
PREP 3	16	2	4	1	2	16	4	8

EXAMPLES

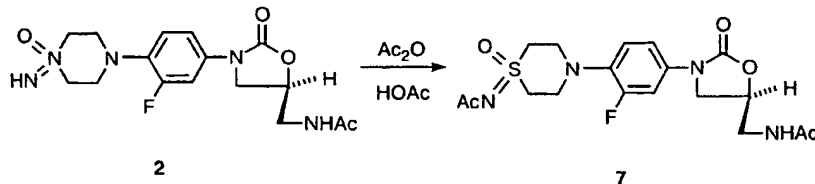
Preparation 1: N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide (**2**)



5 ((*S*)-*N*-[[3-[3-fluoro-4-(1-oxothiomorpholin-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide, (compound **1**, prepared according to the procedure described in WO95/07271, Example 3) (1.01 g, 2.73 mmol) and sodium azide (0.38g, 5.8 mmol) are added at ambient temperature, under nitrogen, with stirring to polyphosphoric acid (40 g) and the mixture is warmed at 50-55°C for 6 hours and at 60°C for 4 hours,
10 cooled slowly to 0°C and treated, dropwise with water (20 ml) and enough 50% (w/w) sodium hydroxide to raise the pH to 10.5-11.0. This mixture is diluted with enough water to give a solution which is extracted with CHCl₃. The extract is dried (Na₂SO₄) and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with mixtures of MeOH-CHCl₃ containing 2-3% MeOH gave 691 mg of the product. Crystallization of this material from
15 acetone-hexane gave compound **2**.

mp 165-166°C; HRMS (FAB) calcd for C₁₆H₂₂FN₄O₄S (M+H⁺) 385.1346, found 385.1352. Anal. Calcd for C₁₆H₂₁FN₄O₄S: C, 49.99; H, 5.51; N, 14.57. Found: C, 50.01; H, 5.56; N, 14.49.

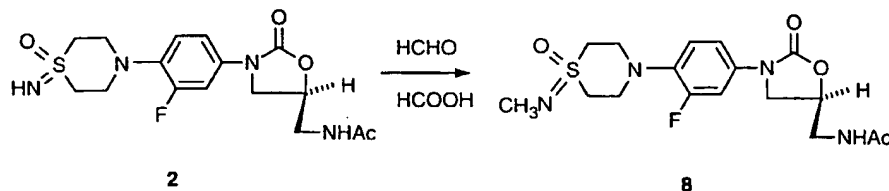
Preparation 2: N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-acetylimino-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide (**7**)
20



A stirred solution of **2** (100 mg, 0.26 mmol) in acetic acid (1 ml), under nitrogen, is treated with acetic anhydride (55 μ L, 0.58 mmol), kept at ambient temperature (24°C) for
25 66 hours and concentrated *in vacuo*. Chromatography of the residue on silica gel with 3% MeOH-CHCl₃ gave the product which is recrystallized from MeOH to give 68 mg of **7**.

mp 219.5-221.0°C; HRMS (FAB) calcd for $C_{18}H_{24}FN_4O_5S$ ($M+H^+$) 427.1451, found 427.1458. Anal. Calcd for $C_{18}H_{23}FN_4O_5S$: C, 50.69; H, 5.44; N, 13.14. Found: 50.64; H, 5.49; N, 13.12.

Preparation 3: N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1-methylimino-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide (**8**)

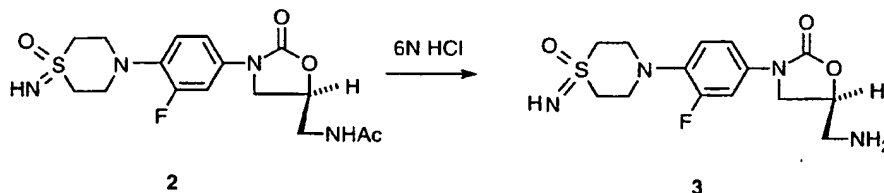


A stirred mixture of **2** (230 mg, 0.60 mmol), 37.5% aqueous formaldehyde (75 μ L), 1.0 mmol) and formic acid (75 μ L, 2.0 mmol) is warmed at 80°C for 4 hours, treated with additional formaldehyde (75 μ L) and formic acid (75 μ L) and warmed at 80°C for an additional 4 hours. The cooled mixture is dissolved in $CHCl_3$ and water and treated with 1 N NaOH to pH 10. It is extracted with $CHCl_3$ and the extract is dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue is combined with the crude product from a similar reaction with 53 mg of **2** and chromatographed on silica gel with mixtures of MeOH- $CHCl_3$ containing 2-4% MeOH to give 140 mg of **8**.

HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{24}FN_4O_4S$ ($M+H^+$) 399.1502, found 399.1498.

Example 1 N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)ethanethioamide (**4**)

Step 1:

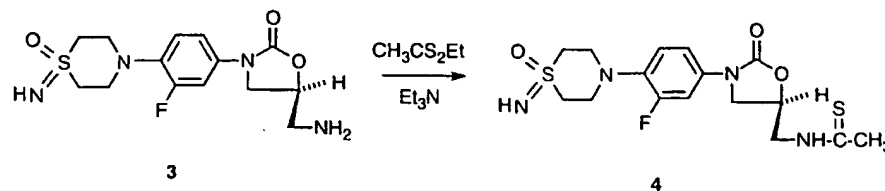


20

A stirred mixture of **2** (691 mg, 1.80 mmol), MeOH (30 ml) and 6N hydrochloric acid (10 mL) is gently refluxed for 21 hours, cooled and neutralized (pH7) with 1 N NaOH. It is concentrated *in vacuo* and the residue is dissolved in a small amount of water, adjusted to pH 11 with NaOH and extracted with $CHCl_3$ and 5% MeOH- CH_2Cl_2 . The extracts are dried (Na_2SO_4) and concentrated to give 535 mg of **3**.

25

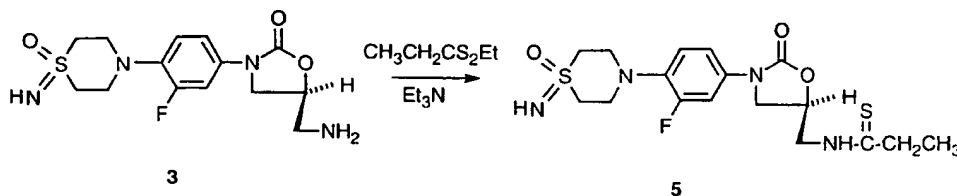
Step 2:



A stirred solution of **3** (371 mg, 1.08 mmol) in MeOH (10 ml) is treated with triethylamine (302 μ L, 2.17 mmol) and ethyl dithioacetate (162 μ L, 1.41 mmol) and warmed at 40°C, under nitrogen, for 17 hours. The solid product is chromatographed on silica gel with 2% MeOH-CH₂Cl₂ and the resulting product is crystallized from EtOH-CH₃CN to give 298 mg of **4**.

mp 197-198°C; HRMS (FAB) calcd for C₁₆H₂₂FN₄O₃S₂ (M+H⁺) 401.1117, found 401.1115. Anal. Calcd for C₁₆H₂₁FN₄O₃S₂: C, 47.98; H, 5.28; N, 13.99. Found: C, 47.98; H, 5.34; N, 14.01.

Example 2 N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1 λ ⁴,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide (**5**)



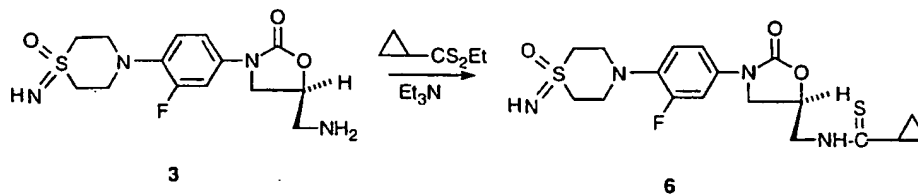
15

As described in Example 1, Step 2 the reaction of **3** with ethyl dithiopropanoate and triethylamine in methanol gave **5** which is crystallized from MeOH.

mp 189-190°C; HRMS (FAB) calcd for C₁₇H₂₄FN₄O₃S₂ (M+H⁺) 415.1273, found 415.1278. Anal calcd for C₁₇H₂₃FN₄O₃S₂: C, 49.26; H, 5.59; N, 13.52. Found: C, 49.89; H, 5.81; N, 13.18.

20

Example 3 N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1 λ ⁴,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide (**6**)

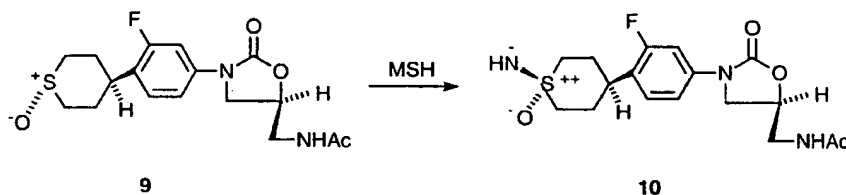


As described in Example 1, Step 2 the reaction of **3** with ethyl dithiocyclopropanecarboxylate and triethylamine in MeOH gave **6** which is crystallized from MeOH.

mp 209-210°C (dec); HRMS (FAB) calcd for $C_{18}H_{24}FN_4O_3S_2$ ($M+H^+$) 427.1273, found 427.1289. Anal. Calcd for $C_{18}H_{23}FN_4O_3S_2$: C, 50.69; H, 5.43; N, 13.14. Found: C, 50.70; H, 5.50; N, 13.00.

Example 4 N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide, E-Isomer (**10**)

10



Step 1:

A stirred, ice cold solution of ethyl O-(mesitylenesulfonyl)acetohydroxamate (1.28 g, 4.49 mmol) in dioxane (3 ml), under nitrogen, is treated dropwise during 5 minutes with 70% perchloric acid (0.48 ml, 5.57 mmol) and kept in the ice bath for 4 hours. It is then poured with stirring into ice water (30 ml), stirred for 30 minutes at 0°C and filtered. The solid is washed with cold water and dissolved in a small amount of diethyl ether. The solution is washed with water, dried (K_2CO_3) and the product (O-mesitylenesulfonylhydroxylamine, MSH) is crystallized, under nitrogen from cold Et_2O -pentane. A CH_2Cl_2 solution of this product is used in Step 2.

Step 2:

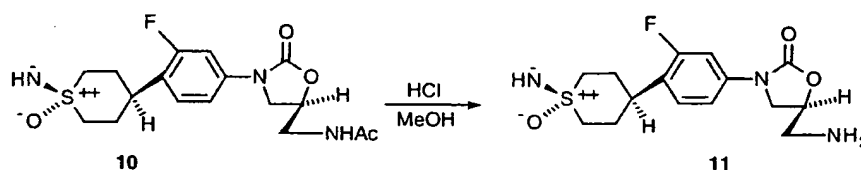
A stirred solution of **9** ((*S*)-*trans*-(-)-N-[[3-[3-fluoro-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (prepared according to the procedure described in WO95/07271, Example 9, Step 1) (470 mg, 1.28 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) is treated with a CH_2Cl_2 solution of the MSH prepared in Step 1 and kept at ambient temperature (24°C) for 19 hours. It is mixed with water and 5% MeOH- CH_2Cl_2 , treated with 1 N NaOH to pH 11 and extracted with 5% MeOH- CH_2Cl_2 . The extract is dried

(Na₂SO₄) and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with 2.5% MeOH - 0.1% NH₄OH-CH₂Cl₂ gives **10** which can be crystallized from MeOH:

Mp 225-226°C; HRMS (FAB) calcd for C₁₇H₂₃FN₃O₄S (M+H⁺) 384.1393, found 384.1398. Anal calcd for C₁₇H₂₂FN₃O₄S: C, 53.25; H, 5.78; N, 10.96. Found: C, 53.18; H, 5.90; N, 10.79.

Example 5 N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1λ⁴-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)ethanethioamide, E-Isomer (**12**)

Step 1

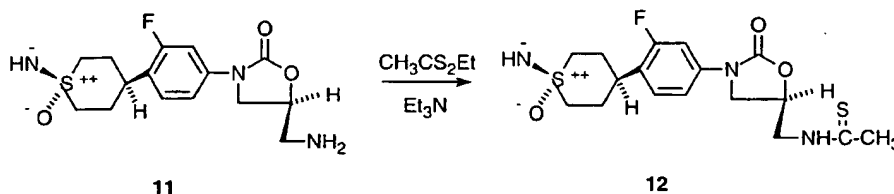


10

A stirred mixture of **10** (586 mg, 1.53 mmol), MeOH (24 ml) and water (4 ml) is treated with concentrated hydrochloric acid (4 ml), refluxed for 22 hours, neutralized with 50% NaOH and concentrated *in vacuo* to remove MeOH. The residue is diluted with brine, treated with 1N NaOH to pH 11 and extracted with 5% MeOH-CH₂Cl₂. The extract is dried (Na₂SO₄) and concentrated to give 464 mg of **11**.

15

Step 2:



11

12

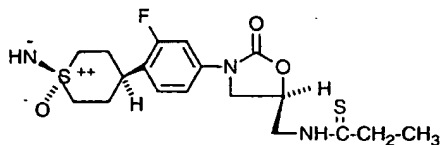
A stirred solution of **11** (159 mg, 0.47 mmol) in MeOH (5 ml) is treated with ethyl dithioacetate (73 μL, 0.64 mmol) and triethylamine (130 μL, 0.93 mmol), kept at about 40°C for 24 hours, cooled and concentrated under a stream of nitrogen. Chromatography of the residue on silica gel first with 2% MeOH - 0.1% Et₃N-CHCl₃, and then with 4% EtOH-0.1% Et₃N-CHCl₃ and crystallization of the product from acetone give 94 mg of the title compound **12**.

20

Mp 193-194°C (dec); HRMS (FAB) calcd for C₁₇H₂₃FN₃O₃S₂ (M+H⁺) 400.1165, found 400.1157. Anal calcd for C₁₇H₂₂FN₃O₃S₂: C, 51.11; H, 5.55; N, 10.52. Found: C, 51.07; H, 5.61; N, 10.37.

25

Example 6 N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, E-Isomer (**13**)



13

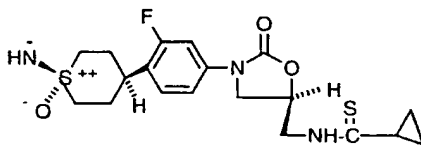
5

As described in Example 5, Step 2 the reaction of **11** with ethyl dithiopropanoate and triethylamine in MeOH at 40°C gives **13** which is crystallized from acetone.

Mp 191-192 °C (dec); HRMS (FAB) calcd for C₁₈H₂₅FN₃O₃S₂: (M+H⁺) 414.1321, found 414.1329. Anal. Calcd for C₁₈H₂₄FN₃O₃S₂: C, 52.28; H, 5.85; N, 10.16. Found: C, 52.30; H, 5.90; N, 10.14.

10

Example 7 N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide, E-Isomer (**14**)



14

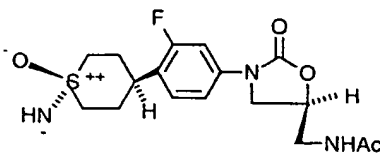
15

As described in Example 5, Step 2 the reaction of **11** with ethyl dithiocyclopropanecarboxylate and triethylamine in MeOH at 40°C gives **14** which is crystallized from acetone-MeOH.

Mp. 210-211 °C (dec); HRMS (FAB) calcd for C₁₉H₂₅FN₃O₃S₂: (M+H⁺) 426.1321, found 426.1309. Anal. Calcd for C₁₉H₂₄FN₃O₃S₂: C, 53.63; H, 5.68; N, 9.87. Found: C, 53.68; H, 5.74; N, 9.84.

20

Example 8 N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide, Z-Isomer (**15**)

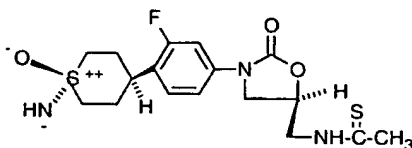


15

As described in Example 4 the reaction of (*S*)-*cis*-(-)-*N*-[[3-[3-fluoro-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (see WO 98/54161, Example 7, Step 1) with MSH gave **15** which is crystallized from EtOAc.

mp 189.5-190.5°C; HRMS (FAB) calcd for $C_{17}H_{23}FN_3O_4S$ ($M+H^+$) 384.1393, found 384.1389. Anal. Calcd for $C_{17}H_{22}FN_3O_4S$: C, 53.25; H, 5.78; N, 10.96. Found: C, 53.21; H, 5.82; N, 10.88.

Example 9 *N*-((*5S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)ethanethioamide, *Z*-Isomer (**17**)

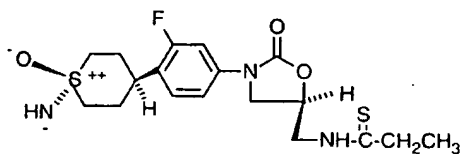


17

As described in Example 5 compound **15** is hydrolyzed with 6N hydrochloric acid in methanol and the resulting amine (**16**) is condensed with ethyl dithioacetate and triethylamine in methanol to give **17** which is crystallized from MeOH.

Mp 206-207°C; HRMS (FAB) calcd for $C_{17}H_{23}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 400.1165, found 400.1171. Anal. Calcd for $C_{17}H_{22}FN_3O_3S_2$: C, 51.11; H, 5.55; N, 10.52. Found: C, 51.65; H, 5.77; N, 10.28.

Example 10 *N*-((*5S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-Isomer (**18**)

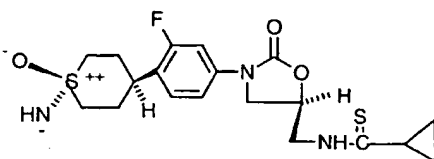


18

As described in Example 9 the amine (16) is allowed to react with ethyl dithiopropionate and triethylamine in methanol to give 18 which is recrystallized from methanol.

Mp 211-213°C; HRMS (FAB) calcd for $C_{18}H_{25}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 414.1321, found 414.1313. Anal. Calcd for $C_{18}H_{24}FN_3O_3S_2$: C, 52.28; H, 5.85; N, 10.16. Found: C, 52.33; H, 5.95; N, 10.11.

Example 11 N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanethioamide, Z-Isomer (19)



19

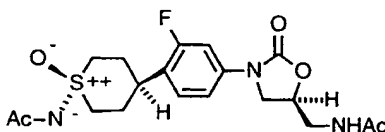
10

As described in Example 9 the amine (16) is allowed to react with ethyl dithiocyclopropanecarboxylate and triethylamine in methanol to give 19 which is recrystallized from methanol.

Mp 220-221°C; HRMS (FAB) calcd for $C_{19}H_{25}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 426.1321, found 426.1317. Anal. Calcd for $C_{19}H_{24}FN_3O_3S_2 \cdot 0.55$ MeOH: C, 52.99; H, 5.96; N, 9.48. Found: C, 52.50; H, 5.80; N, 9.49.

15

Example 12. N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(acetyl-imino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide, Z-isomer (20).



20

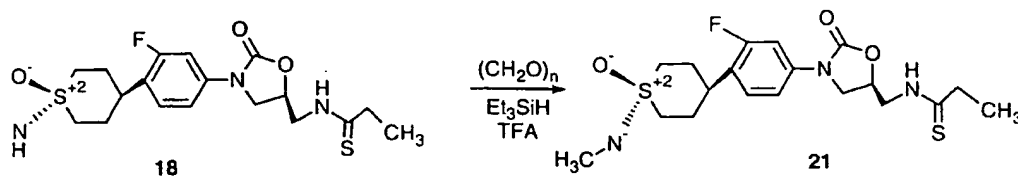
20

As described in Preparation 2, compound 15 (Example 8) is allowed to react with acetic anhydride in acetic acid to give 20 which is recrystallized from CH_2Cl_2 -MeOH.

Mp 237.5-239 °C; HRMS(FAB) calcd for $C_{19}H_{25}FN_3O_5S$ ($M+H^+$) 426.1499, found 426.1508. Anal. calcd for $C_{19}H_{24}FN_3O_5S$: C, 53.63; H, 5.68; N, 9.88. Found: C, 53.69; H, 5.74; N, 9.89.

25

Example 13. N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer (**21**).

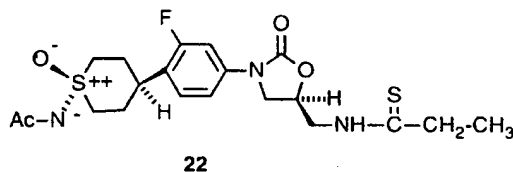


5 A stirred suspension of **18** (Example 10) (50 mg, 0.12 mmol) and paraformaldehyde (11 mg, 0.37 mmol) in acetonitrile (1 mL) is treated with triethylsilane (60 μ L, 0.38 mmol) and trifluoroacetic acid (28 μ L, 0.36 mmol) and kept at ambient temperature, under nitrogen, for 5 hours. It is then diluted with water, neutralized to pH 11 and extracted with 5% MeOH-CH₂Cl₂. The extracts are dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue,
10 combined with the product of a second 0.30 mmol reaction, is chromatographed on silica gel with 3% MeOH-CHCl₃. Crystallization of the product from MeOH gives 130 mg of **21**.

HRMS(FAB) calcd for C₁₉H₂₇FN₃O₃S₂ (M+H⁺) 428.1478, found 428.1481. Anal. calcd for C₁₉H₂₆FN₃O₃S₂: C, 53.37; H, 6.13; N, 9.83. Found: C, 53.34; H, 6.15; N, 9.83.

15

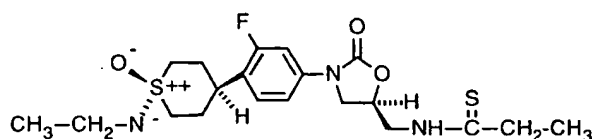
Example 14. N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(acetylimino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer (**22**).



20 As described in Preparation 2, Compound **18** (Example 10) is allowed to react with acetic anhydride in acetic acid to give **22** which is recrystallized from MeOH.

Mp 214.0-214.5 °C (dec), HRMS(FAB) calcd for C₂₀H₂₇FN₃O₄S₂ (M+H⁺) 456.1427, found 456.1430. Anal. calcd for C₂₀H₂₆FN₃O₄S₂: C, 52.73; H, 5.75; N, 9.22. Found: C, 52.57; H, 5.76; N, 9.20.

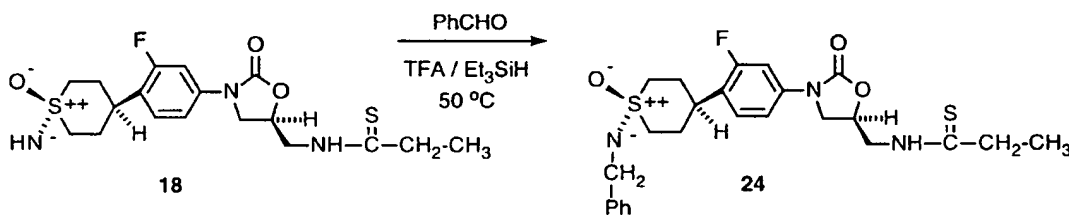
Example 15. N-((*5S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(ethylimino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer (**23**).

**23**

Compound **23** is prepared according to the procedure described in Example 13 by substituting acetaldehyde for paraformaldehyde. It is purified by silica gel chromatography with 2% MeOH-CHCl₃ and recrystallization from MeOH.

Mp 200-201 °C; HRMS(FAB) calcd for C₂₀H₂₉FN₃O₃S₂ (M+H⁺) 442.1634, found 442.1645.

Example 16. N-((*5S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-[(phenylmethyl)imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer (**24**).

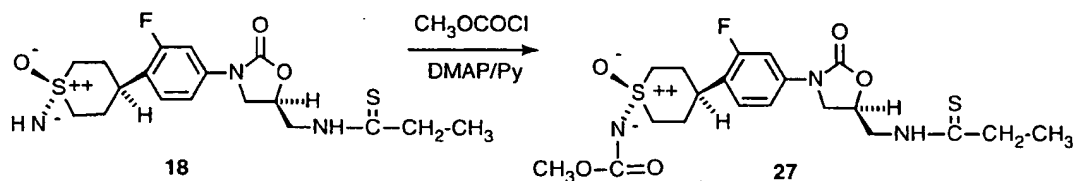


A stirred suspension of **18** (Example 10) (151 mg, 0.37 mmol) in acetonitrile (3 mL) is treated with benzaldehyde (115 μ L, 1.13 mmol), trifluoroacetic acid (85 μ L, 1.10 mmol) and triethylsilane (175 μ L, 1.10 mmol) and kept at 50 °C, under nitrogen, for 20 hours. It is then mixed with water, neutralized to pH 11 and extracted with 5% MeOH-CH₂Cl₂. The extract is dried (NaSO₄) and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel first with 2% MeOH-CHCl₃ and then with 15% acetone-1% MeOH-CHCl₃ and crystallization of the resulting product from MeOH gives **24**.

Mp 207-208 °C; HRMS(FAB) calcd for C₂₅H₃₁FN₃O₃S₂ (M+H⁺) 504.1790, found 504.1796. Anal. calcd for C₂₅H₃₀FN₃O₃S₂: C, 59.62; H, 6.00; N, 8.34. Found: C, 59.55; H, 6.03; N, 8.33.

25

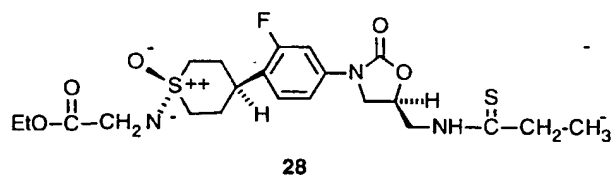
Example 19. N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, Z-isomer (**27**).



A stirred solution of **18** (Example 10) (151 mg, 0.365 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (5.3 mg, 0.043 mol) in pyridine (3 mL), under nitrogen, is treated with methyl chloroformate (56 μ L, 0.72 mmol) and kept at ambient temperature (24 $^{\circ}$ C) for 5 hours. Additional methyl chloroformate (56 μ L) is added and the mixture is kept at ambient temperature for 2 hours and concentrated *in vacuo*. Chromatography of the residue on silica gel with 2% MeOH-CHCl₃ and crystallization of the product from acetonitrile-MeOH gives 132 mg of **27**.

Mp 217-218 $^{\circ}$ C; HRMS(FAB) calcd for C₂₀H₂₇FN₃O₅S₂ (M+H⁺) 472.1376, found 472.1385. Anal. calcd for C₂₀H₂₆FN₃O₅S₂: C, 50.92; H, 5.56; N, 8.91. Found: C, 51.02; H, 5.59; N, 8.90.

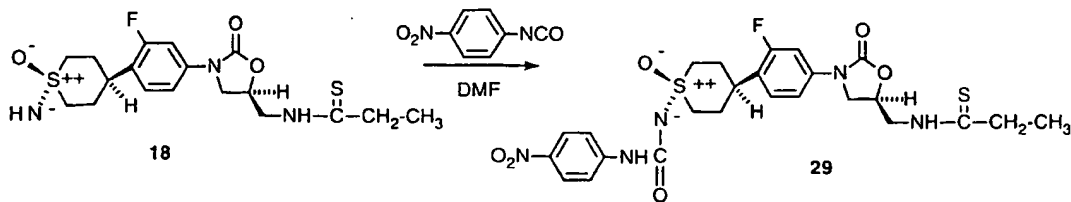
Example 20. N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1-[[[(ethoxycarbonyl)methyl]imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, Z-isomer (**28**).



Compound **28** is prepared by the procedure described in Example 16 by substituting ethyl glyoxalate for benzaldehyde. It is purified by silica gel chromatography with 20% acetone-1% MeOH-CHCl₃ and crystallization from MeOH.

Mp 183.5-184.5 $^{\circ}$ C; HRMS(FAB) calcd for C₂₂H₃₁FN₃O₅S₂ (M+H⁺) 500.1689, found 500.1699. Anal. calcd for C₂₀H₃₀FN₃O₅S₂: C, 52.89; H, 6.05; N, 8.41. Found: C, 52.76; H, 6.04; N, 8.39.

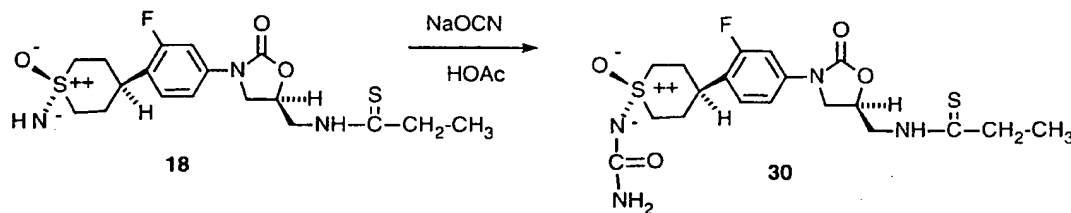
Example 21. N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1-[[[(4-nitrophenyl)amino]carbonyl]imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, Z-isomer (**29**).



5 A stirred mixture of **18** (Example 10) (151 mg, 0.37 mmol), 4-nitrophenylisocyanate (79 mg, 0.48 mmol) and dimethylformamide (3 mL) is kept, under nitrogen, for 18 hours and concentrated *in vacuo*. Chromatography of the residue on silica gel first with 4% MeOH-CHCl₃ and then with 12.5% acetone-1% MeOH-CHCl₃ gives the product which is trituated with MeOH-CH₂Cl₂ to give 166 mg of **29**.

10 Mp 222-228 °C; HRMS(FAB) calcd for C₂₅H₂₉FN₅O₆S₂ (M+H⁺) 578.1543, found 578.1534. Anal. calcd for C₂₅H₂₈FN₅O₆S₂; C, 51.98; H, 4.89; N, 12.12. Found: C, 51.83; H, 4.91; N, 12.01.

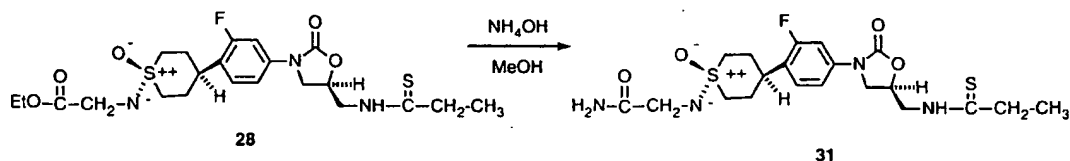
Example 22. N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1-[(aminocarbonyl]imino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, Z-isomer
15 (**30**).



A stirred solution of **18** (Example 10) (151 mg, 0.365 mmol) in acetic acid (5 mL) is treated with sodium isocyanate (245 mg, 3.77 mmol) and kept, under nitrogen, at ambient
20 temperature for 19 hours. It is then concentrated *in vacuo*. A mixture of the residue in water and 5% MeOH-CH₂Cl₂ is neutralized to pH5 with 1N NaOH and then concentrated *in vacuo*. A mixture of the residue, MeOH and silica gel is concentrated and the residue is extracted with 5% MeOH-CHCl₃. The extract is concentrated and the residue is chromatographed on silica gel first with 5% MeOH-CHCl₃ and then with 4% MeOH-
25 CHCl₃. Crystallization of the product from MeOH-CHCl₃ gives 50 mg of **30**.

Mp 236-238 °C (dec); HRMS(FAB) calcd for $C_{19}H_{26}FN_4O_4S_2$ ($M+H^+$) 457.1379, found 457, 1382. Anal. calcd for $C_{19}H_{25}FN_4O_4S_2$: C, 49.98; H, 5.52; N, 12.27. Found: C, 49.65; H, 5.61; N, 12.05.

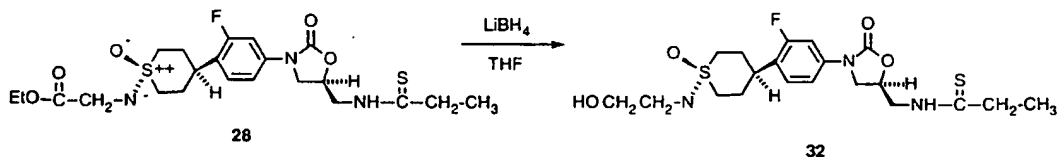
- 5 **Example 23.** N-(((5S)-3-[3-Fluoro-4-[1-[[[(aminocarbonyl)methyl]imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)propanethioamide, Z-isomer (**31**).



- A stirred suspension of **28** (Example 20) (161 mg, 0.322 mmol) in MeOH (13 mL) is treated with 28% ammonium hydroxide (3.2 mL), kept at ambient temperature for 65 hours and concentrated *in vacuo*. Chromatography of the residue on silica gel with 6% MeOH- $CHCl_3$ and crystallization of the product from MeOH gives 98 mg of **31**.

- Mp 221-222 °C; HRMS(FAB) calcd for $C_{20}H_{28}FN_4O_4S_2$ ($M+H^+$) 471.1536, found 471.1540. Anal. calcd for $C_{20}H_{27}FN_4O_4S_2$: C, 51.05; H, 5.78; N, 11.91. Found: C, 51.02; H, 5.80; N, 11.90.

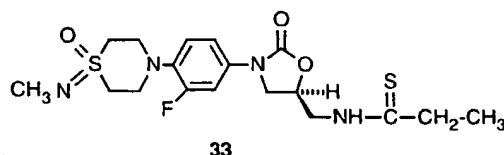
- 15 **Example 24.** N-(((5S)-3-[3-Fluoro-4-[1-[(2-hydroxyethyl)imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)propanethioamide, Z-isomer (**32**).



- 20 A stirred solution of **28** (Example 20) (240 mg, 0.48 mmol) in THF (5 mL) is treated with a 2.0 M solution of lithium borohydride in THF (0.24 mL, 0.48 mmol) and kept, under nitrogen, at ambient temperature for 4 hours. It is then mixed with a little water, treated, dropwise with enough 10% aqueous $NaHSO_4$ to give pH 2, stirred for 5 minutes and poured into saturated aqueous $NaHCO_3$. The pH is raised to 10 with 1N NaOH and the mixture is extracted with 5% MeOH- CH_2Cl_2 . The extract is dried ($NaSO_4$) and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with 5% MeOH- CH_2Cl_2 and crystallization of the product from MeOH gives 73 mg of **32**.

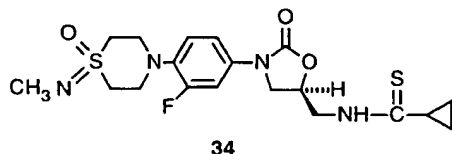
Mp 180-181 °C (dec); HRMS(FAB) calcd for $C_{20}H_{29}FN_3O_4S_2$ ($M+H^+$) 458.1583, found 458.1580. Anal. calcd for $C_{20}H_{28}FN_3O_4S_2$: C, 52.50; H, 6.17; N, 9.18. Found: C, 52.64; H, 6.34, N, 8.98.

- 5 **Example 25.** N-[(*(5S)*-3-{3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1 λ^4 ,4-thiazinan-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanethioamide (**33**).



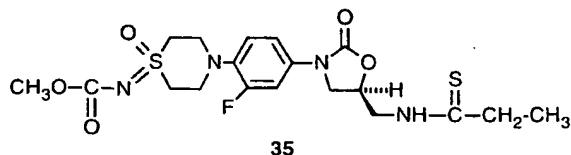
Compound **33** is prepared by the procedure described in Example 13 by substituting compound **5** (Example 2) for compound **18**. It is purified by silica gel chromatography first with 20% acetone-1% MeOH- $CHCl_3$, and then with 4% MeOH- $CHCl_3$.
 10 HRMS(FAB) calcd for $C_{18}H_{26}FN_4O_3S_2$ ($M+H^+$) 429.1430, found 429.1436.

- Example 26.** N-[(*(5S)*-3-{3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1 λ^4 ,4-thiazinan-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]cyclopropanecarbothioamide (**34**).



15 Compound **34** is prepared by the procedure described in Example 13 by substituting compound **6** (Example 3) for compound **18**. It is purified by silica gel chromatography with 3% MeOH- CH_2Cl_2 .
 HRMS(FAB) calcd for $C_{19}H_{26}FN_4O_3S_2$ ($M+H^+$) 441.1430, found 441.1425. Anal. calcd for
 20 $C_{19}H_{25}FN_4O_3S_2$: C, 51.80, H, 5.72; N, 12.72. Found: C, 51.60; H, 6.03; N, 12.34.

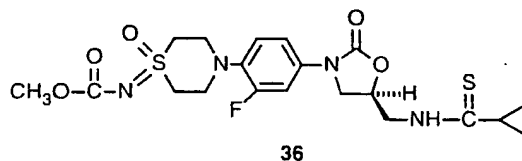
- Example 27.** N-[(*(5S)*-3-{3-Fluoro-4-(1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxido-1 λ^4 ,4-thiazinan-4-yl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanethioamide (**35**).



Compound **35** is prepared by the procedure described in Example 19 by substituting compound **5** (Example 2) for compound **18**. It is purified by silica gel chromatography with 3% MeOH-CHCl₃ and crystallization from acetonitrile-MeOH.

Mp 211-212 °C (dec); HRMS(FAB) calcd for C₁₉H₂₆FN₄O₅S₂ (M+H⁺) 473.1328, found 473.1329. Anal. calcd for C₁₉H₂₅FN₄O₅S₂: C, 48.29; H, 5.33; N, 11.86. Found: C, 48.34; H, 5.41; N, 11.87.

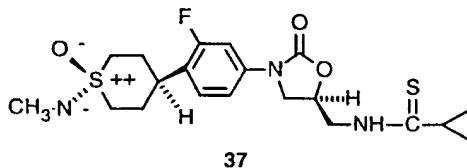
Example 28. N-(((5*S*)-3-(3-Fluoro-4-(1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxido-1λ⁴, 4-thiazinan-4-yl)phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide
 10 (36).



Compound **36** is prepared by the procedure described in Example 19 by substituting compound **6** (Example 3) for compound **18**. It is purified by silica gel chromatography first with 2.5% MeOH-CHCl₃ and then with 10% acetone-CHCl₃ and crystallization from
 15 acetonitrile-MeOH.

Mp 208-209 °C (dec). Anal. calcd for C₂₀H₂₅FN₄O₅S₂; C, 49.57; H, 5.20; N, 11.56. Found: C, 49.55; H, 5.22; N, 11.58.

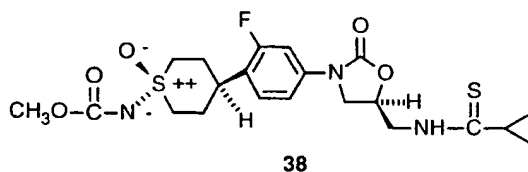
Example 29. N-(((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxidohexahydro-1λ⁴-thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide, *Z*-isomer
 20 (37).



Compound **37** is prepared by the procedure described in Example 13 by substituting compound **19** (Example 11) for compound **18**. It is purified by crystallization from MeOH-
 25 CH₂Cl₂.

Mp 201-202 °C (dec); HRMS(FAB) calcd for $C_{20}H_{27}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 440.1478, found 440.1475. Anal. calcd for $C_{20}H_{26}FN_3O_3S_2$: C, 54.65; H, 5.96; N, 9.56. Found: C, 54.12; H, 6.16; N, 9.44.

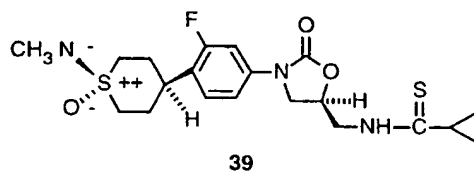
- 5 **Example 30.** N-[[[(5S)-3-{3-Fluoro-4-[1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]cyclopropanecarbothioamide, Z-isomer (**38**).



Compound **38** is prepared according to the procedure described in Example 19 by
 10 substituting compound **19** (Example 11) for compound **18**. It is purified by silica gel
 chromatography with 7.5% acetone-1% MeOH- $CHCl_3$ and crystallization from MeOH-
 CH_2Cl_2 .

Mp 219-220 °C (dec); HRMS(FAB) calcd for $C_{21}H_{27}FN_3O_5S_2$ ($M+H^+$) 484.1376,
 found 484.1389. Anal. calcd for $C_{21}H_{26}FN_3O_5S_2$: C, 52.16; H, 5.42; N, 8.69. Found: C,
 15 52.35; H, 5.50; N, 8.58.

- Example 31.** N-[[[(5S)-3-{3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]cyclopropanecarbothioamide, E-isomer (**39**).

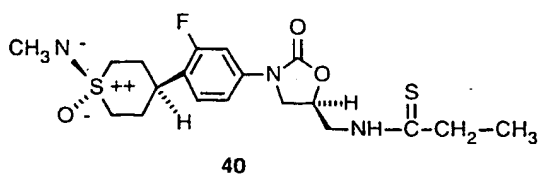


20 Compound **39** is prepared by the procedure described in Example 13 by substituting
 compound **14** (Example 7) for compound **18**. It is purified by silica gel chromatography
 first with 3% MeOH- $CHCl_3$ and then with 1% MeOH-EtOAc.

HRMS(FAB) calcd for $C_{20}H_{27}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 440.1478, found 440.1473.

25

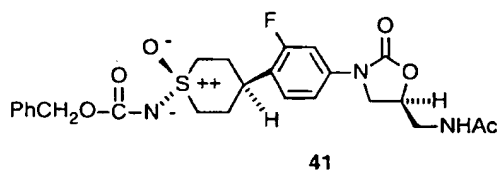
Example 32. N-(((5*S*)-3-{3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *E*-isomer (**40**).



Compound **40** is prepared by the procedure described in Example 13 by substituting compound **13** (Example 6) for compound **18**. It is purified by silica gel chromatography with 1% MeOH-EtOAc.

HRMS(FAB) calcd for $C_{19}H_{27}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 428.1478, found 428.1484.

Example 33. N-(((5*S*)-3-{3-Fluoro-4-[1-[(phenylmethoxy)carbonyl]imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide, *Z*-isomer (**41**).

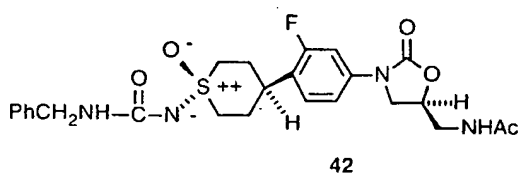


Compound **41** is prepared according to the procedure described in Example 19 by substituting compound **15** (Example 8) for compound **18** and benzyl chloroformate for methyl chloroformate. It is purified by silica gel chromatography with 3% MeOH- $CHCl_3$ and recrystallization from MeOH.

Mp 213-214 °C (dec); HRMS(FAB) calcd for $C_{25}H_{29}FN_3O_6S$ ($M+H^+$) 518.1761, found 518.1763. Anal. calcd for $C_{25}H_{28}FN_3O_6S$: C, 58.01; H, 5.45; N, 8.12. Found: C, 57.91; H, 5.63; N, 8.11.

20

Example 34. N-(((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-[(benzylamino)carbonyl]imino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide, *Z*-isomer (**42**).

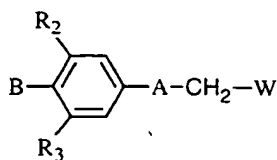


Compound **42** is prepared according to the procedure described in Example 18 by substituting compound **15** (Example 8) for compound **18** and benzylisocyanate for methylisocyanate. It is purified by crystallization from MeOH.

Mp 238.5-239.5 °C (dec); HRMS(FAB) calcd for C₂₅H₃₀FN₄O₅S (M+H⁺) 517.1921,
5 found 517.1927. Anal. calcd for C₂₅H₂₉FN₄O₅S: C, 58.13; H, 5.66; N, 10.85. Found: C,
57.96; H, 5.80; N, 10.90.

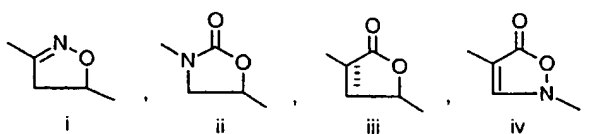
CLAIMS

1. A compound of formula I

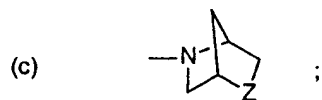
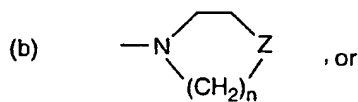
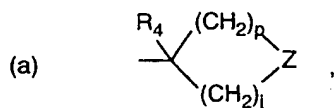


5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

A is a structure i, ii, iii, or iv



B is



10 W is NHC(=X)R₁, or -Y-het; provided that when A is a structure iv, W is not -Y-het;

X is O, or S; provided that when X is O, B is not the subsection (b).

Y is NH, O, or S;

Z is S(=O)(=N-R₅);

R₁ is

- 15 (a) H,
 (b) NH₂,
 (c) NHC₁₋₄alkyl,
 (D) C₁₋₄alkyl,
 (e) C₂₋₄alkenyl,
 20 (f) OC₁₋₄alkyl,

- (g) SC_{1-4} alkyl, or
 (h) $(CH_2)_p C_{3-6}$ cycloalkyl;

at each occurrence, alkyl or cycloalkyl in R_1 is optionally substituted with one or more F, Cl or CN;

5 R_2 and R_3 are independently H, F, Cl, methyl or ethyl;

R_4 is H, CH_3 , or F;

R_5 is

- (a) H,
 (b) C_{1-4} alkyl,
 10 (c) $C(=O)C_{1-4}$ alkyl,
 (d) $C(=O)OC_{1-4}$ alkyl,
 (e) $C(=O)NHR_6$, or
 (f) $C(=S)NHR_6$;

R_6 is H, C_{1-4} alkyl, or phenyl;

15 at each occurrence, alkyl in R_5 and R_6 is optionally substituted with one or more halo, CN, NO_2 , phenyl, C_{3-6} cycloalkyl, OR_7 , $C(=O)R_7$, $OC(=O)R_7$, $C(=O)OR_7$, $S(=O)_m R_7$, $S(=O)_m NR_7 R_7$, $NR_7 SO_2 R_7$, $NR_7 SO_2 NR_7 R_7$, $NR_7 C(=O)R_7$, $C(=O)NR_7 R_7$, $NR_7 R_7$, oxo, or oxime;

R_7 is H, C_{1-4} alkyl, or phenyl;

20 at each occurrence, phenyl is optionally substituted with one or more halo, CN, NO_2 , phenyl, C_{3-6} cycloalkyl, OR_7 , $C(=O)R_7$, $OC(=O)R_7$, $C(=O)OR_7$, $S(=O)_m R_7$, $S(=O)_m NR_7 R_7$, $NR_7 SO_2 R_7$, $NR_7 SO_2 NR_7 R_7$, $NR_7 C(=O)R_7$, $C(=O)NR_7 R_7$, or $NR_7 R_7$;

het is a C-linked five- (5) membered heteroaryl ring having 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, sulfur, and nitrogen, or het is a C-linked six (6) membered

25 heteroaryl ring having 1-3 nitrogen atoms;

p is 0, 1, or 2;

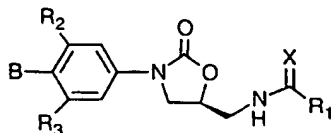
j is 1, 2, 3, 4, or 5; provided that k and j taken together are 2, 3, 4 or 5;

m is 0, 1, or 2;

n is 2 or 3; and \equiv in structure iii is either a double bond or a single bond.

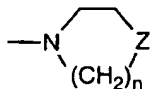
30

2. A compound of formula I which is a compound of formula IA:



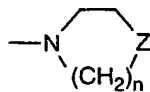
IA.

3. A compound of claim 2 wherein R_1 is C_{1-4} alkyl.
- 5 4. A compound of claim 2 wherein R_1 is ethyl.
5. A compound of claim 2 wherein R_1 is methyl.
6. A compound of claim 2 wherein R_1 is C_{3-6} cycloalkyl.
- 10 7. A compound of claim 2 wherein R_1 is cyclopropyl.
8. A compound of claim 2-7 wherein X is sulfur atom.
- 15 9. A compound of claim 2-7 wherein X oxygen atom.
10. A compound of claim 8 wherein one of R_2 and R_3 is H, the other one is F.
11. A compound of claim 9 wherein one of R_2 and R_3 is H, the other one is F.
- 20 12. A compound of claim 8 wherein R_4 is H.
13. A compound of claim 9 wherein R_4 is H.
- 25 14. A compound of claim 8 wherein structure B is



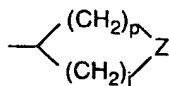
wherein Z is $S(=O)(=NR_5)$.

15. A compound of claim 9 wherein structure B is



wherein Z is S(=O)(=NR₅).

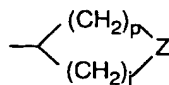
16. A compound of claim 8 wherein structure B is



5

wherein Z is S(=O)(=NR₅)

17. A compound of claim 8 wherein structure B is



10 wherein Z is S(=O)(=NR₅).

18. A compound of claim 15-18 wherein R₅ is H.

19. A compound of claim 15-18 wherein R₅ is C₁₋₄alkyl, optionally substituted with
 15 OH; or C₁₋₄alkyl substituted with C(=O)NHC₁₋₄alkyl, C(=O)NH₂ or phenyl; wherein
 the phenyl is optionally substituted with OH, methyl, NO₂, CF₃, or CN.

20. A compound of claim 20 wherein R₅ is CH₃, or ethyl.

21. A compound of claim 20 wherein R₅ is C₁₋₄alkyl substituted with phenyl wherein
 20 the phenyl is optionally substituted with NO₂.

22. A compound of claim 15-18 wherein R₅ is C(=O)C₁₋₄alkyl, C(=O)OC₁₋₄alkyl,
 C(=O)NH₂, or C(=O)NHC₁₋₄alkyl.

25 23. A compound of claim 23 wherein R₅ is C(=O)NHCH₃, or C(=O)NHCH₂CH₃.

24. A compound of claim 15-18 wherein R₅ is C(=O)CH₃.

25. A compound of claim 15-18 wherein R₅ is C(=O)OCH₃.

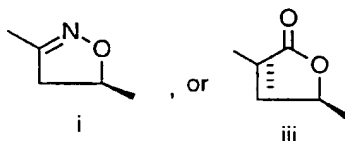
26. A compound of claim 2 which is
- (1) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)ethanethioamide;
 - 5 (2) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide;
 - (3) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide;
 - (4) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxido-hexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide (E)-isomer;
 - 10 (5) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxido-hexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)ethanethioamide (E)-isomer;
 - (6) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxido-hexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide (E)-isomer;
 - 15 (7) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxido-hexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide (E)-isomer;
 - (8) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxido-hexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide (Z)-isomer;
 - (9) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxido-hexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)ethanethioamide (Z)-isomer;
 - 20 (10) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxido-hexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide (Z)-isomer;
 - (11) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxido-hexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanethioamide (Z)-isomer;
 - 25 (12) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-[1-(acetylimino)-1-oxido-hexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide, Z-isomer;
 - (13) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-hexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, Z-isomer;
 - (14) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-[1-(acetylimino)-1-oxido-hexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, Z-isomer;
 - 30 (15) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-[1-(ethylimino)-1-oxido-hexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, Z-isomer;

- (16) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[1-[(phenylmethyl)imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, Z-isomer;
- (17) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[1-[(3-phenylpropyl)imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, Z-isomer;
- 5 (18) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-[(methylamino)carbonyl]imino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, Z-isomer;
- (19) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, Z-isomer;
- 10 (20) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-[(ethoxycarbonyl)methyl]imino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, Z-isomer;
- (21) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-[[[(4-nitrophenyl)amino]carbonyl]imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, Z-isomer ;
- (22) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[1-[(aminocarbonyl)imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, Z-isomer;
- 20 (23) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[1-[[[(aminocarbonyl)methyl]imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, Z-isomer;
- (24) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[1-[(2-hydroxyethyl)imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide, Z-isomer;
- 25 (25) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide;
- (26) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]cyclopropanecarbothioamide;
- 30 (27) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanethioamide;

- (28) N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-(1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide ;
- (29) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide, Z-isomer;
- 5 (30) N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide, Z-isomer;
- (31) N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide, E-isomer;
- 10 (32) N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, E-isomer;
- (33) N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[1-[(phenylmethoxy)carbonyl]imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide, Z-isomer;
- 15 or
- (34) N-(((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1-[(benzylamino)carbonyl]imino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide, Z-isomer.
- 20 27. A compound of claim 2 which is
- (1) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)ethanethioamide;
- (2) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide;
- 25 (3) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide;
- (4) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)ethanethioamide (Z)-isomer;
- (5) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide (Z)-isomer; or
- 30 (6) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-imino-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanethioamide (Z)-isomer.

28. A compound of claim 2 which is
- (1) N-((5*S*)-3-[3-fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer;
 - 5 (2) N-((5*S*)-3-[3-fluoro-4-[1-(acetylimino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer;
 - (3) N-((5*S*)-3-[3-fluoro-4-[1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer;
 - 10 (4) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-[[[(4-nitrophenyl)amino]carbonyl]imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer ;
 - (5) N-((5*S*)-3-[3-fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide, *Z*-isomer; or
 - 15 (6) N-(((5*S*)-3-[3-fluoro-4-[1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide, *Z*-isomer.
29. A compound of claim 2 which is
- (1) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer;
 - (2) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(ethylimino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer;
 - 25 (3) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-[[[(methylamino)carbonyl]imino]-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer;
 - (4) N-(((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide; or
 - 30 (5) N-(((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide.
30. Use of a compound of formula I, as shown in Claim 1, for the manufacturing of medicinals for the treatment of microbial infections.

31. The use of claim 30 wherein said compound of formula I is administered orally, parenterally, transdermally, or topically in a pharmaceutical composition.
32. The use of claim 30 wherein said compound is administered in an amount of from
5 about 0.1 to about 100 mg/kg of body weight/day.
33. The use of claim 30 wherein said compound is administered in an amount of from about 1 to about 50 mg/kg of body weight/day.
- 10 34. A use for treating microbial infections of claim 30 wherein the infection is skin infection.
35. A use for treating microbial infections of claim 30 wherein the infection is eye infection.
- 15 36. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
37. A compound of claim 1 wherein structure i, or iii is



20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 00/32451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D417/10 C07D413/10

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 7 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)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 54161 A (HESTER JACKSON B JR ;NIDY ELDON GEORGE (US); PERRICONE SALVATORE C) 3 December 1998 (1998-12-03) cited in the application the whole document	1-37
Y	WO 95 07271 A (UPJOHN CO ;BARBACHYN MICHAEL R (US); BRICKNER STEVEN J (US); HUTCH) 16 March 1995 (1995-03-16) cited in the application the whole document; in particular, page 30, claim 1 and page 29, chart 2, the compound with the formula 14	1-37

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2001

Date of mailing of the international search report

16/05/2001

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

Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 00/32451

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9854161 A	03-12-1998	AU 7488398 A	30-12-1998
		BR 9815518 A	21-11-2000
		CN 1257486 T	21-06-2000
		EP 0984947 A	15-03-2000
		FI 992555 A	30-11-1999
		NO 995846 A	28-01-2000
		PL 337329 A	14-08-2000
		SK 156499 A	12-06-2000
WO 9507271 A	16-03-1995	AT 185804 T	15-11-1999
		AU 687866 B	05-03-1998
		AU 7557094 A	27-03-1995
		CA 2168560 A	16-03-1995
		CN 1130379 A, B	04-09-1996
		DE 69421285 D	25-11-1999
		DE 69421285 T	24-02-2000
		DK 717738 T	08-05-2000
		EP 0717738 A	26-06-1996
		ES 2139093 T	01-02-2000
		GR 3031809 T	29-02-2000
		JP 9502436 T	11-03-1997
		LV 12605 A	20-01-2001
		NZ 271805 A	26-02-1998
		SI 717738 T	29-02-2000
		US 5880118 A	09-03-1999
		ZA 9405894 A	05-02-1996

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/064575 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 263/20, A61K 31/422, A61P 7/02, C07D 413/10, 413/14

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00857

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Januar 2002 (28.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 05 989.2 9. Februar 2001 (09.02.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, 42113 Wuppertal (DE). LAMPE, Thomas [DE/DE]; Briller Str. 46, 42105 Wuppertal (DE). PERNERSTORFER, Josef [DE/DE]; Aisenstr. 19, 42103 Wuppertal (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). POHLMANN, Jens [DE/DE]; Kronenstr. 14, 42285 Wuppertal (DE). RÖHRIG, Susanne [DE/DE]; Buschstr. 20, 45276 Essen (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE).

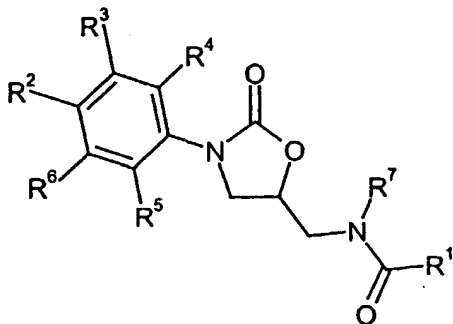
(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 2-OXO-3-PHENYL-5-CARBONYLAMINOMETHYL-1,3-OXAZOLINS AND THE UTILIZATION THEREOF AS ANTICOAGULANT AND ANTITHROMBOTIC AGENTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-OXO-3-PHENYL-5-CARBONYLAMINOMETHYL-1,3-OXAZOLINE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTIKOAGULANT UND ANTITHROMBOTIKA

WO 02/064575 A1



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the field of blood coagulation, more particularly, to novel compounds of general formula (I), to a method for producing said compounds and to their use as active ingredients in medicaments for the prevention and/or the treatment of diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Es werden neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I) (I), ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen beschrieben.



Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

SUBSTITUIERTE 2-OXO-3-PHENYL-5-CARBONYLAMINOMETHYL-1,3-OXAZOLINE UND IHRE
VERWENDUNG ALS ANTIKOAGULANT UND ANTITHROMBOTIKA

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Insbesondere be-
trifft die vorliegende Erfindung neue Oxazolidinon-Derivate, Verfahren zu ihrer Her-
5 stellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Die Blutgerinnung ist ein Schutzmechanismus des Organismus, mit dessen Hilfe
Defekte in der Gefäßwand rasch und zuverlässig „abgedichtet“ werden können. So
kann ein Blutverlust vermieden bzw. minimiert werden. Die Blutstillung nach Gefäß-
10 verletzung erfolgt im wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzy-
matische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hier-
bei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald akti-
viert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am Ende
der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche
15 Fibrin, so dass es zu einem Blutgerinnsel kommt. Traditionell unterscheidet man bei
der Blutgerinnung zwischen dem intrinsischen und extrinsischen System, die in
einem abschließenden gemeinsamen Reaktionsweg münden. Hierbei kommt dem
Faktor Xa, der aus dem Proenzym Faktor X gebildet wird, eine Schlüsselrolle zu, da
er beide Gerinnungswege verbindet. Die aktivierte Serinprotease Xa spaltet
20 Prothrombin zu Thrombin. Das entstandene Thrombin wiederum spaltet seinerseits
Fibrinogen zu Fibrin, einem faserig-gallertigem Gerinnungsstoff. Darüber hinaus ist
Thrombin ein potenter Auslöser der Thrombozytenaggregation, die ebenfalls einen
erheblichen Beitrag bei der Hämostase leistet.

25 Die Aufrechterhaltung der normalen Hämostase - zwischen Blutung und Throm-
bose - unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Die unkontrollierte
Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungs-
prozesse kann die Bildung von lokalen Thromben oder Embolien in Gefäßen (Ar-
terien, Venen, Lymphgefäßen) oder Herzhöhlen bewirken. Dies kann zu schwerwie-
30 genden Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile
Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoro-

5 narem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen führen; diese Erkrankungen werden im folgenden zusammenfassend auch als thromboembolische Erkrankungen bezeichnet. Darüber hinaus kann eine Hyperkoagulabilität
- systemisch - bei einer Verbrauchskoagulopathie zur disseminierten intravasalen Gerinnung führen.

10 Diese thromboembolischen Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 199 ff., Stichwort „Blutgerinnung“; Römpp Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Blutgerinnung“; Lubert Stryer, Biochemie, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH Heidelberg, 1990, Seiten 259 ff.).

15 Die aus dem Stand der Technik bekannten Antikoagulantien, d.h. Stoffe zur Hemmung oder Verhinderung der Blutgerinnung, weisen verschiedene, oftmals gravierende Nachteile auf. Eine effiziente Behandlungsmethode bzw. Prävention von thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend.

20 Für die Therapie und Prävention von thromboembolischen Erkrankungen findet zum einen Heparin Verwendung, das parenteral oder subkutan appliziert wird. Aufgrund günstigerer pharmakokinetischer Eigenschaften wird zwar heutzutage zunehmend niedermolekulares Heparin bevorzugt; allerdings können auch hierdurch die im folgenden geschilderten bekannten Nachteile nicht vermieden werden, die bei der
25 Therapierung mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Da Heparin gleichzeitig mehrere Faktoren der Blutgerinnungskaskade hemmt, kommt es zu einer unselektiven Wirkung. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie,
30 Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen (Pschyrembel, Klinisches

Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 610, Stichwort „Heparin“; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Heparin“).

- 5 Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungs-
- 10 faktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die Wirkung aber nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig. Darüber hinaus sind
- 15 weitere Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen, Haarausfall und Hautnekrosen beschrieben (Psyhyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 292 ff., Stichwort „Cumarinderivate“; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1985 - 1996, Stichwort „Vitamin K“).
- 20 In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prävention von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibierung von Faktor Xa (vgl. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry, DDT
- 25 1998, 3, 223; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B. Kaiser, Thrombin and factor Xa inhibitors, Drugs of the Future 1998, 23, 423; A. Uzan, Antithrombotic agents, Emerging Drugs 1998, 3, 189; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs 1999, 1 (1), 63). Dabei ist gezeigt worden, dass verschiedene, sowohl peptidische wie
- 30 nichtpeptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Bekämpfung von Erkrankungen, die eine große therapeutische Bandbreite aufweisen.

5

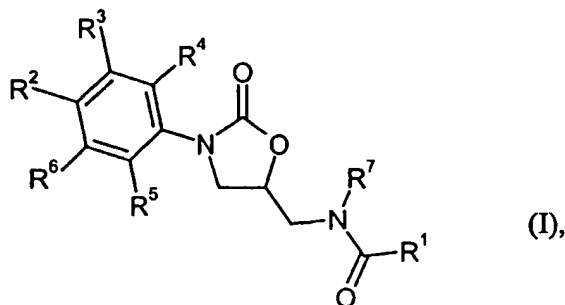
Sie sollen insbesondere zur effizienteren Prävention und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen geeignet sein und hierbei die zuvor geschilderten Nachteile des Standes der Technik – zumindest teilweise – vermeiden, wobei unter dem Begriff „thromboembolische Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen verstanden werden.

15

Weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Antikoagulantien, welche mit erhöhter Selektivität den Blutgerinnungsfaktor Xa inhibieren und hierbei die Probleme der aus dem Stand der Technik bekannten Therapiemethoden für thromboembolische Erkrankungen – zumindest teilweise – vermeiden sollen.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



(I),

worin

25

5 R^1 für (C_6-C_{14}) -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Oxo, Carboxyl oder Cyano substituiert sein können,

10 R^2 für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ oder $\overset{(O)_x}{\underset{|}{N}}-R^{12}R^{13}$ steht,

wobei

15 R^8 für Wasserstoff,
 (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
 (C_6-C_{14}) -Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
20 oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl steht,

25 und

R^9 für (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

5 (C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluor-methoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

oder

10 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen,
15 (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

20 R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

25 (C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluor-methoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

oder

30

5 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

x für 0 oder 1 steht,

10 R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Amino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Oxo, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

20 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, Trifluormethyl, Carbamoyl, Nitro oder Cyano stehen,

und

25 R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate,

30 ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R¹ ein gegebenenfalls substituierter Thiophenrest ist.

Bislang sind Oxazolidinone im wesentlichen nur als Antibiotika, vereinzelt auch als MAO-Hemmer und Fibrinogen-Antagonisten beschrieben (Übersicht: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9 (5), 625), wobei für die antibakterielle Wirkung eine kleine 5-[Acyl-aminomethyl]-gruppe (bevorzugt 5-[Acetyl-aminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

Substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone, bei denen an das N-Atom des Oxazolidinonrings ein ein- oder mehrfach substituierter Phenylrest gebunden sein kann und die in der 5-Position des Oxazolidinonrings einen unsubstituierten N-Methyl-2-thiophencarboxamid-Rest aufweisen können, sowie ihre Verwendung als antibakteriell wirkende Substanzen sind bekannt aus den U.S.-Patentschriften US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 und US-A-5 565 571.

Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bzw. Fibrinogenantagonisten bekannt (WO-A-99/31092, EP-A-623615).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster 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 Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

30

Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit
5 organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

10 Salze können ebenso physiologisch unbedenkliche Salze mit üblichen Basen sein, 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 oder Methyl-
15 piperidin.

Ausserdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch
20 unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

Als "Hydrate" bzw. "Solvate" werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch
25 Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrat. Gleichermäßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

30 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor, Brom oder Fluor.

(C₁-C₆)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition
5 leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. bei Mono- oder Dialkylamino oder Mono- oder Di-alkylaminocarbonyl.
10

(C₃-C₇)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.
15

(C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist.
20

(C₁-C₆)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₅)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl und (C₁-C₃)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyl bevorzugt ist.
25

30

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Alkanoylamino.

(C₆-C₁₄)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl und Anthracenyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₆-C₁₀)-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₆-C₁₀)-Aryl bevorzugt ist.

5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht für einen mono- oder bicyclischen gegebenenfalls benzokondensierten Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom oder Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolizinyll, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyll. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heteroaromaten mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- bis 8-gliedriges Heteroaryl ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z.B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N, und/oder O steht für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl und 1,4-Diazepinyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl und Pyrrolidinyl.

30

Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 4- bis 8-gliedrige Heterocyclen ab.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

5

worin

10 R^1 für (C_6-C_{14}) -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit einem Stickstoff- oder Sauerstoffatom als Heteroatom und gegebenenfalls bis zu zwei weiteren Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Trifluormethyl, 15 Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Oxo, Carboxyl oder Cyano substituiert sein können,

R^2 für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ oder $\overset{(O)_x}{\underset{|}{N}}-R^{12}R^{13}$ steht,

20

wobei

25 R^8 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, (C_6-C_{14}) -Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert 30 sein kann,

oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

und

5 R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy,
10 (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

15 oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der
20 außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

25 R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

30 (C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluor-

methoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert
sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

5 oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind,
einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere
Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der
10 außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen,
(C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy,
(C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

x für 0 oder 1 steht,
15

R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres
Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der bis
zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Amino, Hydroxy,
20 Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Oxo, Mono- oder Di-(C₁-
C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl
oder (C₃-C₅)-Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Al-
25 kyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-al-
kylaminocarbonyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Al-
kanoylamino, Trifluormethyl, Carbamoyl, Nitro oder Cyano stehen,

und
30

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

5

worin

10 R^1 für Phenyl, Naphtyl, 5- bis 8-gliedriges Heteroaryl mit einem Stickstoff- oder Sauerstoffatom als Heteroatom und gegebenenfalls bis zu zwei weiteren Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 8-gliedriges Heterocycl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Trifluormethylthio substituiert sein können,

15

R^2 für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ oder $\overset{(O)_x}{\text{N}}-R^{12}R^{13}$ steht,

wobei

20 R^8 für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

25

und

30

R^9 für (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

oder

5 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere
Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der
außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen,
(C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy,
Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein
10 kann,

R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch
Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo,
(C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
15 oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

oder

20 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind,
einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere
Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der
außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen,
(C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy,
(C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

25

x für 0 oder 1 steht,

30 R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres
Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der
einfach durch Amino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano,

Oxo, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

5 R³ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, Cyano, Trifluormethyl, oder Nitro stehen,

R⁴ und R⁵ für Wasserstoff stehen,

10

und

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

15

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

20

R¹ für Phenyl, Furyl, Dihydrothienyl, Thiazolyl, Pyrrolyl oder Pyridyl steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Trifluormethylthio substituiert sein können,

25

R² für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ oder $-N\overset{(O)_x}{\underset{|}{-}}R^{12}R^{13}$ steht,

wobei

R⁸ und R⁹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

5

oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Thiomorpholinyl oder Piperidinyl stehen, wobei die Ringe ein- oder zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl und/oder Oxo substituiert sein können,

10

R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

15

oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, für Morpholinonyl, Pyrrolidinonyl, Thiomorpholinonyl oder Piperidinonyl stehen, wobei die Ringe ein- oder zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

20

25 x für 0 oder 1 steht,

R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Sauerstoffatom im Ring enthalten kann und der einfach durch Amino oder Hydroxy substituiert sein kann,

30

- 19 -

R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₃)-alkylamino, Cyano oder Nitro stehen,

R^4 , R^5 und R^6 für Wasserstoff stehen,

5

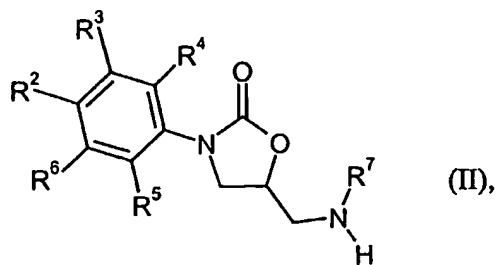
und

R^7 für Wasserstoff steht,

10 sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

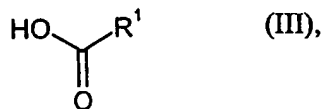
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei man

15 Verbindungen der Formel (II)



worin R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

20 mit Carbonsäuren der Formel (III)



worin R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der Formel (III)

- 5 in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart von Hilfsstoffen und/oder Basen, zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

Als Lösemittel für das zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder sonstige
10 Lösemittel wie Ethylacetat, Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin, *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylacetamid.

- 15 Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Hilfsstoffe für die Amidbildung werden übliche Kondensationsmittel und/oder Aktivierungsreagenzien eingesetzt, wie Carbodiimide z.B. *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid · HCl (EDC), *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), gegebenenfalls in Gegenwart von 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol · H₂O (HOBt), Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP[®]), 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU), 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2*H*)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol.

- 25 Als Basen werden Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin (NMM), *N*-Methylpiperidin, Diisopropylethylamin (Hünigbase) oder 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) oder Pyridin eingesetzt.

Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis zur Rückflusstemperatur, bevorzugt im Bereich von 0°C bis Raumtemperatur.

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

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Für Oxazolidinone, insbesondere die benötigten 5-(Aminomethyl)-2-oxooxazolidine, vgl. WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727; S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673; W. A. Gregory et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 1673.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wirken insbesondere als Antikoagulantien und können daher bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prävention und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen. Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

25

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gleichermaßen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

- 5 Schließlich kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ebenso für die Prävention und/oder Behandlung von Atherosklerose und Arthritis in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prävention und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung und von Krebs.
- 10 Weiterhin umfasst die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zugegeben werden.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.
- 20 Als „selektiv“ werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die IC_{50} -Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC_{50} -Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um das 500-fache, insbesondere um das 1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der
- 25 Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).

- Für die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual,
- 30 sublingual, bukkal, rektal oder parenteral (d.h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intra-

peritoneal oder intramuskulär). Insbesondere geeignet sind die orale und intravenöse Applikation. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation, worin ein weiterer Vorteil gegenüber der aus dem Stand der Technik bekannten Therapie von thromboembolischen Erkrankungen liegt.

5

Die neuen Wirkstoffe der allgemeinen Formel (I) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel.

10

Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 95 Gew.-%, bevorzugt in 0,5 bis 90 Gew.-%, insbesondere von 1 bis 85 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

15

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

20

25

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiemitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

30

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

5

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,5 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

10

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen bei intravenöser bzw. oraler Applikation abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese über den Tag zu verteilen, und zwar entweder in mehreren Einzelgaben oder als Dauerinfusion.

15

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeichnen sich gegenüber herkömmlichen Präparaten zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen insbesondere dadurch aus, dass durch die selektive Hemmung des Faktors Xa eine größere therapeutische Breite erreicht wird. Dies bedeutet für den Patienten ein geringeres Blutungsrisiko und für den behandelnden Arzt eine bessere Einstellbarkeit des Patienten. Außerdem erfolgt - durch den Mechanismus bedingt - ein schneller Wirkeintritt. Vor allem aber erlauben die erfindungsgemäßen Verbindungen eine orale Applikationsform, worin ein weiterer Vorteil der Therapie mit den erfindungsgemäßen Verbindungen liegt.

25

30

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht.

A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**1. Allgemeine Testmethoden**

5 Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden.

a) Testbeschreibung (in vitro)**10 a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung**

Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wurde über die Umsetzung eines für den FXa-spezifischen chromogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet der Faktor Xa aus dem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab. Die Bestimmungen
15 wurden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt.

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10 Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine
20 serum albumine), pH = 8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanzen wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanzen verglichen und
25 daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

Beispiel	IC ₅₀
1	20 nM
6	26 nM

a.2) Bestimmung der Selektivität

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl₂, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin[®] von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin[®] von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin[®] von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin[®] von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)**b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)**

5

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200 bis 250 g wurden mit einer Rompun/ Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/ 50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209 bis 1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

10

15

20

b.2) Arteriell Thrombose-Modell (Ratte)

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Arteria carotis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines arteriellen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die freipräparierte Arteria carotis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Anschlie-

25

30

5 ßend wurde der Blutfluss durch einen um die Arteria carotis distal von dem verletzten Gefäßabschnitt gelegten Clip zusätzlich reduziert. Die proximale Klemme wurde entfernt, die Wunde verschlossen und nach 4 Stunden wieder geöffnet, um den verletzten Gefäßabschnitt zu entnehmen. Der Gefäßabschnitt wurde longitudinal geöffnet und der Thrombus von dem verletzten Gefäßabschnitt entfernt. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

10 **b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)**

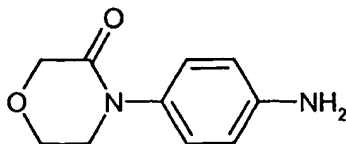
15 Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Vena jugularis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines venösen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluss wurde wieder
20 eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

B Herstellungbeispiele**HPLC-Parameter:**

- 5 [1] Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluß = 0.75 mlmin⁻¹, Eluent:
A = 0.01 M H₃PO₄, B = CH₃CN, Gradient: ->0.5 min 90 %A -> 4.5 min 10 %A
->6.5 min 10 %A.
- 10 [2] Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluß = 0.75 mlmin⁻¹, Eluent:
A = 0.005 M HClO₄, B = CH₃CN, Gradient: ->0.5 min 98 %A ->4.5 min 10 %A
->6.5 min 10 %A.
- 15 [3] Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluß = 0.6 mlmin⁻¹,
Eluent: A = 0.6 g 30%ige HCl/ 1 Wasser, B = CH₃CN, Gradient: 0.0 min 90 %A
->4.0 min 10%A -> 9 min 10 %A.
- [4] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss =
0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1 %
20 Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10 % A -> 4 min 90 % A -> 6 min 90 % A.

Ausgangsverbindungen**Beispiel I**

- 25 **4-(4-Morpholin-3-onyl)anilin**



- I-a 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol**

Die Darstellung von Morpholin-3-on wird in US-5,349,045 beschrieben.

Zu einer Lösung von Morpholin-3-on (202 g, 2 mol) in *N*-Methylpyrrolidon (2 l)
5 wird über einen Zeitraum von 2 Stunden portionsweise Natriumhydrid (88 g,
2.2 mol, 60%ig in Paraffin) gegeben. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung
wird unter Kühlung 4-Fluornitrobenzol (282 g, 2 mol) innerhalb von einer Stunde zu-
getropft, und das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt. Im Anschluß werden
10 bei 12 mbar und 76°C 1,7 l des Flüssigkeitsvolumens abdestilliert, der Rückstand
wird auf Wasser (2 l) gegossen und dieses Gemisch zweimal mit Ethylacetat (je 1 l)
extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über
Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung erfolgt
durch Chromatographie (an Kieselgel, Hexan-Ethylacetat 1:1) und nachfolgende
15 Kristallisation aus Ethylacetat. Ausbeute: 78 g (farbloser bis bräunlicher Feststoff),
17.6 % der Theorie.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.86 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4.08 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4.49
(s, 2 H, CH₂CO), 7.61 (d, 2 H, ³J=8.95 Hz, CHCH), 8,28 (d, 2 H, ³J=8.95 Hz,
CHCH);

MS (r.I.%) = 222 (74, M⁺), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106
20 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25).

I-b 4-(4-Morpholin-3-onyl)anilin

In einem Autoklaven wird 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol (63 g, 0.275 mol) in
25 Tetrahydrofuran (200 ml) gelöst, mit Pd/C (3.1 g, 5 %ig) versetzt und 8 Stunden bei
70°C und einem Wasserstoffdruck von 50 bar hydriert. Nach Filtration des Kataly-
sators wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und das Produkt durch Kristalli-
sation aus Ethylacetat gereinigt. Ausbeute: 20 g (farbloser bis bläulicher Feststoff),
37.6 % der Theorie. Die Reinigung kann alternativ auch durch Chromatographie (an
30 Kieselgel, Hexan-Ethylacetat-Gemisch) erfolgen.

- 32 -

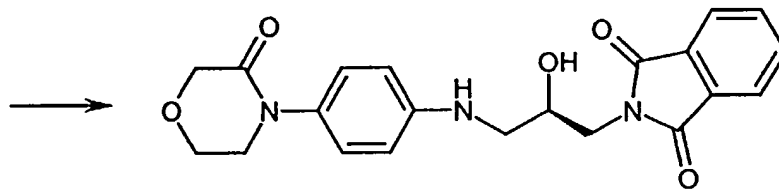
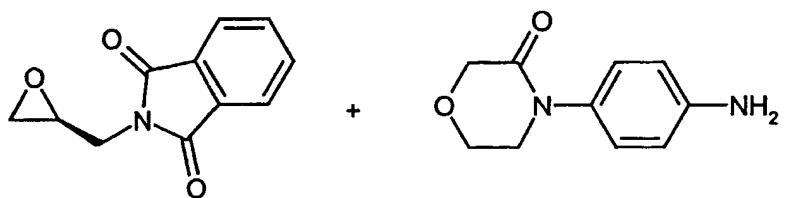
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3.67 (m, 2 H, CH_2CH_2), 3.99 (m, 2 H, CH_2CH_2), 4.27 (s, 2 H, CH_2CO), 6.68 (d, 2 H, $^3J=8,71$ Hz, CHCH), 7.03 (d, 2 H, $^3J=8,71$ Hz, CHCH);

MS (r.l.%) = 192 (100, M^+), 163 (48), 133 (26), 119 (76), 106 (49), 92 (38), 67 (27), 65 (45), 52 (22), 28 (22).

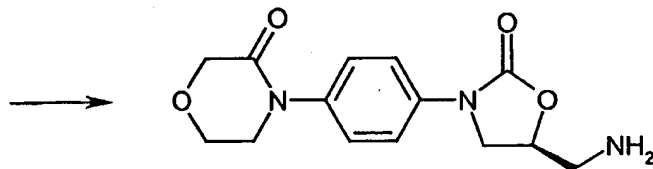
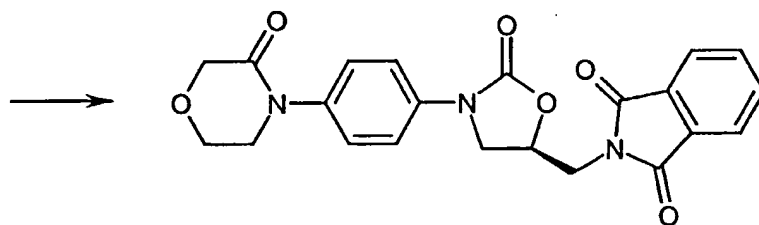
5

Beispiel II

4-{4-[(5*S*)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3-morpholinon



10



II-a 2-((2R)-2-Hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}propyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Eine Suspension von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (5.37 g, 27.9 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 140 ml) wird für 14 Stunden unter Rückfluss erhitzt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Die vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum eingeeengt und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 70 ml) suspendiert und für 13 Stunden unter Rückfluss erhitzt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Gesamtausbeute : 10.14 g, 92 % der Theorie.

MS (ESI): m/z (%) = 418 ([M+Na]⁺, 84), 396 ([M+H]⁺, 93);

HPLC (Methode 2): rt = 3.34 min.

II-b 2-(((5S)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Zu einer Suspension des Aminoalkohols (3.58 g, 9.05 mmol) in Tetrahydrofuran (90 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) und Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) gegeben. Die Reaktionssuspension wird bei 60°C für 12 Stunden gerührt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages), mit einer zweiten Portion *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) versetzt und weitere 12 Stunden bei 60°C gerührt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum einge-

engt und weiteres Produkt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.32 g, 87 % der Theorie.

MS (ESI): m/z (%) = 422 ($[M+H]^+$, 100);

HPLC (Methode 3): rt = 3.37 min.

5

II-c 4-{4-[(5*S*)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3-morpholinon

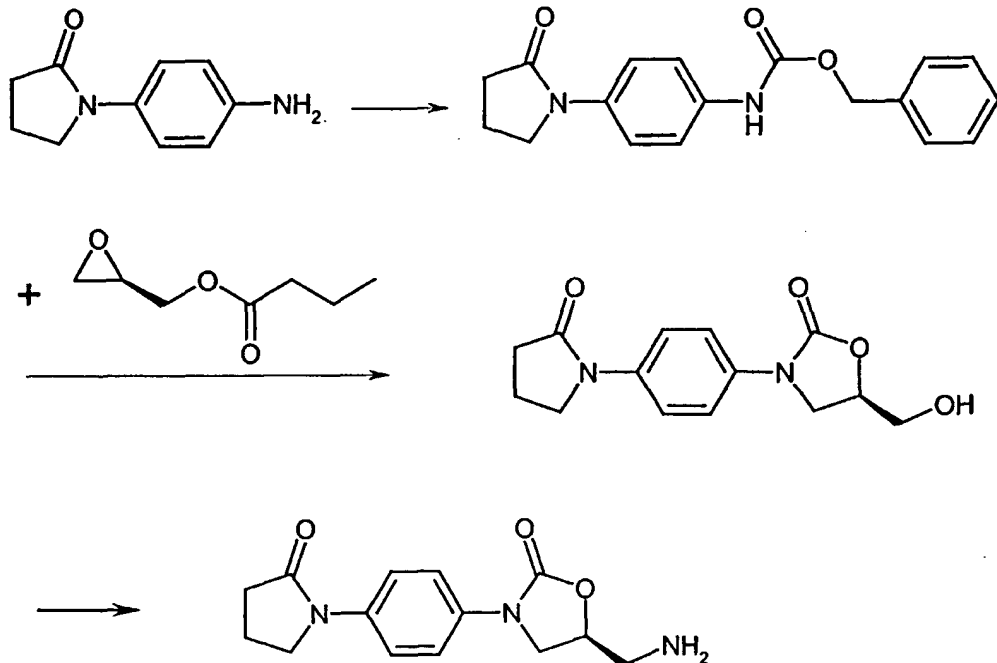
Zu einer Suspension des Oxazolidinons (4.45 g, 10.6 mmol) in Ethanol (102 ml) wird bei Raumtemperatur tropfenweise Methylamin (40%ig in Wasser, 10.2 ml, 0.142 mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

10

MS (ESI): m/z (%) = 292 ($[M+H]^+$, 100);

15

HPLC (Methode 2): rt = 2.66 min.

Beispiel III**(5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on**

5

III-a Benzyl 4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamate

1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (4 g, 22.7 mmol) und *N,N*-Dimethylanilin (3.6 ml, 28.4 mmol) werden in Tetrahydrofuran (107 ml) bei -20°C langsam mit Chlorameisensäurebenzylester (4.27 g, 25.03 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei -20°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von Ethylacetat (0.5 l) wird die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung (0.5 l) gewaschen. Die vereinigten organische Phase werden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Ausbeute: 5.2 g, 74 % der Theorie, hellbeige Kristalle, Schmelzpunkt: 174°C .

III-b (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on

Isoamylalkohol (1.47 g, 16.66 mmol) in Tetrahydrofuran (200 ml) wird unter Argon bei -10°C tropfenweise mit *n*-Butyllithium (7.27 ml, 2.5 M Lösung in Hexan) versetzt, wobei weiteres *n*-Butyllithium bis zum Umschlag des hinzugesetzten Indikators *N*-Benzylidenbenzylamin hinzugegeben wird. Das Reaktionsgemisch wird 10 Minuten bei -10°C gerührt, auf -78°C gekühlt und langsam mit einer Lösung von Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbammat (4.7 g, 15.14 mmol) versetzt. Anschließend wird nochmals bis zum Farbumschlag des Indikators nach rosa *n*-Butyllithium (2.5 M Lösung in Hexan) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 10 Minuten bei -78°C gerührt, mit *R*-Glycidylbutyrat (2.62 g, 18.17 g) versetzt und für 30 Minuten bei -78°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser (200 ml) versetzt. Der Tetrahydrofuran-Anteil wird im Vakuum entfernt. Der wäßrige Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organische Phasen mit (Magnesiumsulfat) getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Diethylether (500 ml) verrieben, und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Ausbeute: 3.76 g, 90 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 148°C ,

R_f (SiO₂, Toluol-Ethylacetat 1:1) = 0.04, (Edukt = 0.3).

III-c (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on

Zu einer Lösung von (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (3.6 g, 13.0 mmol) und Triethylamin (2.9 g, 28.7 mmol) in Dichlormethan (160 ml) wird bei 0°C Methansulfonsäurechlorid (1.79 g, 15.64 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 Stunden bei 0°C sowie 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser gewaschen, und die wäßrige Phase wird nochmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum eingengt. Anschließend wird

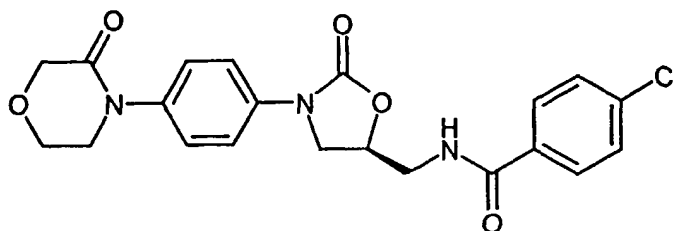
- 37 -

- der Rückstand (1.67 g) in Acetonitril (70 ml) gelöst, mit Phthalimidkalium (2.62 g, 14.16 mmol) versetzt und in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 min lang bei 180°C gerührt. Das Gemisch wird durch Filtration von unlöslichem Rückstand befreit, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand
- 5 (1.9 g) in Methanol gelöst und mit Hydrazinhydrat (0.47 g, 9.37 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden refluxiert, abgekühlt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung versetzt und sechsmal mit Methylenchlorid (insgesamt 2 l) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt.
- 10 Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Synthesebeispiele

Beispiel 1

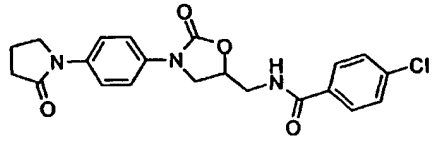
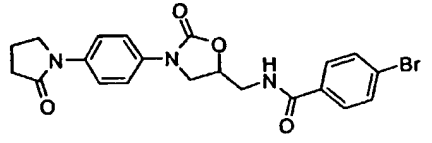
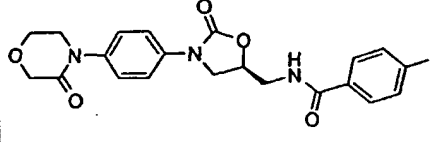
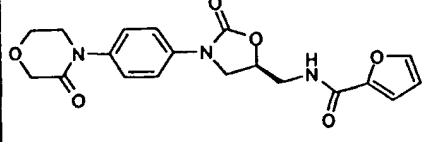
5 **4-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)benzamid**



10 Zu einer Lösung des Amins II (80.0 mg, 0.27 mmol) in Pyridin (2 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur 4-Chlorbenzoylchlorid (72.1 mg, 0.41 mmol) getropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Pyridin (4 ml) verdünnt, mit Aminomethylpolystyrolharz (2.5 eq.) versetzt und für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird filtriert und mehrmals mit Dichlormethan-Methanol (5:1) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Ausbeute: 105.1 mg, 89 % der Theorie.

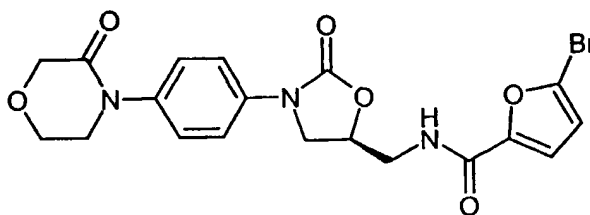
15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 8.90 (t, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 4.92-4.82 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.93-3.85 (dd, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H);
20 MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 447 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 100);
HPLC (Methode 2): rt = 3.76 min.

Folgende Verbindungen wurden analog dargestellt:

Beispielnummer	Struktur	Masse	HPLC-Methode: Retentionszeit
2		MS (ESI): m/z (%) = 414 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 4: 3.44 min
3		MS (ESI): m/z (%) = 458/460 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 4: 3.53 min
4		MS (ESI): m/z (%) = 414 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 2: 3.57 min
5		MS (ESI): m/z (%) = 386 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 2: 3.24 min

5 **Beispiel 6**

5-Brom-N-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-furamid

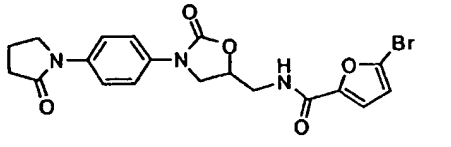
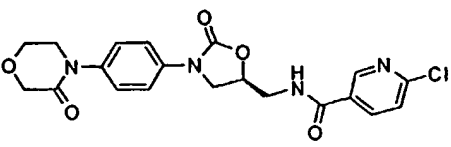
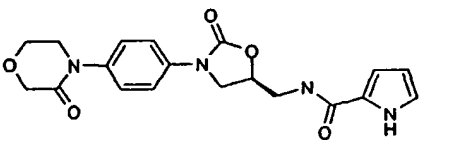
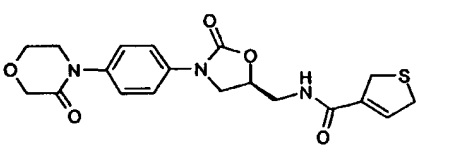
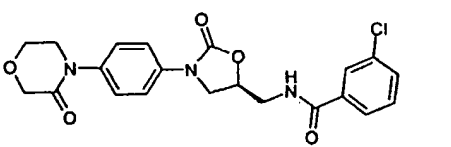


- 10 Eine Lösung des Amins II (100.0 mg, 0.34 mmol), 5-Brom-2-furancarbonsäure (78.7 mg, 0.41 mmol) und 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol (55.7 mg, 0.41 mmol) in Di-

- 40 -

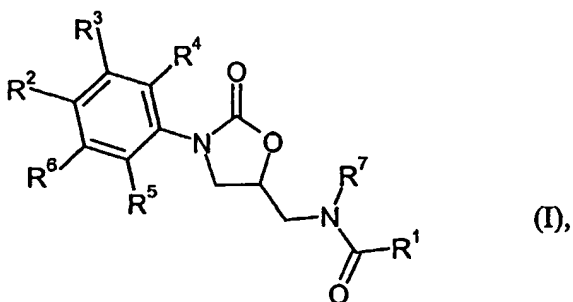
- 5 methylformamid (3.4 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur mit *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (79.0 mg, 0.41 mmol) und tropfenweise mit *N,N*-Diisopropylethylamin (120 μ l, 0.69 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum
- 5 eingeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Ausbeute: 79.6 mg, 50 % der Theorie.
- $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 8.79 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.18 (dd, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.90-3.82 (dd, 1H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H);
- 10 MS (ESI): m/z (%) = 464 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);
- HPLC (Methode 1): rt = 3.31 min.

Folgende Verbindungen wurden analog dargestellt:

Beispielnummer	Struktur	Masse	HPLC-Methode: Retentionszeit
7		MS (ESI): m/z (%) = 448 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 4: 3.18 min
8		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 2: 3.46 min
9		MS (ESI): m/z (%) = 385 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 2: 2.57 min
10		MS (ESI): m/z (%) = 404 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 2: 3.40 min
11		MS (DCI, NH ₃): m/z (%) = 447 ([M+NH ₄] ⁺ , 100)	Methode 2: 3.79 min

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



5

worin

R^1 für (C_6-C_{14}) -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Oxo, Carboxyl oder Cyano substituiert sein können,

15

R^2 für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ oder $\overset{(O)_x}{\underset{|}{N}}-R^{12}R^{13}$ steht,

20

wobei

R^8 für Wasserstoff,

(C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

5 (C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

10

und

R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

15

(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

20

oder

25

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

30

5 R^{10} und R^{11} , unabhängig voneinander, für (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
10 (C_6-C_{14}) -Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl stehen,

oder

15 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
20

x für 0 oder 1 steht,

25 R^{12} und R^{13} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Amino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Oxo, Mono- oder Di- (C_1-C_4) -alkylamino, (C_1-C_4) -
30

- 45 -

Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

5 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, Trifluormethyl, Carbamoyl, Nitro oder Cyano stehen,

10 und

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate,

15

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R¹ ein gegebenenfalls substituierter Thiophenrest ist.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

20

worin

25 R¹ für (C₆-C₁₄)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit einem Stickstoff- oder Sauerstoffatom als Heteroatom und gegebenenfalls bis zu zwei weiteren Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, 30

- 46 -

Trifluormethylthio, Nitro, Oxo, Carboxyl oder Cyano substituiert sein können,

5 R^2 für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$
 oder $\begin{matrix} (O)_x \\ | \\ -N-R^{12}R^{13} \end{matrix}$ steht,

wobei

10 R^8 für Wasserstoff,
 (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
 (C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-
 15 Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
 oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

20 und

25 R^9 für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
 (C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl
 30 oder Cyano substituiert sein kann,
 oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

oder

5 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu
zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S ent-
halten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig
voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono-
oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy,
10 Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

15 R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₆)-Alkyl, das seiner-
seits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkyl-
amino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder
Cyano substituiert sein kann,
(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl,
Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-
Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluor-
methyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl
20 oder Cyano substituiert sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

oder

25 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden
sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu
zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S ent-
halten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig
voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono-
oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Tri-
30 fluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

x für 0 oder 1 steht,

5 R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch
ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S
enthalten kann und der bis zu zweifach, unabhängig
voneinander, durch Amino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,
10 Cyano, Oxo, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-
Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl oder (C₃-C₅)-
Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

15 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen,
(C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Mono-
oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy,
(C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, Trifluormethyl, Carb-
amoyl, Nitro oder Cyano stehen,

und

20

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

25 3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

30 R¹ für Phenyl, Naphtyl, 5- bis 8-gliedriges Heteroaryl mit einem Stick-
stoff- oder Sauerstoffatom als Heteroatom und gegebenenfalls bis zu
zwei weiteren Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5-

5 bis 8-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Trifluormethylthio substituiert sein können,

R² für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ oder $\overset{(O)_x}{\text{N}}-R^{12}R^{13}$ steht,

10 wobei

R⁸ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

15

und

R⁹ für (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

20

oder

25

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclen bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono-

30

oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

5 R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

oder

10

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig
15 voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

x für 0 oder 1 steht,

20

R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der einfach durch Amino, Hydroxy,
25 Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Oxo, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkyl-carbonyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

30

R³ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-

Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, Cyano, Trifluormethyl, oder Nitro stehen,

R⁴ und R⁵ für Wasserstoff stehen,

5

und

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

10

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

4. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

15

R¹ für Phenyl, Furyl, Dihydrothienyl, Thiazolyl, Pyrrolyl oder Pyridyl steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Trifluormethylthio substituiert sein können,

20

R² für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ oder $\overset{(O)_x}{\underset{|}{N}}-R^{12}R^{13}$ steht,

wobei

25

R⁸ und R⁹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

30

oder

5 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Thiomorpholinyl oder Piperidinyl stehen, wobei die Ringe ein- oder zweifach durch (C_1-C_4) -Alkyl und/oder Oxo substituiert sein können,

10 R^{10} und R^{11} , unabhängig voneinander, für (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl stehen,

oder

15 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, für Morpholinonyl, Pyrrolidinonyl, Thiomorpholinonyl oder Piperidinonyl stehen, wobei die Ringe ein- oder zweifach durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein können,

20 x für 0 oder 1 steht,

25 R^{12} und R^{13} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Sauerstoffatom im Ring enthalten kann und der einfach durch Amino oder Hydroxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_4) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_3) -alkylamino, Cyano oder Nitro stehen,

30 R^4 , R^5 und R^6 für Wasserstoff stehen,

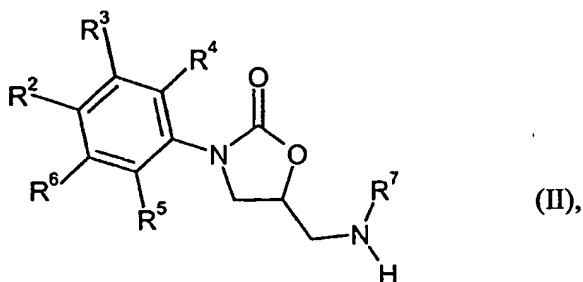
und

R^7 für Wasserstoff steht,

5 sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

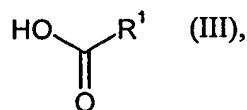
5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

10 Verbindungen der Formel (II)



worin R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 mit Carbonsäuren der Formel (III)



worin R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

20

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der Formel (III) umsetzt.

6. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen.
- 5 7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder 10 aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.
- 15 9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).
- 20 10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.
- 25 11. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zugegeben werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00857

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D263/20 A61K31/422 A61P7/02 C07D413/10 C07D413/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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)

EP0-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 31092 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 24 June 1999 (1999-06-24) page 3, line 25,26 page 68, line 1,2; example 9 page 96; claims 1,5-9	1-11
Y	EP 0 697 408 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 21 February 1996 (1996-02-21) page 3, line 41 page 11-12; examples 4,5 page 19; claim 1	1-11
P,X	WO 01 47919 A (BAYER AG (DE)) 5 July 2001 (2001-07-05) page 1, line 3,18 page 64 -page 158; examples page 159 -page 179; claims	1-11

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2002

Date of mailing of the international search report

03/07/2002

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

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/00857

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9931092	A	24-06-1999	DE 19755268 A1	17-06-1999
			AU 744002 B2	14-02-2002
			AU 1964799 A	05-07-1999
			BR 9813477 A	24-10-2000
			CA 2313651 A1	24-06-1999
			CN 1281451 T	24-01-2001
			WO 9931092 A1	24-06-1999
			EP 1056743 A1	06-12-2000
			JP 2002508370 T	19-03-2002
			NO 20002958 A	11-08-2000
			PL 341008 A1	12-03-2001
			SK 8572000 A3	10-07-2001
			ZA 9811339 A	08-07-1999
EP 0697408	A	21-02-1996	DE 4429461 A1	22-02-1996
			AT 212339 T	15-02-2002
			AU 698412 B2	29-10-1998
			AU 2852295 A	29-02-1996
			CA 2156360 A1	20-02-1996
			CN 1125575 A	03-07-1996
			CZ 9502087 A3	12-06-1996
			DE 59510010 D1	14-03-2002
			DK 697408 T3	15-04-2002
			EP 0697408 A1	21-02-1996
			HU 76790 A2	28-11-1997
			JP 8092227 A	09-04-1996
			NO 953253 A	20-02-1996
			PL 310070 A1	04-03-1996
			RU 2156765 C2	27-09-2000
			SK 100195 A3	05-06-1996
			TW 425392 B	11-03-2001
US 5614535 A	25-03-1997			
ZA 9506929 A	29-03-1996			
WO 0147919	A	05-07-2001	DE 19962924 A1	05-07-2001
			AU 2841401 A	09-07-2001
			WO 0147919 A1	05-07-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00857

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D263/20 A61K31/422 A61P7/02 C07D413/10 C07D413/14		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P		
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) EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 99 31092 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Seite 3, Zeile 25,26 Seite 68, Zeile 1,2; Beispiel 9 Seite 96; Ansprüche 1,5-9 ---	1-11
Y	EP 0 697 408 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 21. Februar 1996 (1996-02-21) Seite 3, Zeile 41 Seite 11-12; Beispiele 4,5 Seite 19; Anspruch 1 ---	1-11
P,X	WO 01 47919 A (BAYER AG (DE)) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Seite 1, Zeile 3,18 Seite 64 -Seite 158; Beispiele Seite 159 -Seite 179; Ansprüche -----	1-11
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> 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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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 *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 21. Juni 2002		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 03/07/2002
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 Cortés, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00857

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9931092	A	24-06-1999	DE 19755268 A1	17-06-1999
			AU 744002 B2	14-02-2002
			AU 1964799 A	05-07-1999
			BR 9813477 A	24-10-2000
			CA 2313651 A1	24-06-1999
			CN 1281451 T	24-01-2001
			WO 9931092 A1	24-06-1999
			EP 1056743 A1	06-12-2000
			JP 2002508370 T	19-03-2002
			NO 20002958 A	11-08-2000
			PL 341008 A1	12-03-2001
			SK 8572000 A3	10-07-2001
			ZA 9811339 A	08-07-1999
EP 0697408	A	21-02-1996	DE 4429461 A1	22-02-1996
			AT 212339 T	15-02-2002
			AU 698412 B2	29-10-1998
			AU 2852295 A	29-02-1996
			CA 2156360 A1	20-02-1996
			CN 1125575 A	03-07-1996
			CZ 9502087 A3	12-06-1996
			DE 59510010 D1	14-03-2002
			DK 697408 T3	15-04-2002
			EP 0697408 A1	21-02-1996
			HU 76790 A2	28-11-1997
			JP 8092227 A	09-04-1996
			NO 953253 A	20-02-1996
			PL 310070 A1	04-03-1996
			RU 2156765 C2	27-09-2000
			SK 100195 A3	05-06-1996
			TW 425392 B	11-03-2001
US 5614535 A	25-03-1997			
ZA 9506929 A	29-03-1996			
WO 0147919	A	05-07-2001	DE 19962924 A1	05-07-2001
			AU 2841401 A	09-07-2001
			WO 0147919 A1	05-07-2001



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2437587 A1 2002/08/22

(21) **2 437 587**

(12) **DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION**

(13) **A1**

BZ

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2002/01/28
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2002/08/22
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2003/08/06
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2002/000857
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2002/064575
(30) Priorité/Priority: 2001/02/09 (101 05 989.2) DE

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07D 263/20, A61K 31/422, A61P 7/02, C07D 413/10, C07D 413/14

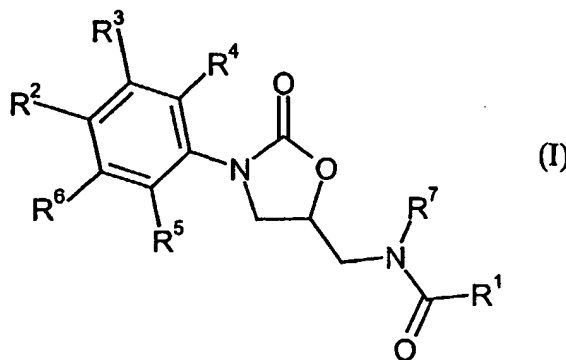
(71) Demandeur/Applicant:
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, DE

(72) Inventeurs/Inventors:
STRAUSS, ALEXANDER, DE;
LAMPE, THOMAS, DE;
PERNERSTORFER, JOSEF, DE;
PERZBORN, ELISABETH, DE;
POHLMANN, JENS, DE;
ROEHRIG, SUSANNE, DE;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ, DE

(74) Agent: FETHERSTONHAUGH & CO.

(54) Titre : 2-OXO-3-PHENYL-5-CARBONYLAMINOMETHYL-1,3-OXAZOLINES SUBSTITUEES ET LEUR UTILISATION COMME ANTICOAGULANTS ET ANTITHROMBOTIQUES

(54) Title: SUBSTITUTED 2-OXO-3-PHENYL-5-CARBONYLAMINOMETHYL-1,3-OXAZOLINS AND THE UTILIZATION THEREOF AS ANTICOAGULANT AND ANTITHROMBOTIC AGENTS



(57) Abrégé/Abstract:

The invention relates to the field of blood coagulation, more particularly, to novel compounds of general formula (I), to a method for producing said compounds and to their use as active ingredients in medicaments for the prevention and/or the treatment of diseases.



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/064575 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 263/20,
A61K 31/422, A61P 7/02, C07D 413/10, 413/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00857

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Januar 2002 (28.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 05 989.2 9. Februar 2001 (09.02.2001) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRAUB, Alexander
[DE/DE]; Moospfad 30, 42113 Wuppertal (DE). LAMPE,
Thomas [DE/DE]; Brilller Str. 46, 42105 Wuppertal
(DE). PERNERSTORFER, Josef [DE/DE]; Alsenstr.
19, 42103 Wuppertal (DE). PERZBORN, Elisabeth
[DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE).
POHLMANN, Jens [DE/DE]; Kronenstr. 14, 42285
Wuppertal (DE). RÖHRIG, Susanne [DE/DE]; Buschstr.
20, 45276 Essen (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz
[DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

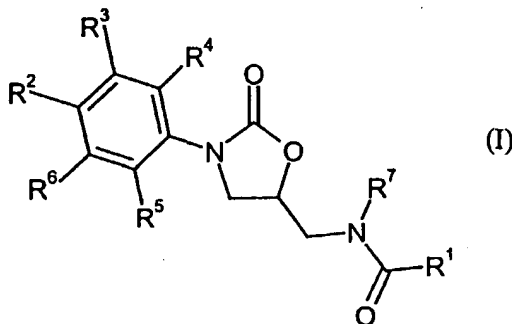
— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 2-OXO-3-PHENYL-5-CARBONYLAMINOMETHYL-1,3-OXAZOLINS AND THE UTILIZATION THEREOF AS ANTICOAGULANT AND ANTITHROMBOTIC AGENTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-OXO-3-PHENYL-5-CARBONYLAMINOMETHYL-1,3-OXAZOLINE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTIKOAGULANT UND ANTITHROMBOTIKA

WO 02/064575 A1



(57) Abstract: The invention relates to the field of blood coagulation, more particularly, to novel compounds of general formula (I), to a method for producing said compounds and to their use as active ingredients in medicaments for the prevention and/or the treatment of diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Es werden neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I) (I), ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen beschrieben.

WO 02/064575 A1



Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Substituted 2-oxo-3-phenyl-5-carboxylaminomethyl-1,3-oxazolines and their use as anticoagulant and antithrombotics

The present invention relates to the field of blood coagulation. In particular, the
5 present invention relates to novel oxazolidinone derivatives, to processes for their preparation and to their use as active compounds in medicaments.

Blood coagulation is a protective mechanism of the organism which helps to “seal”
defects in the wall of the blood vessels quickly and reliably. Thus, loss of blood can
10 be avoided or kept to a minimum. Hemostasis after injury of the blood vessels is effected mainly by the coagulation system in which an enzymatic cascade of complex reactions of plasma proteins is triggered. Numerous blood coagulation factors are involved in this process, each of which factors converts, on activation, the respectively next inactive precursor into its active form. At the end of the cascade
15 comes the conversion of soluble fibrinogen into insoluble fibrin, resulting in the formation of a blood clot. In blood coagulation, traditionally the intrinsic and the extrinsic system, which end in a joint reaction path, are distinguished. Here factor Xa, which is formed from the proenzyme factor X, plays a key role, since it connects the two coagulation paths. The activated serine protease Xa cleaves prothrombin to
20 thrombin. The resulting thrombin, in turn, cleaves fibrinogen to fibrin, a fibrous/gelatinous coagulant. In addition, thrombin is a potent effector of platelet aggregation which likewise contributes significantly to hemostasis.

Maintenance of normal hemostasis - between bleeding and thrombosis - is subject to
25 a complex regulatory mechanism. Uncontrolled activation of the coagulant system or defective inhibition of the activation processes may cause formation of local thrombi or embolisms in vessels (arteries, veins, lymph vessels) or in heart cavities. This may lead to serious disorders, such as myocardial infarct, angina pectoris (including unstable angina), reocclusions and restenoses after angioplasty or aortocoronary
30 bypass, stroke, transitory ischemic attacks, peripheral arterial occlusive disorders, pulmonary embolisms or deep vein thromboses; hereinbelow, these disorders are collectively also referred to as thromboembolic disorders. In addition, in the case of

- 2 -

consumption coagulopathy, hypercoagulability may – systemically - result in disseminated intravascular coagulation.

5 These thromboembolic disorders are the most frequent cause of morbidity and mortality in most industrialized countries (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch [Clinical Dictionary], 257th edition, 1994, Walter de Gruyter Verlag, page 199 ff., entry “Blutgerinnung” [Blood Coagulation]; Römpp Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, entry “Blutgerinnung”; Lubert Stryer, Biochemie [Biochemistry], Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH
10 Heidelberg, 1990, page 259 ff.).

The anticoagulants, i.e. substances for inhibiting or preventing blood coagulation, which are known from the prior art have various, often grave disadvantages. Accordingly, in practice, an efficient treatment method or prophylaxis of
15 thromboembolic disorders is very difficult and unsatisfactory.

In the therapy and prophylaxis of thromboembolic disorders, use is firstly made of heparin, which is administered parenterally or subcutaneously. Owing to more favorable pharmacokinetic properties, preference is nowadays more and more given
20 to low-molecular-weight heparin; however, even with low-molecular-weight heparin, it is not possible to avoid the known disadvantages described below, which are involved in heparin therapy. Thus, heparin is ineffective when administered orally and has a relatively short half-life. Since heparin inhibits a plurality of factors of the blood coagulation cascade at the same time, the action is nonselective. Moreover,
25 there is a high risk of bleeding; in particular, brain hemorrhages and gastrointestinal bleeding may occur, which may result in thrombopenia, drug-induced alopecia or osteoporosis (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257th edition, 1994, Walter de Gruyter Verlag, page 610, entry “Heparin”; Römpp Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, entry “Heparin”).

30 A second class of anticoagulants are the vitamin K antagonists. These include, for example, 1,3-indanediones, and especially compounds such as warfarin, phenprocoumon, dicumarol and other coumarin derivatives which inhibit the

- 3 -

synthesis of various products of certain vitamin K-dependent coagulation factors in the liver in a nonselective manner. Owing to the mechanism of action, however, the onset of the action is very slow (latency to the onset of action 36 to 48 hours). It is possible to administer the compounds orally; however, owing to the high risk of bleeding and the narrow therapeutic index, a time-consuming individual adjustment and monitoring of the patient are required. Moreover, other adverse effects, such as gastrointestinal disturbances, hair loss and skin necroses, have been described (Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*, 257th edition, 1994, Walter de Gruyter Verlag, page 292 ff., entry "coumarin derivatives"; Ullmann's *Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5th edition, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1985 - 1996, entry "vitamin K").

Recently, a novel therapeutic approach for the treatment and prophylaxis of thromboembolic disorders has been described. This novel therapeutic approach aims to inhibit factor Xa (cf. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, *Thrombosis Research* 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, *Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry*, *DDT* 1998, 3, 223; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, *Factor Xa inhibitors*, *Exp. Opin. Ther. Patents* 1999, 9, 931; B. Kaiser, *Thrombin and factor Xa inhibitors*, *Drugs of the Future* 1998, 23, 423; A. Uzan, *Antithrombotic agents*, *Emerging Drugs* 1998, 3, 189; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, *Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs* 1999, 1 (1), 63). It has been shown that, in animal models, various both peptidic and nonpeptidic compounds are effective as factor Xa inhibitors.

Accordingly, it is an object of the present invention to provide novel substances for controlling disorders, which substances have a wide therapeutic spectrum.

In particular, they should be suitable for a more efficient prophylaxis and/or treatment of thromboembolic disorders, avoiding - at least to some extent - the disadvantages of the prior art described above, where the term "thromboembolic disorders" in the context of the present invention is to be understood as meaning, in particular, serious disorders, such as myocardial infarct, angina pectoris (including unstable angina), reocclusions and restenoses after angioplasty or aortocoronary

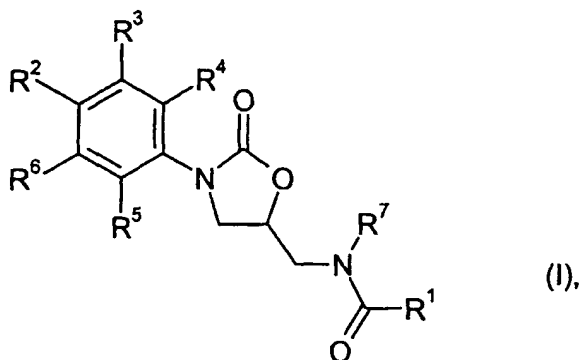
- 4 -

bypass, stroke, transitory ischemic attacks, peripheral arterial occlusive disorders, pulmonary embolisms or deep venous thromboses.

It is another object of the present invention to provide novel anticoagulants which
 5 inhibit the blood coagulation factor Xa with increased selectivity, avoiding - at least to some extent - the problems of the therapeutic methods for thromboembolic disorders known from the prior art.

The present invention provides compounds of the formula (I),

10



in which

- 15 R^1 represents (C_6-C_{14}) -aryl, 5- to 10-membered heteroaryl having up to three heteroatoms from the group consisting of N, O and S or 5- to 10-membered heterocyclyl having up to three heteroatoms from the group consisting of N, O and S, where the rings may be mono- to trisubstituted, independently of one another, by halogen, (C_1-C_6) -alkyl, amino, mono- or di- (C_1-C_6) -alkylamino, hydroxyl, (C_1-C_6) -alkoxy, (C_1-C_6) -alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -alkanoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, oxo,
 20 carboxyl or cyano,

25

R^2 represents a radical $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ or $\overset{(O)_x}{\text{N}}-R^{12}R^{13}$,

- 5 -

where

5 R⁸ represents hydrogen,
(C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino,
mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy,
trifluoromethyl or cyano,
(C₆-C₁₄)-aryl which for its part may be substituted by halogen, (C₁-
C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-
alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, trifluoromethyl,
10 trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, carboxyl or cyano,
or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

and

15 R⁹ represents (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by
halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-
C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,
(C₆-C₁₄)-aryl which for its part may be substituted by halogen, (C₁-
C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-
20 alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, trifluoromethyl,
trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, carboxyl or cyano,
or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

or

25 R⁸ and R⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a
4- to 7-membered heterocycle which may contain up to two further
heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which may
furthermore be mono- to trisubstituted, independently of one another,
30 by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino,
hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,

- 6 -

5 R¹⁰ and R¹¹, independently of one another, represent (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano, (C₆-C₁₄)-aryl which for its part may be substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, carboxyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

10 or

15 R¹⁰ and R¹¹ together with the N-C(O) group to which they are attached form a 4- to 7-membered heterocycle which may contain up to two further heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which may furthermore be mono- to trisubstituted, independently of one another, by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,

20 x represents 0 or 1,

25 R¹² and R¹³ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered heterocycle which may contain a further heteroatom from the group consisting of N, O and S and which may be up to disubstituted, independently of one another, by amino, hydroxyl, halogen, trifluoromethyl, cyano, oxo, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-alkoxy, carboxamido, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl or (C₃-C₅)-cycloalkylcarbonyl,

30 R³, R⁴, R⁵ and R⁶, independently of one another, represent hydrogen, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkanoyl, (C₁-C₆)-alkanoylamino, trifluoromethyl, carbamoyl, nitro or cyano,

- 7 -

and

R⁷ represents hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl,

5 and their salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates,

but excluding compounds of the general formula (I) in which the radical R¹ is an optionally substituted thiophene radical.

10 To date, oxazolidinones have essentially only been described as antibiotics, and in individual cases also as MAO inhibitors and fibrinogen antagonists (review: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9 (5), 625), where a small 5-[acylaminoethyl] group (preferably 5-[acetylaminoethyl]) appears to be essential for the antibacterial activity.

15

Substituted aryl- and heteroarylphenyloxazolidinones in which a mono- or polysubstituted phenyl radical may be attached to the N atom of the oxazolidinone ring and which may have an unsubstituted N-methyl-2-thiophenecarboxamide radical in the 5-position of the oxazolidinone ring, and their use as antibacterial substances,
20 are known from U.S. Patents US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 and US-A-5 565 571.

In addition, benzamidine-containing oxazolidinones are known as synthetic intermediates in the synthesis of factor Xa inhibitors and/or fibrinogen antagonists
25 (WO-A-99/31092, EP-A-623615).

Depending on the substitution pattern, the compounds of the general formula (I) according to the invention may exist in stereoisomeric forms which are either like image and mirror image (enantiomers) or not like image and mirror image
30 (diastereomers). The invention relates both to the enantiomers or diastereomers and to their respective mixtures. The racemic forms, like the diastereomers, can be separated in a known manner into the stereoisomerically uniform components.

- 8 -

Furthermore, certain compounds of the general formula (I) can be present in tautomeric forms. This is known to the person skilled in the art, and such compounds are likewise within the scope of the invention.

- 5 Salts of the compounds according to the invention are physiologically acceptable salts of the compounds according to the invention with inorganic or organic acids. Preference is given to salts with inorganic acids, such as, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid or sulfuric acid, or to salts with organic carboxylic or sulfonic acids, such as, for example, acetic acid, trifluoroacetic acid,
10 propionic acid, maleic acid, fumaric acid, malic acid, citric acid, tartaric acid, lactic acid, benzoic acid, or methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, toluenesulfonic acid or naphthalenedisulfonic acid.

Salts may also be physiologically acceptable salts with customary bases, such as, for
15 example, alkali metal salts (for example sodium or potassium salts), alkaline earth metal salts (for example calcium or magnesium salts) or ammonium salts, derived from ammonia or organic amines, such as, for example, diethylamine, triethylamine, ethyldiisopropylamine, procaine, dibenzylamine, N-methylmorpholine, dihydroabietylamine or methylpiperidine.

20 Moreover, the invention also embraces prodrugs of the compounds according to the invention. According to the invention, prodrugs are those forms of the compounds of the formula (I) which for their part may be biologically active or inactive, but which can be converted into the corresponding biologically active form (for example metabolically
25 or solvolytically) under physiological conditions.

According to the invention, "hydrates" or "solvates" are forms of the compounds of the general formula (I) which form a molecule compound or a complex in the solid or liquid state by hydration with water or coordination with solvent molecules. Examples
30 of hydrates are sesquihydrates, monohydrates, dihydrates or trihydrates. Equally suitable are the hydrates or solvates of salts of the compounds according to the invention.

- 9 -

Halogen represents fluorine, chlorine, bromine and iodine. Preference is given to chlorine, bromine or fluorine.

5 (C₁-C₆)-Alkyl represents a straight-chain or branched alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl and n-hexyl. The corresponding alkyl groups with fewer carbon atoms, such as, for example, (C₁-C₄)-alkyl, are derived analogously from this definition. In general, preference is given to (C₁-C₄)-alkyl.

10 The meaning of the corresponding component of other more complex substituents, such as, for example, in the case of mono- or dialkylamino or mono- or dialkylaminocarbonyl, is likewise derived from this definition.

15 (C₃-C₇)-Cycloalkyl represents a cyclic alkyl radical having 3 to 7 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl. Preference is given to cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

20 (C₁-C₆)-Alkoxy represents a straight-chain or branched alkoxy radical having 1 to 6 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, n-pentoxy and n-hexoxy. The corresponding alkoxy groups having fewer carbon atoms, such as, for example, (C₁-C₄)-alkoxy, are derived analogously from this definition. In general, preference is given to (C₁-C₄)-alkoxy.

25 (C₁-C₆)-Alkanoyl represents a straight-chain or branched alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms which carries a doubly attached oxygen atom in the 1-position and is attached via the 1-position. Examples which may be mentioned are: formyl, acetyl, propionyl, n-butyryl, i-butyryl, pivaloyl, n-hexanoyl. The corresponding alkanoyl
30 groups with fewer carbon atoms, such as, for example, (C₁-C₅)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkanoyl and (C₁-C₃)-alkanoyl, are derived analogously from this definition. In general, preference is given to (C₁-C₃)-alkanoyl.

- 10 -

The meaning of the corresponding component of other more complex substituents, such as, for example, alkanoylamino, is likewise derived from this definition.

5 (C₆-C₁₄)-Aryl represents an aromatic radical having 6 to 14 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: phenyl, naphthyl, phenanthrenyl and anthracenyl. The corresponding aryl groups with fewer carbon atoms, such as, for example, (C₆-C₁₀)-aryl are derived analogously from this definition. In general, preference is given to (C₆-C₁₀)-aryl.

10 5- to 10-membered heteroaryl having up to 3 heteroatoms from the group consisting of N, O and S represents a mono- or bicyclic, optionally benzofused heteroaromatic which is attached via a carbon ring atom or, via a nitrogen ring atom of the heteroaromatic. Examples which may be mentioned are: pyridyl, pyridyl N-oxide, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, 15 oxazolyl or isoxazolyl, indolinyl, indolyl, benzo[b]thienyl, benzo[b]furyl, indazolyl, quinolyl, isoquinolyl, naphthyridinyl, quinazolinyl. The corresponding heteroaromatics having a smaller ring size, such as, for example, 5- to 8-membered heteroaryl, are derived analogously from this definition. In general, preference is given to 5- or 6-membered aromatic heterocycles, such as, for example, pyridyl, pyridyl N-oxide, pyrimidyl, pyridazinyl, furyl and thienyl. 20

5- to 10-membered heterocyclyl having up to 3 heteroatoms from the group consisting of S, N and O represents a saturated or partially unsaturated mono- or bicyclic, optionally benzofused heterocycle which is attached via a carbon ring atom 25 or a nitrogen ring atom. Examples which may be mentioned are: tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, piperidinyl, 1,2-dihydropyridinyl, 1,4-dihydropyridinyl, piperazinyl, morpholinyl, morpholinyl N-oxide, thiomorpholinyl, azepinyl and 1,4-diazepinyl. Preference is given to piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl and pyrrolidinyl.

30

The corresponding heterocycles having a smaller ring size, such as, for example, 4- to 8-membered heterocycles, are derived analogously from this definition.

- 11 -

Preference is given to compounds of the formula (I),

in which

- 5 R¹ represents (C₆-C₁₄)-aryl, 5- to 10-membered heteroaryl having one nitrogen or oxygen atom as heteroatom and optionally up to two further heteroatoms from the group consisting of N, O and S or 5- to 10-membered heterocyclyl having up to three heteroatoms from the group consisting of N, O and S, where the rings may be mono- to trisubstituted, independently of one another, by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, 10 (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, oxo, carboxyl or cyano,

- 15 R² represents a radical $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ or $\overset{(O)_x}{\underset{|}{N}}-R^{12}R^{13}$,

where

- R⁸ represents hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, 20 mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano, (C₆-C₁₄)-aryl which for its part may be substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, trifluoromethyl, 25 trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, carboxyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

and

- 12 -

R⁹ represents (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,
(C₆-C₁₄)-aryl which for its part may be substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, carboxyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

10 or

R⁸ and R⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered heterocycle which may contain up to two further heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which may furthermore be mono- to trisubstituted, independently of one another, by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,

R¹⁰ and R¹¹, independently of one another, represent (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano, (C₆-C₁₄)-aryl which for its part may be substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, carboxyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

or

R¹⁰ and R¹¹ together with the N-C(O) group to which they are attached form a 4- to 7-membered heterocycle which may contain up to two further heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which may furthermore be mono- to trisubstituted, independently of one another,

- 13 -

by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,

x represents 0 or 1,

5

R¹² and R¹³ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered heterocycle which may contain a further heteroatom from the group consisting of N, O and S and which may be up to disubstituted, independently of one another, by amino, hydroxyl, halogen, trifluoromethyl, cyano, oxo, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-alkoxy, carboxamido, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl or (C₃-C₅)-cycloalkylcarbonyl,

10

R³, R⁴, R⁵ and R⁶, independently of one another, represent hydrogen, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkanoyl, (C₁-C₆)-alkanoylamino, trifluoromethyl, carbamoyl, nitro or cyano,

15

and

20

R⁷ represents hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl,

and their salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates.

25 Particular preference is given to compounds of the formula (I),

in which

R¹ represents phenyl, naphthyl, 5- to 8-membered heteroaryl having one nitrogen or oxygen atom as heteroatom and optionally up to two further heteroatoms from the group consisting of N, O and S or 5- to 8-membered heterocyclyl having up to three heteroatoms from the group consisting of N, O and S, where the rings may be mono- to trisubstituted, independently of one another,

30

- 14 -

by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or trifluoromethylthio,

R² represents a radical -C(O)NR⁸R⁹, -N(R¹⁰)C(O)R¹¹ or $\text{---}\overset{\text{(O)}_x}{\underset{|}{\text{N}}}\text{---R}^{12}\text{R}^{13}$,

5

where

R⁸ represents hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₄)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

10

and

R⁹ represents (C₁-C₄)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₄)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

15

or

20

R⁸ and R⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered heterocycle which may contain up to two further heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which may furthermore be mono- to trisubstituted, independently of one another, by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,

25

R¹⁰ and R¹¹, independently of one another, represent (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

30

- 15 -

or

5 R¹⁰ and R¹¹ together with the N-C(O) group to which they are attached form a
4- to 7-membered heterocycle which may contain up to two further
heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which may
furthermore be mono- to trisubstituted, independently of one another,
by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino,
hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,

10

x represents 0 or 1,

15 R¹² and R¹³ together with the nitrogen atom to which they are attached form a
4- to 6-membered heterocycle which may contain a further
heteroatom from the group consisting of N, O and S and which may
be monosubstituted by amino, hydroxyl, halogen, trifluoromethyl,
cyano, oxo, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-alkoxy,
carboxamido, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl or (C₃-C₅)-cycloalkylcarbonyl,

20 R³ and R⁶, independently of one another, represent hydrogen, halogen, (C₁-C₆)-alkyl,
amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-
alkanoylamino, cyano, trifluoromethyl or nitro,

R⁴ and R⁵ represent hydrogen,

25

and

R⁷ represents hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

30 and their salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates.

Very particular preference is given to compounds of the formula (I),

- 16 -

in which

5 R^1 represents phenyl, furyl, dihydrothienyl, thiazolyl, pyrrolyl or pyridyl, where the rings may be mono- to trisubstituted, independently of one another, by fluorine, chlorine, bromine, (C₁-C₄)-alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or trifluoromethylthio,

R^2 represents a radical $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ or $-N^{(O)_x}-R^{12}R^{13}$,

10 where

R^8 and R^9 , independently of one another, represent (C₁-C₄)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₄)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,
15 or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

or

20 R^8 and R^9 together with the nitrogen atom to which they are attached represent morpholinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholinyl or piperidinyl, where the rings may be mono- or disubstituted by (C₁-C₄)-alkyl and/or oxo,

25 R^{10} and R^{11} , independently of one another, represent (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

or

30

- 17 -

R¹⁰ and R¹¹ together with the N-C(O) group to which they are attached represent morpholinonyl, pyrrolidinonyl, thiomorpholinonyl or piperidinonyl, where the rings may be mono- or disubstituted by (C₁-C₄)-alkyl,

5

x represents 0 or 1,

R¹² and R¹³ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered saturated heterocycle which may contain a further oxygen atom in the ring and which may be monosubstituted by amino or hydroxyl,

10

R³ represents hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, (C₁-C₄)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₃)-alkylamino, cyano or nitro,

15

R⁴, R⁵ and R⁶ represent hydrogen,

and

20 R⁷ represents hydrogen,

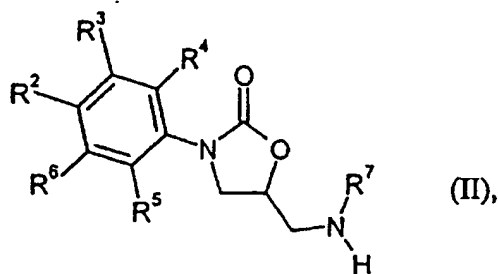
and their salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates.

The present invention also provides a process for preparing the compounds of the general formula (I) according to the invention where

25

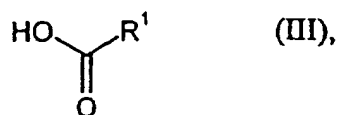
compounds of the formula (II)

- 18 -



in which R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are as defined above

5 are reacted with carboxylic acids of the formula (III)



in which R^1 is as defined above,

10

or else with the corresponding carbonyl halides, preferably carbonyl chlorides, or else with the corresponding symmetric or mixed carboxylic anhydrides of the carboxylic acids of the formula (III) defined above

15 in inert solvents, if appropriate in the presence of auxiliaries and/or bases, to give compounds of the formula (I).

Solvents suitable for the process described above are organic solvents which are inert under the reaction conditions. These include halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, trichloromethane, carbon tetrachloride or 1,2-dichloroethane, ethers, such as diethyl ether, dioxane or tetrahydrofuran, or other solvents, such as ethyl acetate, dimethylformamide, acetonitrile, pyridine, *N*-methylpyrrolidone (NMP) or dimethylacetamide.

25 It is also possible to use solvent mixtures of the solvents mentioned above.

- 19 -

Suitable for use as auxiliaries for the formation of the amide are customary condensing agents and/or activating agents, such as carbodiimides, for example *N*'-(3-dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimide-HCl (EDC), *N,N*'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), if appropriate in the presence of 1-hydroxy-1*H*-
5 benzotriazole·H₂O (HOBt), benzotriazol-1-yloxytrispyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP®), 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU), 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), 2-(2-oxo-1-(2*H*)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TPTU) or O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-
10 *N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), or carbonyl compounds, such as carbonyldiimidazole.

Suitable for use as bases are trialkylamines, for example triethylamine, *N*-methylmorpholine (NMM), *N*-methylpiperidine, diisopropylethylamine (Hünig base)
15 or 4-*N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) or pyridine.

The reactions are generally carried out in a temperature range of from 0°C to the reflux temperature, preferably in the range of from 0°C to room temperature.

20 The reactions can be carried out under atmospheric, elevated or reduced pressure (for example in the range of from 0.5 to 5 bar). In general, the reactions are carried out under atmospheric pressure.

The compounds of the general formulae (II) and (III) are known per se to the person
25 skilled in the art or can be prepared by customary methods. For oxazolidinones, in particular the 5-(aminomethyl)-2-oxooxazolidines required, cf. WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727; S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673; W. A. Gregory et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 1673.

30

- 20 -

The compounds of the general formula (I) according to the invention have an unforeseeable useful pharmacological activity spectrum and are therefore particularly suitable for the prophylaxis and/or treatment of disorders.

- 5 The compounds of the general formula (I) according to the invention act in particular as anticoagulants and can therefore preferably be employed in medicaments for the prophylaxis and/or therapy of thromboembolic disorders. For the purpose of the present invention, "thromboembolic disorders" include, in particular, serious disorders such as myocardial infarct, angina pectoris (including unstable angina),
10 reocclusions and restenoses after angioplasty or aortocoronary bypass, stroke, transitory ischemic attacks, peripheral arterial occlusion disorders, pulmonary embolisms or deep vein thromboses.

- Furthermore, the compounds of the general formula (I) according to the invention are
15 also suitable for treating disseminated intravascular coagulation (DIC).

- Finally, the compounds of the general formula (I) according to the invention are also suitable for the prophylaxis and/or treatment of atherosclerosis and arthritis, and additionally also for the prophylaxis and/or treatment of Alzheimer's disease and
20 cancer.

- Furthermore, the present invention also includes a method for preventing blood coagulation in vitro, in particular in banked blood or biological samples which contain factor Xa, which method is characterized in that compounds of the general
25 formula (I) are added.

- The compounds of the general formula (I) according to the invention act in particular as selective inhibitors of the blood coagulation factor Xa and do not inhibit, or only inhibit at considerably higher concentrations, other serine proteases as well, such as
30 thrombin, plasmin or trypsin.

In the context of the present invention, inhibitors of the blood coagulation factor Xa in which the IC_{50} values for the factor Xa inhibition are lower by a factor of 100,

- 21 -

preferably by a factor of 500, in particular by a factor of 1000, than the IC₅₀ values for the inhibition of other serine proteases, in particular thrombin, plasmin and trypsin, are referred to as being "selective", where with a view to the test methods for selectivity, reference is made to the test methods of Examples A-1) a.1) and a.2) described below.

All customary administration forms are suitable for administration of the compounds according to the invention. Administration is preferably carried out orally, lingually, sublingually, buccally, rectally or parenterally (i.e. bypassing the intestinal tract, that is intravenously, intraarterially, intracardially, intracutaneously, subcutaneously, transdermally, intraperitoneally or intramuscularly). Particularly suitable are oral and intravenous administration. Very particular preference is given to oral administration, this being a further advantage with respect to the prior-art therapy of thromboembolic disorders.

The novel active compounds of the general formula (I) can be converted in a known manner into the customary formulations, such as tablets, sugar-coated tablets, pills, granules, aerosols, syrups, emulsions, suspensions and solutions, using inert non-toxic pharmaceutically suitable excipients or solvents. Here, the therapeutically active compound should in each case be present in a concentration of from about 0.1 to 95% by weight, preferably from 0.5 to 90% by weight, in particular from 1 to 85% by weight, of the total mixture, i.e. in amounts which are sufficient in order to achieve the dosage range indicated.

In spite of this, if appropriate, it may be necessary to depart from the amounts mentioned, namely depending on the body weight or on the type of administration route, on the individual response to the medicament, on the manner of its formulation and the time or interval at which administration takes place. Thus, in some cases it may be adequate to manage with less than the abovementioned minimum amount, while in other cases the upper limit mentioned must be exceeded. In the case of the administration of relatively large amounts, it may be advisable to divide these into several individual administrations over the course of the day.

- 22 -

The formulations are prepared, for example, by extending the active compounds with solvents and/or excipients, if appropriate using emulsifiers and/or dispersants, it being possible, for example if the diluent used is water, optionally to use organic solvents as auxiliary solvents.

5

In general it has proved advantageous in the case of intravenous administration to administer amounts from approximately 0.001 to 10 mg/kg, preferably approximately 0.01 to 10 mg/kg, in particular approximately 0.1 to 8 mg/kg, of body weight to achieve effective results.

10

In general, it has proved advantageous in the case of oral administration to administer amounts from approximately 0.01 to 50 mg/kg, preferably approximately 0.1 to 10 mg/kg, in particular approximately 0.5 to 8 mg/kg, of body weight to achieve effective results.

15

In spite of this, if appropriate, it may be necessary in the case of intravenous or oral administration to depart from the amounts mentioned, namely depending on the body weight or on the type of administration route, on the individual response to the medicament, on the manner of its formulation and the time or interval at which administration takes place. Thus, in some cases it may be adequate to manage with less than the abovementioned minimum amount, while in other cases the upper limit mentioned must be exceeded. In the case of the administration of relatively large amounts, it may be advisable to divide these over the course of the day, namely into several individual doses or as a continuous infusion.

20

Compared to the conventional preparations for treating thromboembolic disorders, the compounds of the general formula (I) according to the invention are distinguished in particular by the fact that a greater therapeutic range is achieved by the selective inhibition of factor Xa. For the patient, this means a lower risk of bleeding, and for the treating physician, this means that the patient is easier to adjust. Moreover - owing to the mechanism - the onset of action is more rapid. Above all, however, the compounds according to the invention permit an oral administration

25

30

- 23 -

form, which is a further advantage of the therapy with the compounds according to the invention.

The present invention is illustrated by the examples below.

5

- 24 -

A Evaluation of the physiological activity**1.** General test methods

- 5 The particularly advantageous biological properties of the compounds according to the invention can be determined by the following methods.

a) Test description (in vitro)**10 a.1) Determination of the factor Xa inhibition**

The enzymatic activity of human factor Xa (FXa) was measured using the conversion of a chromogenic substrate specific for FXa. Factor Xa cleaves p-nitroaniline from the chromogenic substrate. The determinations were carried out in
15 microtiter plates as follows.

The test substances, in various concentrations, were dissolved in DMSO and incubated at 25°C with human FXa (0.5 nmol/l dissolved in 50 mmol/l of tris buffer [C,C,C-tris(hydroxymethyl)aminomethane], 150 mmol/l of NaCl, 0.1% BSA (bovine
20 serum albumin), pH = 8.3) for 10 minutes. Pure DMSO was used as control. The chromogenic substrate (150 µmol/l of Pefachrome® FXa from Pentapharm) was then added. After an incubation time of 20 minutes at 25°C, the extinction at 405 nm was determined. The extinctions of the test mixtures containing test substance were compared with the control mixtures without test substance, and the IC₅₀ values were
25 calculated from these data.

Example	IC ₅₀
1	20 nM
6	26 nM

- 25 -

a.2) Determination of the selectivity

To assess selective FXa inhibition, the test substances were examined for their inhibition of other human serine proteases such as thrombin, trypsin and plasmin. To determine the enzymatic activity of thrombin (75 mU/ml), trypsin (500 mU/ml) and plasmin (3.2 nmol/l), these enzymes were dissolved in tris buffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl₂, pH = 8.0) and incubated with test substance or solvent for 10 minutes. The enzymatic reaction was then started by adding the corresponding specific chromogenic substrates (Chromozym Thrombin[®] from Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin[®] from Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin[®] from Boehringer Mannheim) and the extinction at 405 nm was determined after 20 minutes. All determinations were carried out at 37°C. The extinctions of the test mixtures containing test substance were compared with the control samples without test substance, and the IC₅₀ values were calculated from these data.

15

a.3) Determination of the anticoagulant action

The anticoagulant action of the test substances was determined in vitro in human plasma. To this end, human blood was drawn off in a mixing ratio of sodium citrate/blood of 1/9 using a 0.11 molar sodium citrate solution as receiver. Immediately after the blood had been drawn off, it was mixed thoroughly and centrifuged at about 2000 g for 10 minutes. The supernatant was pipetted off. The prothrombin time (PT, synonyms: thromboplastin time, quick test) was determined in the presence of varying concentrations of test substance or the corresponding solvent using a commercial test kit (Neoplastin[®] from Boehringer Mannheim). The test compounds were incubated with the plasma at 37°C for 10 minutes. Coagulation was then started by addition of thromboplastin, and the time when coagulation occurred was determined. The concentration of test substance which effected a doubling of the prothrombin time was determined.

30

b) Determination of the antithrombotic activity (in vivo)**b.1) Arteriovenous shunt model (rat)**

5 Fasting male rats (strain: HSD CPB:WU) having a weight of 200-250 g were anesthetized using a Rompun/Ketavet solution (12 mg/kg/ 50 mg/kg). Thrombus formation was initiated in an arteriovenous shunt in accordance with the method described by Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214. To this end, the left jugular vein and the right carotid artery were exposed. The two
10 vessels were connected by an extracorporeal shunt using a polyethylene tube (PE 60) of a length of 10 cm. In the middle, this polyethylene tube was attached to a further polyethylene tube (PE 160) of a length of 3 cm which contained a roughened nylon thread which had been arranged to form a loop, to form a thrombogenic surface. The extracorporeal circulation was maintained for 15 minutes. The shunt was then
15 removed and the nylon thread with the thrombus was weighed immediately. The weight of the nylon thread on its own had been determined before the experiment was started. Before the extracorporeal circulation was set up, the test substances were administered to the animals while awake either intravenously via the tail vein or orally using a pharyngeal tube.

20

b.2) Arterial thrombosis model (rat)

Male fasting rats (strain: HSD CPB: WU) were anesthetized as described above. On average, the rats had a weight of about 200 g. The left carotid artery was exposed
25 (about 2 cm). The formation of an arterial thrombus was induced by mechanical injury to the blood vessel in accordance with the method described by K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. To this end, the exposed carotid artery was clamped from the blood flow, cooled to -12°C in a metal trough for 2 minutes and, to standardize the size of the thrombi, simultaneously
30 compressed using a weight of 200 g. The blood flow was then additionally reduced by a clip which was placed around the carotid artery distally from the injured section of the vessel. The proximal clamp was removed, and the wound was closed and re-opened after 4 hours to remove the injured section of the vessel. The section of the

- 27 -

vessel was opened longitudinally and the thrombus was removed from the injured section of the vessel. The moist weight of the thrombi was determined immediately. The test substances were administered to the animals while awake at the beginning of the experiment, either intravenously via the tail vein or orally using a pharyngeal tube.

b.3) Venous thrombosis model (rat)

Male fasting rats (strain: HSD CPB: WU) were anesthetized as described above. On average, the rats had a weight of about 200 g. The left jugular vein was exposed (about 2 cm). The formation of a venous thrombus was induced by mechanical injury to the blood vessel in accordance with the method described by K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. To this end, the jugular vein was clamped from the blood flow, cooled to -12°C in a metal trough for 2 minutes and, to standardize the size of the thrombi, simultaneously compressed using a weight of 200 g. The blood flow was re-opened and the wound was closed. After 4 hours, the wound was re-opened to remove the thrombi from the injured sections of the vessel. The moist weight of the thrombi was determined immediately. The test substances were administered to the animals while awake at the beginning of the experiment, either intravenously via the tail vein or orally using a pharyngeal tube.

B Preparation Examples

25 HPLC parameters:

[1] Column: Kromasil C18 60*2, L-R temperature: 30°C, flow rate = 0.75 mlmin⁻¹, mobile phase: A = 0.01 M H₃PO₄, B = CH₃CN, gradient: ->0.5 min 90%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A.

30

[2] Column: Kromasil C18 60*2, L-R temperature: 30°C, flow rate = 0.75 mlmin⁻¹, mobile phase: A = 0.005 M HClO₄, B = CH₃CN, gradient: ->0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A.

- 28 -

[3] Column: Symmetry C18 2.1x150 mm, column oven: 50°C, flow rate = 0.6 mlmin⁻¹, mobile phase: A = 0.6 g 30% strength HCl/1 water, B = CH₃CN, gradient: 0.0 min 90%A ->4.0 min 10%A -> 9 min 10%A.

5

[4] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Column Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μm, temperature: 40°C, flow rate = 0.5 mlmin⁻¹, mobile phase A = CH₃CN + 0.1% formic acid, mobile phase B = water + 0.1% formic acid, gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A.

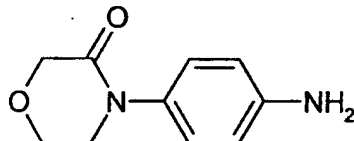
10

Starting materials

Example I

4-(4-Morpholin-3-onyl)aniline

15



I-a 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzene

20 The preparation of morpholin-3-one is described in US-5,349,045.

Over a period of 2 hours, sodium hydride (88 g, 2.2 mol, 60% in paraffin) is added a little at a time to a solution of morpholin-3-one (202 g, 2 mol) in *N*-methylpyrrolidone (2 l). After the evolution of hydrogen has ceased, 4-fluoronitrobenzene (282 g, 2 mol) is added dropwise with cooling over a period of
25 one hour, and the reaction mixture is stirred overnight. At 12 mbar and 76°C, 1.7 l of the volume of the liquid is then distilled off, the residue is poured into water (2 l) and this mixture is extracted twice with ethyl acetate (in each case 1 l). The combined organic phases are washed with water, dried over sodium sulfate, filtered and
30 concentrated under reduced pressure. Purification is carried out by chromatography

- 29 -

(on silica gel, hexane/ethyl acetate 1:1) and subsequent crystallization from ethyl acetate. Yield: 78 g (colorless to brownish solid), 17.6% of theory.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.86 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4.08 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4.49 (s, 2 H, CH₂CO), 7.61 (d, 2 H, ³J=8.95 Hz, CHCH), 8.28 (d, 2 H, ³J=8.95 Hz, CHCH);

MS (r.I.%) = 222 (74, M⁺), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25).

I-b 4-(4-Morpholin-3-onyl)aniline

10

In an autoclave, 4-(4-morpholin-3-onyl)nitrobenzene (63 g, 0.275 mol) is dissolved in tetrahydrofuran (200 ml), Pd/C (3.1 g, 5%) is added and the mixture is hydrogenated at 70°C and a hydrogen pressure of 50 bar for 8 hours. The catalyst is filtered off and the solvent is then distilled off under reduced pressure and the product is purified by crystallization from ethyl acetate. Yield: 20 g (colorless to bluish solid), 37.6% of theory. Alternatively, purification can also be carried out by chromatography (on silica gel, hexane/ethyl acetate mixture).

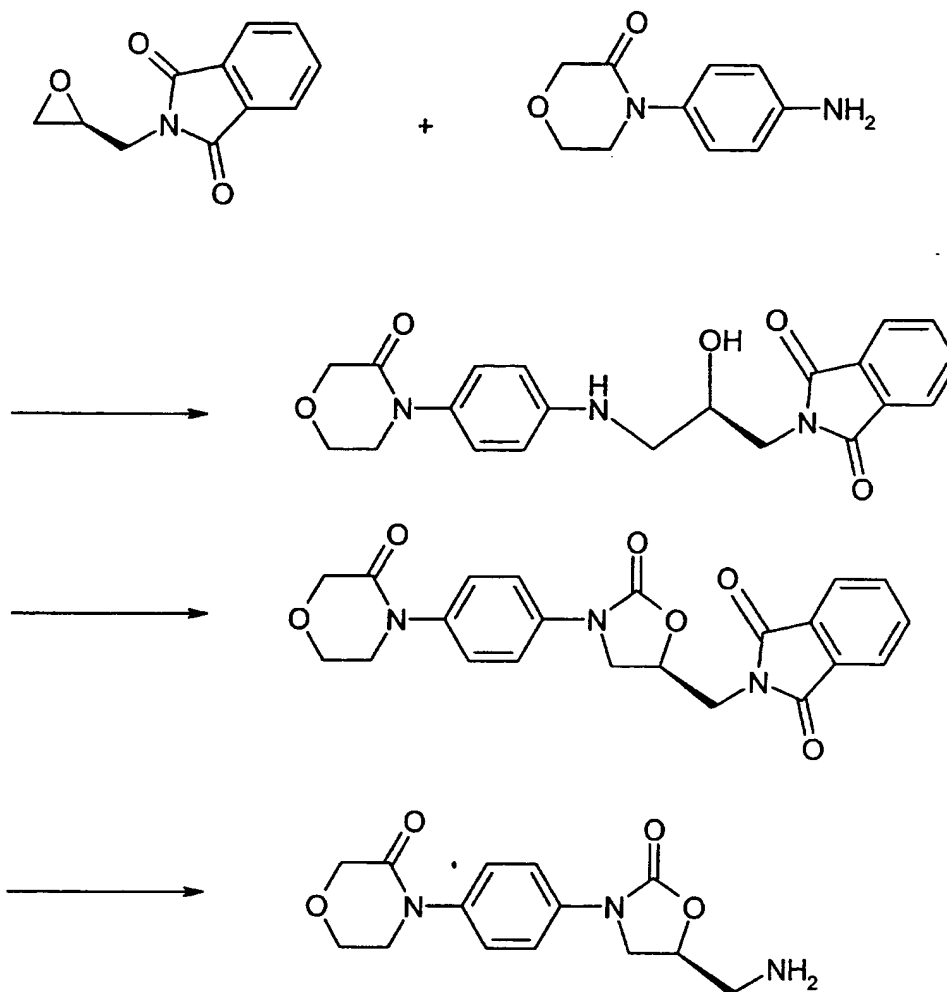
15

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.67 (m, 2 H, CH₂CH₂), 3.99 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4.27 (s, 2 H, CH₂CO), 6.68 (d, 2 H, ³J=8.71 Hz, CHCH), 7.03 (d, 2 H, ³J=8.71 Hz, CHCH);

MS (r.I.%) = 192 (100, M⁺), 163 (48), 133 (26), 119 (76), 106 (49), 92 (38), 67 (27), 65 (45), 52 (22), 28 (22).

- 30 -

Example II**4-{4-[(5*S*)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3-morpholinone**

5

II-a 2-((2*R*)-2-Hydroxy-3-{[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}propyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

A suspension of 2-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (A. Gutcait
 10 *et al. Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) and 4-(4-aminophenyl)-
 3-morpholinone (5.37 g, 27.9 mmol) in ethanol/water (9:1, 140 ml) is heated under
 reflux for 14 hours (the precipitate dissolves; after some time, another precipitate is
 formed). The precipitate (desired product) is filtered off, washed three times with
 diethyl ether and dried. The combined mother liquors are concentrated under reduced

- 31 -

pressure and, after addition of a second portion of 2-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-1*H*-isoindole-1,3-(2*H*)-dione (2.84 g, 14.0 mmol), suspended in ethanol/water (9:1, 70 ml) and heated under reflux for 13 hours (the precipitate dissolves; after some time, another precipitate is formed). The precipitate (desired product) is filtered off,
5 washed three times with diethyl ether and dried. Total yield : 10.14 g, 92% of theory.
MS (ESI): m/z (%) = 418 ($[M+Na]^+$, 84), 396 ($[M+H]^+$, 93);
HPLC (method 2): rt = 3.34 min.

10 **II-b 2-[(5*S*)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione**

Under argon, *N,N'*-carbonyldiimidazole (2.94 g, 18.1 mmol) and dimethylaminopyridine (catalytic amount) are added at room temperature to a suspension of the aminoalcohol (3.58 g, 9.05 mmol) in tetrahydrofuran (90 ml). The
15 reaction suspension is stirred at 60°C for 12 hours (the precipitate dissolves; after some time, another precipitate is formed), a second portion of *N,N'*-carbonyldiimidazole (2.94 g, 18.1 mmol) is added and the mixture is stirred at 60°C for another 12 hours. The precipitate (desired product) is filtered off, washed with tetrahydrofuran and dried. The filtrate is concentrated under reduced pressure, and
20 further product is purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol mixtures). Total yield: 3.32 g, 87% of theory.
MS (ESI): m/z (%) = 422 ($[M+H]^+$, 100);
HPLC (method 3): rt = 3.37 min.

25 **II-c 4-{[(5*S*)-5-Aminomethyl]-2-oxo-1,3-oxazolidine-3-yl}phenyl}-3-morpholinone**

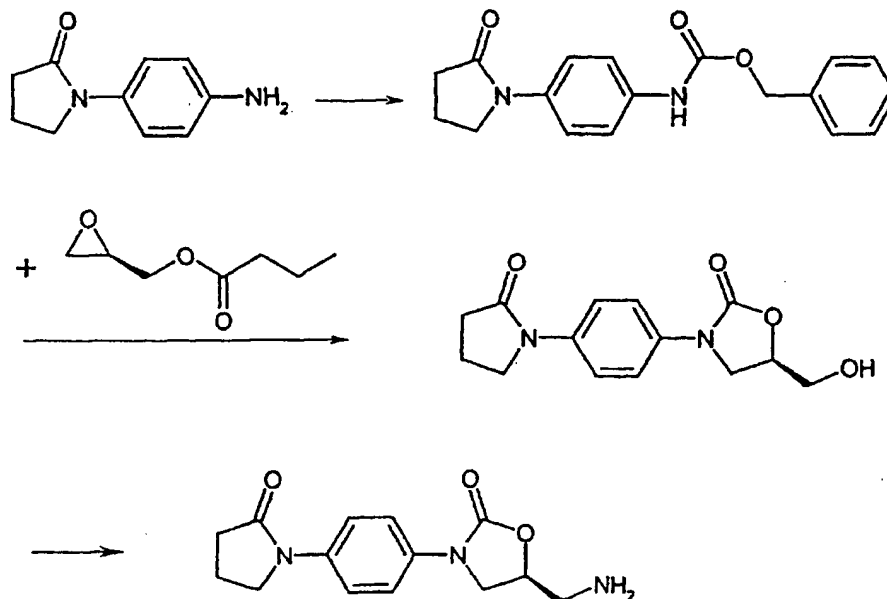
At room temperature, methylamine (40% in water, 10.2 ml, 0.142 mol) is added dropwise to a suspension of the oxazolidinone (4.45 g, 10.6 mmol) in ethanol
30 (102 ml). The reaction mixture is heated under reflux for one hour and concentrated under reduced pressure. The crude product is used for the next reaction without further purification.
MS (ESI): m/z (%) = 292 ($[M+H]^+$, 100);

- 32 -

HPLC (method 2): rt = 2.66 min.

Example III**(5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one**

5

**III-a Benzyl 4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamate**

- 10 At -20°C , benzyl chloroformate (4.27 g, 25.03 mmol) is slowly added dropwise to 1-(4-aminophenyl)pyrrolidin-2-one (4 g, 22.7 mmol) and *N,N*-dimethylaniline (3.6 ml, 28.4 mmol) in tetrahydrofuran (107 ml). The reaction mixture is stirred at -20°C for 30 min and then warmed to room temperature. After addition of ethyl acetate (0.5 l), the organic phase is washed with saturated NaCl solution (0.5 l). The combined
- 15 organic phase are dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue is titrated with diethyl ether and filtered off with suction. Yield: 5.2 g, 74% of theory, light-beige crystals, melting point: 174°C .

- 20 **III-b (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one**

- 33 -

Under argon, *n*-butyllithium (7.27 ml, 2.5 M solution in hexane) is, at -10°C , added dropwise to isoamyl alcohol (1.47 g, 16.66 mmol) in tetrahydrofuran (200 ml) and further *n*-butyllithium is added until the added indicator *N*-benzylidenebenzylamine changes its color. The reaction mixture is stirred at -10°C for 10 minutes and cooled to -78°C , and a solution of benzyl 4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamate (4.7 g, 15.14 mmol) is added slowly. *n*-Butyllithium (2.5 M solution in hexane) is then added again, until the color of the indicator changes to pink. The reaction mixture is stirred at -78°C for 10 minutes, *R*-glycidyl butyrate (2.62 g, 18.17 g) is added and the mixture is stirred at -78°C for 30 minutes. The reaction mixture is warmed to room temperature overnight, and water (200 ml) is added. The tetrahydrofuran fraction is removed under reduced pressure. The aqueous residue is extracted with ethyl acetate and the combined organic phases are dried with (magnesium sulfate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue is titrated with diethyl ether (500 ml) and the precipitated crystals are filtered off with suction. Yield: 3.76 g, 90% of theory.

Melting point: 148°C ,

$R_f(\text{SiO}_2, \text{toluene/ethyl acetate } 1:1) = 0.04$, (starting material = 0.3).

III-c (5*S*)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one

At 0°C , methanesulfonyl chloride (1.79 g, 15.64 mmol) is added to a solution of (5*R*)-5-(hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (3.6 g, 13.0 mmol) and triethylamine (2.9 g, 28.7 mmol) in dichloromethane (160 ml). The reaction mixture is stirred at 0°C for 1.5 hours and at room temperature for 3 hours and then washed with water, and the aqueous phase is reextracted with dichloromethane. The combined organic phases are dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue (1.67 g) is then dissolved in acetonitrile (70 ml), phthalimide potassium (2.62 g, 14.16 mmol) is added and the mixture is stirred in a closed vessel in a microwave oven at 180°C for 45 min. Insoluble residue is removed from the mixture by filtration, the filtrate is evaporated under reduced pressure, the residue (1.9 g) is dissolved in methanol and hydrazine hydrate (0.47 g, 9.37 mmol) is added. The

- 34 -

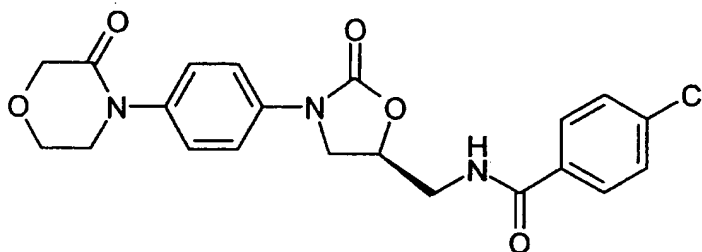
reaction mixture is heated under reflux for 2 hours and cooled, saturated sodium bicarbonate solution is added and the mixture is extracted six times with methylene chloride (2 l in total). The combined organic phases are dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated under reduced pressure.

- 5 The resulting product is used without further purification.

- 35 -

Synthesis Examples**Example 1**

4-Chloro-N-(((5*S*)-2-oxo-4-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)benzamide



Under argon, 4-chlorobenzoyl chloride (72.1 mg, 0.41 mmol) is added dropwise at room temperature to a solution of the amine II (80.0 mg, 0.27 mmol) in pyridine (2 ml). The reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours and then diluted with pyridine (4 ml), aminomethylpolystyrene resin (2.5 eq.) is added and the mixture is shaken at room temperature for 1.5 hours. The resin is filtered and washed repeatedly with dichloromethane/methanol (5:1). The combined filtrates are concentrated under reduced pressure. The desired product is purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol mixtures). Yield: 105.1 mg, 89% of theory.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 8.90 (t, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 4.92-4.82 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.93-3.85 (dd, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H);

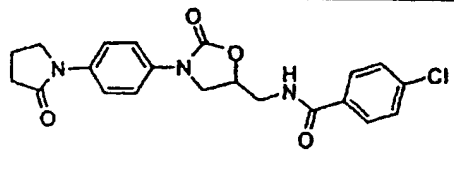
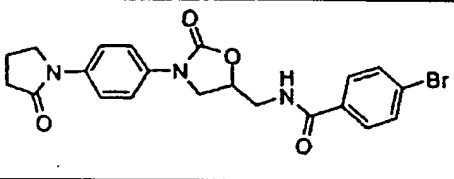
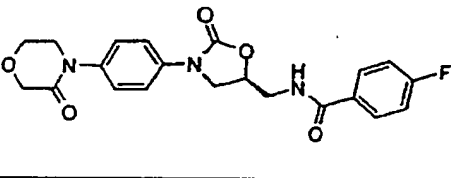
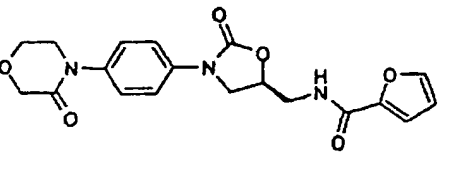
MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 447 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 100);

HPLC (method 2): r_t = 3.76 min.

The following compounds were prepared analogously:

25

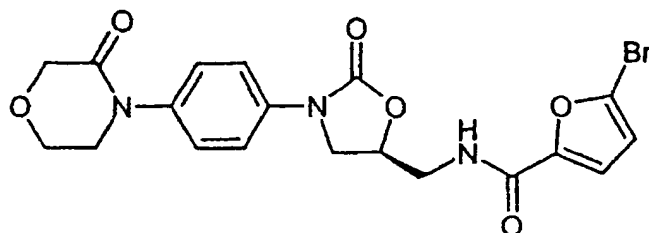
- 36 -

Ex-ample num-ber	Structure	Mass	HPLC method: retention time
2		MS (ESI): m/z (%) = 414 ([M+H] ⁺ , 100)	Method 4: 3.44 min
3		MS (ESI): m/z (%) = 458/460 ([M+H] ⁺ , 100)	Method 4: 3.53 min
4		MS (ESI): m/z (%) = 414 ([M+H] ⁺ , 100)	Method 2: 3.57 min
5		MS (ESI): m/z (%) = 386 ([M+H] ⁺ , 100)	Method 2: 3.24 min

Example 6

5-Bromo-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl-2-furamide

5



Under argon, *N*-(3-dimethylaminopropyl)ethylcarbodiimide hydrochloride (79.0 mg, 0.41 mmol) and dropwise, *N,N*-diisopropylethylamine (120 μ l, 0.69 mmol) are added at room temperature to a solution of the amine II (100.0 mg, 0.34 mmol), 5-bromo-2-

- 37 -

furancarboxylic acid (78.7 mg, 0.41 mmol) and 1-hydroxy-1*H*-benzotriazole (55.7 mg, 0.41 mmol) in dimethylformamide (3.4 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours and concentrated under reduced pressure. The desired product is purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol mixtures).

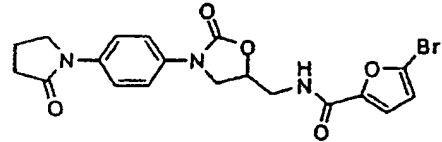
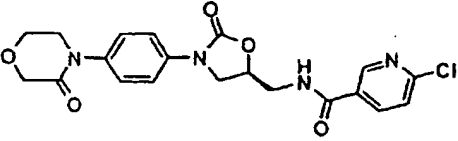
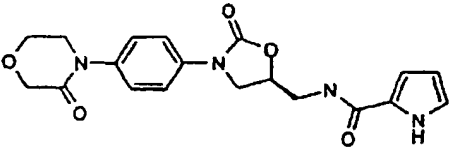
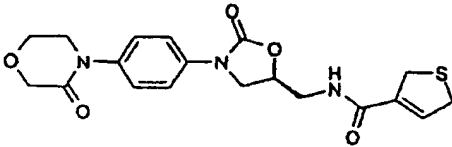
5 Yield: 79.6 mg, 50% of theory.

¹H NMR (DMSO-*d*⁶, 200 MHz): 8.79 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.19 (d, 1H), 6.77 (d, 1H) 4.88-4.77 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.18 (dd, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.90-3.82 (dd, 1H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H);

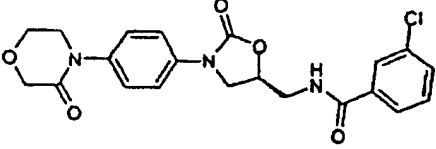
MS (ESI): *m/z* (%) = 464 ([M+H]⁺, 100);

10 HPLC (method 1): *rt* = 3.31 min.

The following compounds were prepared analogously:

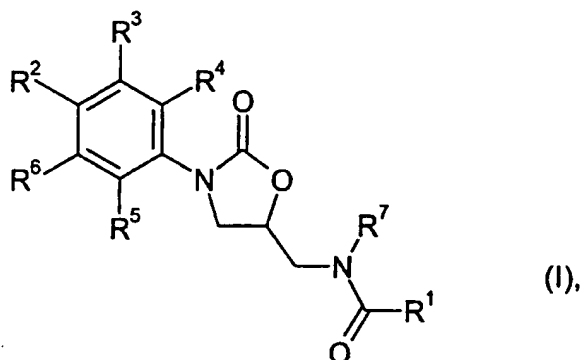
Ex-ample num-ber	Structure	Mass	HPLC method: retention time
7		MS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 448 ([M+H] ⁺ , 100)	Method 4: 3.18 min
8		MS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 431 ([M+H] ⁺ , 100)	Method 2: 3.46 min
9		MS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 385 ([M+H] ⁺ , 100)	Method 2: 2.57 min
10		MS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 404 ([M+H] ⁺ , 100)	Method 2: 3.40 min

- 38 -

11		MS (DCI, NH ₃): m/z (%) = 447 ([M+NH ₄) ⁺ , 100)	Method 2: 3.79 min
----	---	---	-----------------------

Claims

1. A compound of the formula (I)



5

in which

- 10 R^1 represents (C₆-C₁₄)-aryl, 5- to 10-membered heteroaryl having up to three heteroatoms from the group consisting of N, O and S or 5- to 10-membered heterocyclyl having up to three heteroatoms from the group consisting of N, O and S, where the rings may be mono- to trisubstituted, independently of one another, by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, oxo, carboxyl or cyano,
- 15

R^2 represents a radical $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ or $\overset{(O)_x}{\text{---}N\text{---}R^{12}R^{13}}$,

20

where

- R^8 represents hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,
- 25

- 40 -

(C₆-C₁₄)-aryl which for its part may be substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, carboxyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

and

R⁹ represents (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano, (C₆-C₁₄)-aryl which for its part may be substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, carboxyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

or

R⁸ and R⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered heterocycle which may contain up to two further heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which may furthermore be mono- to trisubstituted, independently of one another, by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,

R¹⁰ and R¹¹, independently of one another, represent (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,

- 41 -

5 (C₆-C₁₄)-aryl which for its part may be substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, carboxyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

or

10 R¹⁰ and R¹¹ together with the N-C(O) group to which they are attached form a 4- to 7-membered heterocycle which may contain up to two further heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which may furthermore be
15 mono- to trisubstituted, independently of one another, by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,

x represents 0 or 1,

20

R¹² and R¹³ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered heterocycle which may contain a further heteroatom from the group consisting of N, O and S and which may be up to disubstituted, independently of one
25 another, by amino, hydroxyl, halogen, trifluoromethyl, cyano, oxo, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-alkoxy, carboxamido, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl or (C₃-C₅)-cycloalkylcarbonyl,

30

R³, R⁴, R⁵ and R⁶, independently of one another, represent hydrogen, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-

- 42 -

alkanoyl, (C₁-C₆)-alkanoylamino, trifluoromethyl, carbamoyl, nitro or cyano,

and

5

R⁷ represents hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl,

and its salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates,

10

but excluding compounds of the general formula (I) in which the radical R¹ is an optionally substituted thiophene radical.

2. A compound of the formula (I) as claimed in claim 1,

15

in which

R¹ represents (C₆-C₁₄)-aryl, 5- to 10-membered heteroaryl having one nitrogen or oxygen atom as heteroatom and optionally up to two further heteroatoms from the group consisting of N, O and S or 5- to 10-membered heterocyclyl having up to three heteroatoms from the group consisting of N, O and S, where the rings may be mono- to trisubstituted, independently of one another, by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, oxo, carboxyl or cyano,

25

R² represents a radical $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ or $\overset{(O)_x}{\underset{|}{N}}-R^{12}R^{13}$,

where

30

R⁸ represents hydrogen,

- 43 -

(C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,

5 (C₆-C₁₄)-aryl which for its part may be substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, carboxyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

10

and

R⁹ represents (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, 15 oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,

(C₆-C₁₄)-aryl which for its part may be substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, 20 trifluoromethylthio, nitro, carboxyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

20

or

25 R⁸ and R⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered heterocycle which may contain up to two further heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which may furthermore be mono- to trisubstituted, independently of one another, by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, 30 amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,

30

- 44 -

R¹⁰ and R¹¹, independently of one another, represent (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,
5 (C₆-C₁₄)-aryl which for its part may be substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, nitro, carboxyl or cyano,
10 or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

or

R¹⁰ and R¹¹ together with the N-C(O) group to which they are
15 attached form a 4- to 7-membered heterocycle which may contain up to two further heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which may furthermore be mono- to trisubstituted, independently of one another, by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-
20 alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,

x represents 0 or 1,

25 R¹² and R¹³ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered heterocycle which may contain a further heteroatom from the group consisting of N, O and S and which may be up to disubstituted, independently of one another, by amino, hydroxyl, halogen, trifluoromethyl, cyano,
30 oxo, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-alkoxy, carboxamido, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl or (C₃-C₅)-cycloalkylcarbonyl,

- 45 -

5 R³, R⁴, R⁵ and R⁶, independently of one another, represent hydrogen, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkanoyl, (C₁-C₆)-alkanoylamino, trifluoromethyl, carbamoyl, nitro or cyano,

and

10 R⁷ represents hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl,

and its salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates.

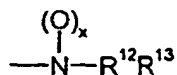
3. A compound of the formula (I) as claimed in claim 1,

15 in which

20 R¹ represents phenyl, naphthyl, 5- to 8-membered heteroaryl having one nitrogen or oxygen atom as heteroatom and optionally up to two further heteroatoms from the group consisting of N, O and S or 5- to 8-membered heterocyclyl having up to three heteroatoms from the group consisting of N, O and S, where the rings may be mono- to trisubstituted, independently of one another, by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or trifluoromethylthio,

25

R² represents a radical -C(O)NR⁸R⁹, -N(R¹⁰)C(O)R¹¹ or,



where

30

- 46 -

R⁸ represents hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₄)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

5

and

R⁹ represents (C₁-C₄)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₄)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

10

or

R⁸ and R⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered heterocycle which may contain up to two further heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which may furthermore be mono- to trisubstituted, independently of one another, by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,

15

20

R¹⁰ and R¹¹, independently of one another, represent (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

25

or

R¹⁰ and R¹¹ together with the N-C(O) group to which they are attached form a 4- to 7-membered heterocycle which may contain up to two further heteroatoms from the group consisting of N, O and S and which may furthermore be

30

- 47 -

mono- to trisubstituted, independently of one another, by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano,

5

x represents 0 or 1,

10

R¹² and R¹³ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered heterocycle which may contain a further heteroatom from the group consisting of N, O and S and which may be monosubstituted by amino, hydroxyl, halogen, trifluoromethyl, cyano, oxo, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-alkoxy, carboxamido, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl or (C₃-C₅)-cycloalkylcarbonyl,

15

R³ and R⁶, independently of one another, represent hydrogen, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkanoylamino, cyano, trifluoromethyl or nitro,

20

R⁴ and R⁵ represent hydrogen,

and

25

R⁷ represents hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

and its salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates.

4. A compound of the formula (I) as claimed in claim 1,

30

in which

R¹ represents phenyl, furyl, dihydrothienyl, thiazolyl, pyrrolyl or pyridyl, where the rings may be mono- to trisubstituted, independently of one

- 48 -

another, by fluorine, chlorine, bromine, (C₁-C₄)-alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or trifluoromethylthio,

R² represents a radical $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ or $-N^{(O)_x}-R^{12}R^{13}$,

5

where

R⁸ and R⁹, independently of one another, represent (C₁-C₄)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₄)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

10

or

R⁸ and R⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached represent morpholinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholinyl or piperidinyl, where the rings may be mono- or disubstituted by (C₁-C₄)-alkyl and/or oxo,

15

R¹⁰ and R¹¹, independently of one another, represent (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by halogen, amino, mono- or di-(C₁-C₆)-alkylamino, hydroxyl, oxo, (C₁-C₆)-alkoxy, trifluoromethyl or cyano, or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

20

or

25

R¹⁰ and R¹¹ together with the N-C(O) group to which they are attached represent morpholinonyl, pyrrolidinonyl, thiomorpholinonyl or piperidinonyl, where the rings may be mono- or disubstituted by (C₁-C₄)-alkyl,

30

- 49 -

x represents 0 or 1,

5 R¹² and R¹³ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered saturated heterocycle which may contain a further oxygen atom in the ring and which may be monosubstituted by amino or hydroxyl,

10 R³ represents hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, (C₁-C₄)-alkyl, amino, mono- or di-(C₁-C₃)-alkylamino, cyano or nitro,

R⁴, R⁵ and R⁶ represent hydrogen,

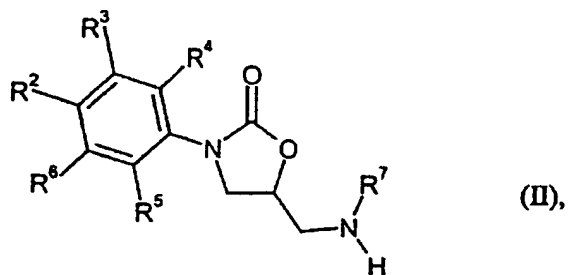
and

15 R⁷ represents hydrogen,

and its salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates.

5. 20 A process for preparing compounds of the formula (I) as claimed in claim 1, characterized in that

compounds of the formula (II)

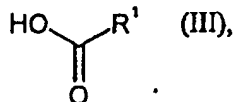


25

in which R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are as defined above

- 50 -

are reacted with carboxylic acids of the formula (III)

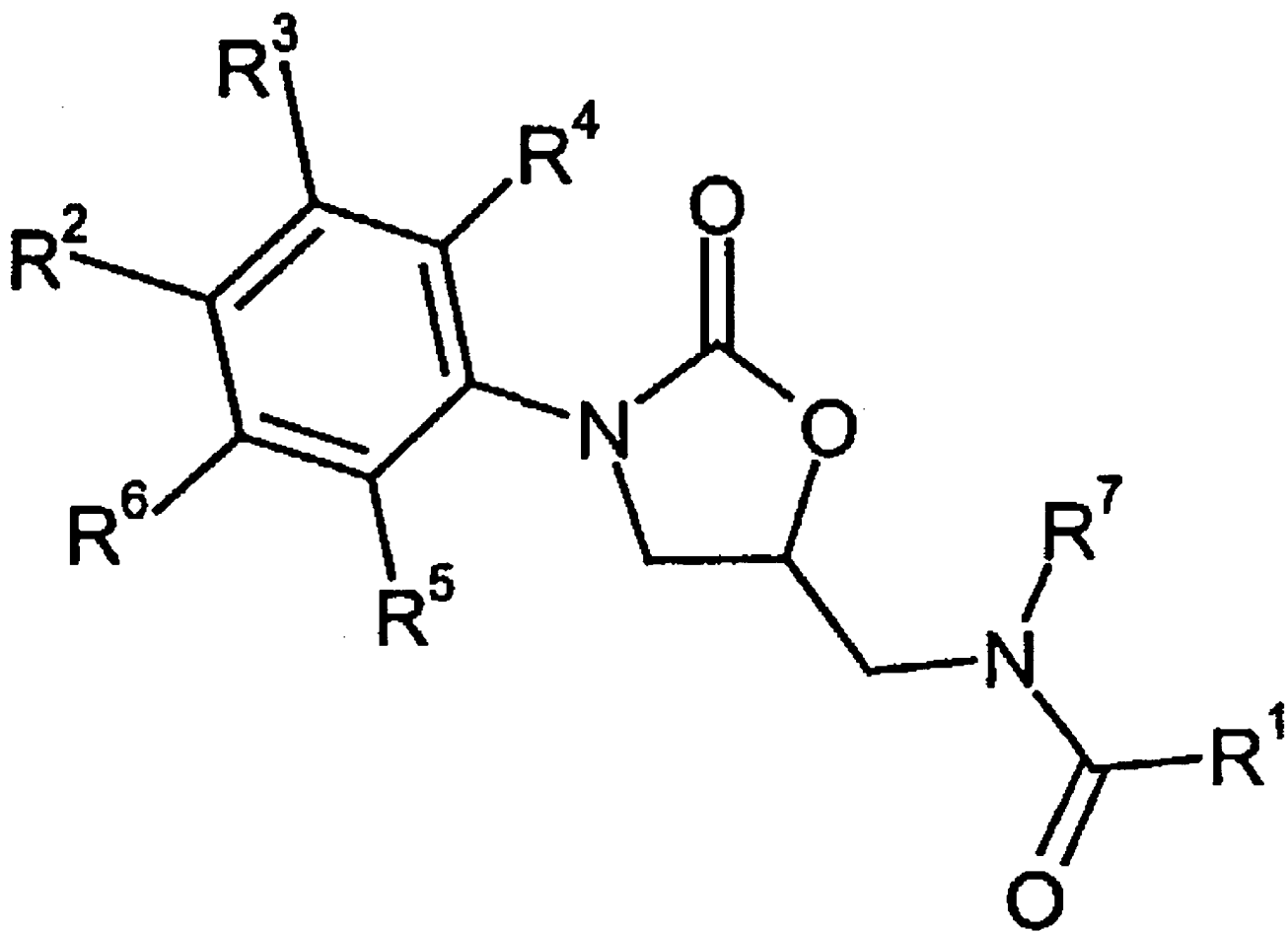


- 5 in which R¹ is as defined above,
- or else with the corresponding carbonyl halides or else with the corresponding symmetric or mixed carboxylic anhydrides of the carboxylic acids of the formula (III) defined above.
- 10
6. A compound of the formula (I) as claimed in claim 1 for the prevention and/or treatment of disorders.
7. A medicament comprising at least one compound of the formula (I) as
15 claimed in claim 1 and at least one further auxiliary.
8. The use of compounds of the formula (I) for preparing a medicament for the prevention and/or treatment of thromboembolic disorders, in particular myocardial infarction, angina pectoris (including unstable angina), reocclusions and restenoses after angioplasty or aortocoronary bypass, cerebro vascular accident, transitory ischemic attacks, peripheral occlusive
20 diseases, pulmonary embolisms or deep vein thromboses.
9. The use of compounds of the formula (I) as claimed in claim 1 for preparing a
25 medicament for the prevention and/or treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC).
10. The use of compounds of the formula (I) as claimed in claim 1 for preparing a
30 medicament for the prevention and/or treatment of disorders such as atherosclerosis; arthritis; Alzheimer's disease or cancer.

- 51 -

11. A process for preventing the coagulation of blood in vitro, in particular in banked blood or biological samples containing factor Xa, characterized in that compounds of the general formula (I) as claimed in claim 1 are added.

Fetherstonhaugh & Co.
Ottawa, Canada
Patent Agents



(I)



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2451258 A1 2003/01/03

(21) 2 451 258

(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) A1

BB1

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2002/06/07

(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2003/01/03

(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2003/12/17

(86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2002/006237

(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2003/000256

(30) Priorité/Priority: 2001/06/20 (101 29 725.4) DE

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ A61K 31/422, A61K 31/435

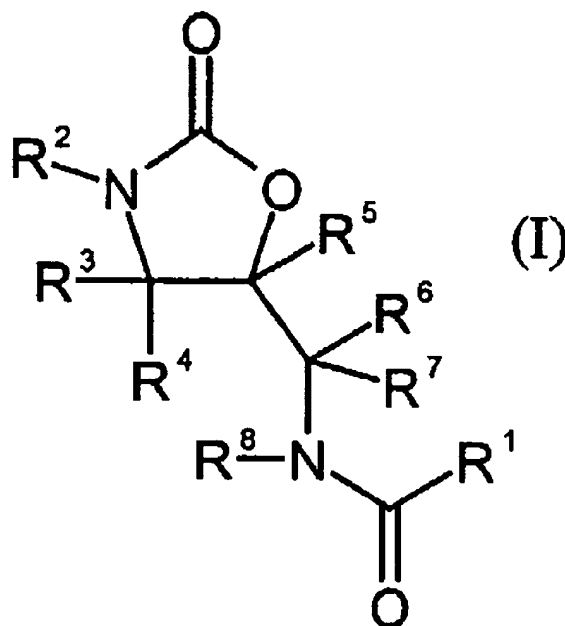
(71) Demandeur/Applicant:
BAYER HEALTHCARE AG, DE

(72) Inventeurs/Inventors:
STRAUB, ALEXANDER, DE;
LAMPE, THOMAS, DE;
PERNERSTORFER, JOSEF, DE;
PERZBORN, ELISABETH, DE;
POHLMANN, JENS, DE;
ROHRIG, SUSANNE, DE;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ, DE

(74) Agent: FETHERSTONHAUGH & CO.

(54) Titre : COMBINAISONS THERAPEUTIQUES D'OXAZOLIDINONES SUBSTITUEES

(54) Title: SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES FOR COMBINATIONAL THERAPY



(57) Abrégé/Abstract:

The invention relates to combinations of A) oxazolidinones of formula (I) and B) other active ingredients, to a method for producing said combinations and to the use thereof as medicaments, in particular for the treatment and/or prophylaxis of thrombo-embolic diseases.



ABSTRACT

The invention relates to combinations of A) oxazolidinones of formula (I) and B) other active ingredients, to a method for producing said combinations and to the use thereof as medicaments, in particular for the treatment and/or prophylaxis of thromboembolic diseases.

Combination therapy of substituted oxazolidinones

5 The present invention relates to combinations of A) oxazolidinones of the formula (I) with B) other active ingredients, to a process for producing these combinations and to the use thereof as medicaments, in particular for the prophylaxis and/or treatment of thromboembolic disorders.

10 Oxazolidinones of the formula (I) act in particular as selective inhibitors of coagulation factor Xa and as anticoagulants.

15 It has been possible to demonstrate an antithrombotic effect of factor Xa inhibitors in numerous animal models (cf. WO 99/37304; WO 99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, *Thrombosis Research* 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, *Exp. Opin. Ther. Patents* 1999, 9, 931; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, *Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs* 1999, 1 (1), 63, M. Samama, J. M. Walenga, B. Kaiser, J. Fareed, Specific Factor Xa Inhibitors, *Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology*, Second Edition, edited by M. Verstraete, V. Fuster, E. J. Topol, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 20 1998) and clinical studies on patients (The Ephesus Study, *blood*, Vol 96, 490a, 2000; The Penthifra Study, *blood*, Vol 96, 490a, 2000; The Pentamaks Study, *blood*, Vol 96, 490a-491a, 2000; The Pentathlon 2000 Study, *blood*, Vol 96, 491a, 2000). Factor Xa inhibitors can therefore be employed preferably in medicaments for the prophylaxis and/or treatment of thromboembolic disorders.

25 Thromboembolic vascular disorders are the commonest cause of morbidity and mortality in industrialized countries (Thiemes *Innere Medizin*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; American Heart Association, 2000 heart and stroke statistical update, Dallas, TX: American Heart Association, 2000). Anticoagulant therapy has 30 proved effective in the treatment of vascular disorders in order to prevent thrombotic vascular occlusions and to reopen thrombotically occluded vessels, and has great

importance in the prophylaxis and treatment of coronary, peripheral and cerebral vascular disorders, and in the prophylaxis and/or treatment of venous thromboses and pulmonary embolisms.

5 Thromboembolic complications may be caused by atherosclerotic lesions of the vessel wall, especially disturbance of endothelial function, which may lead to acute thrombotic occlusions. Atherosclerosis is a multifactorial disorder which depends on a large number of cardiovascular risk factors. Clinical studies have shown that prophylaxis with anticoagulants does not definitively influence the course of the
10 arterial vascular disorder. Targeted treatment of the risk factors in conjunction with an antithrombotic therapy is therefore advantageous.

Risk factors for coronary, peripheral and cerebral vascular disorders are, for example: elevated serum cholesterol levels, arterial hypertension, cigarette smoking, diabetes
15 mellitus (Allgemeine und spetargette Pharmacologie und Toxikologie, W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke; Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford; Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York). The principles of preventive medicine are based on elimination of these risk factors. Besides a change in lifestyle, also included are pharmacological measures such as, for
20 example, antihypertensive therapy, lipid-lowering medicaments or thrombosis prophylaxis. In addition, combination with coronary therapeutic agents is suitable for the treatment where there is pre-existent coronary heart disease.

It has now been found, surprisingly, that combinations of oxazolidinones of the
25 formula (I) with certain other active ingredients have interesting properties and are more suitable for the prophylaxis and/or treatment of various diseases than the individual active ingredients alone.

The invention therefore relates to combinations of

30

A) oxazolidinones of the formula (I) with

- 3 -

B) other active ingredients, in particular with platelet aggregation inhibitors, anticoagulants, fibrinolytics, lipid-lowering agents, coronary therapeutic agents and/or vasodilators.

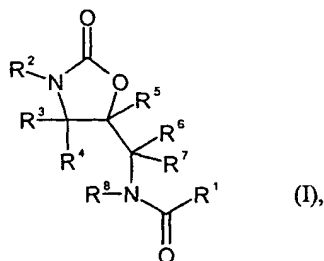
5

"Combinations" mean for the purposes of the invention not only dosage forms which comprise all the components (so-called fixed combinations), and combination packs which comprise the components separate from one another, but also components administered simultaneously or sequentially as long as they are employed for the prophylaxis and/or treatment of the same disease. It is likewise possible to combine two or more active ingredients together, and thus the combinations in this connection are in each case double or multiple.

10

Suitable oxazolidinones of the combination of the invention include, for example, compounds of the formula (I)

15



in which:

20 R^1 is optionally benzo-fused thiophene (thienyl) which may optionally be substituted one or more times;

R^2 is any organic radical;

25 R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and R^8 are identical or different and are hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl,

and the pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs thereof.

Preference is given in this connection to compounds of the formula (I)

5

in which

10 R¹ is optionally benzo-fused thiophene (thienyl) which may optionally be substituted one or more times by a radical from the group of halogen; cyano; nitro; amino; aminomethyl; (C₁-C₈)-alkyl which may in turn be optionally substituted one or more times by halogen; (C₃-C₇)-cycloalkyl; (C₁-C₈)-alkoxy; imidazoliny; -C(=NH)NH₂; carbamoyl; and mono- and di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl,

15 R² is one of the following groups:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

20

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

25

where:

the radical "A" is (C₆-C₁₄)-aryl, preferably (C₆-C₁₀)-aryl, in particular phenyl or naphthyl, very particularly preferably phenyl;

30

the radical "B" is a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which comprises up to 3 heteroatoms and/or hetero chain members, in particular up to 2 heteroatoms and/or hetero chain members, from the series S, N, NO (N-oxide) and O;

- 5 -

the radical "D" is a saturated or partially unsaturated, mono- or bicyclic, optionally benzo-fused 4- to 9-membered heterocycle which comprises up to three heteroatoms and/or hetero chain members from the series S, SO, SO₂, N, NO (N-oxide) and O;

5 the radical "M" is -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- , -SO₂- or a covalent bond;

where

10 the groups "A", "B" and "D" defined above may in each case optionally be substituted one or more times by a radical from the group of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; nitro; carbamoyl; pyridyl; (C₁-C₆)-alkanoyl; (C₃-C₇)-cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-alkanoyloxymethoxy; (C₁-C₄)-hydroxyalkylcarbonyl; -COOR²⁷;
 15 -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl,

where (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl in turn may optionally be substituted by a radical from the group of cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹;
 20 -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) and -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

where:

v is either 0 or 1 and

25 R²⁷, R²⁸ and R²⁹ are identical or different and are, independently of one another, hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₄)-alkanoyl, carbamoyl, trifluoromethyl, phenyl or pyridyl,

30 and/or

- 6 -

R²⁷ and R²⁸, or R²⁷ and R²⁹, form together with a nitrogen atom to which they are bonded a saturated or partially unsaturated 5- to 7-membered heterocycle having up to three, preferably up to two, identical or different heteroatoms from the group of N, O and S, and

5

R³⁰ and R³¹ are identical or different and are, independently of one another, hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₄)-alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-aminoalkyl, di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ or -COR³³,

10

where

15

R³³ is (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-aminoalkyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₁-C₈)-alkyl which may optionally be substituted by phenyl or acetyl, or is (C₆-C₁₄)-aryl, (C₅-C₁₀)-heteroaryl, trifluoromethyl, tetrahydrofuranyl or butyrolactone,

20

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are identical or different and are hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl,

and the pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs thereof.

25

Preference is likewise given in this connection to compounds of the general formula (I)

in which

30

R¹ is thiophene (thienyl), in particular 2-thiophene, which may optionally be substituted one or more times by halogen, preferably chlorine or bromine, amino, aminomethyl or (C₁-C₈)-alkyl, preferably methyl, where the (C₁-C₈)-

- 7 -

alkyl radical may optionally in turn be substituted one or more times by halogen, preferably fluorine,

R² is one of the following groups:

- 5 A-,
 A-M-,
 D-M-A-,
 B-M-A-,
 B-,
 10 B-M-,
 B-M-B-,
 D-M-B-,

where:

- 15 the radical "A" is (C₆-C₁₄)-aryl, preferably (C₆-C₁₀)-aryl, in particular phenyl or naphthyl, very particularly preferably phenyl;
 the radical "B" is a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which comprises up to 3 heteroatoms and/or hetero chain members, in particular up to 2
 20 heteroatoms and/or hetero chain members, from the series S, N, NO (N-oxide) and O;
 the radical "D" is a saturated or partially unsaturated 4- to 7-membered heterocycle which comprises up to three heteroatoms and/or hetero chain members from the series S, SO, SO₂, N, NO (N-oxide) and O;
 25 the radical "M" is -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- or a covalent bond;

where

- 30 the groups "A", "B" and "D" defined above may in each case optionally be substituted one or more times by a radical from the group of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; nitro; carbamoyl; pyridyl; (C₁-C₆)-alkanoyl; (C₃-

- 8 -

C₇)-cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-arylcabonyl; (C₅-C₁₀)-heteroarylcabonyl; (C₁-C₆)-alkanoyloxymethoxy; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl,

5

where (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl may in turn optionally be substituted by a radical from the group of cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) and -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

10

where:

v is either 0 or 1, and

15

R²⁷, R²⁸ and R²⁹ are identical or different and are, independently of one another, hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

and/or

20

R²⁷ and R²⁸, or R²⁷ and R²⁹, form together with the nitrogen atom to which they are bonded a saturated or partially unsaturated 5- to 7-membered heterocycle having up to three, preferably up to two, identical or different heteroatoms from the group of N, O and S, and

25

R³⁰ and R³¹ are identical or different and are, independently of one another, hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₄)-alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-aminoalkyl, di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₆-C₁₄)-arylcabonyl, (C₅-C₁₀)-heteroarylcabonyl, (C₁-C₄)-alkylaminocabonyl or -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

30

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are identical or different and are hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl,

and the pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs thereof.

5 Particular preference is given in this connection to compounds of the general formula (I)

in which

10 R¹ is thiophene (thienyl), in particular 2-thiophene, which may optionally be substituted one or more times by halogen, preferably chlorine or bromine, or (C₁-C₈)-alkyl, preferably methyl, where the (C₁-C₈)-alkyl radical may in turn optionally be substituted one or more times by halogen, preferably fluorine,

15 R² is one of the following groups:

A-,
A-M-,
D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
20 B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,

where:

25 the radical "A" is phenyl or naphthyl, in particular phenyl;
the radical "B" is a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which comprises up to 2 heteroatoms from the series S, N, NO (N-oxide) and O;
the radical "D" is a saturated or partially unsaturated 5- or 6-membered heterocycle which comprises up to two heteroatoms and/or hetero chain
30 members from the series S, SO, SO₂, N, NO (N-oxide) and O;