

FIGURE 20

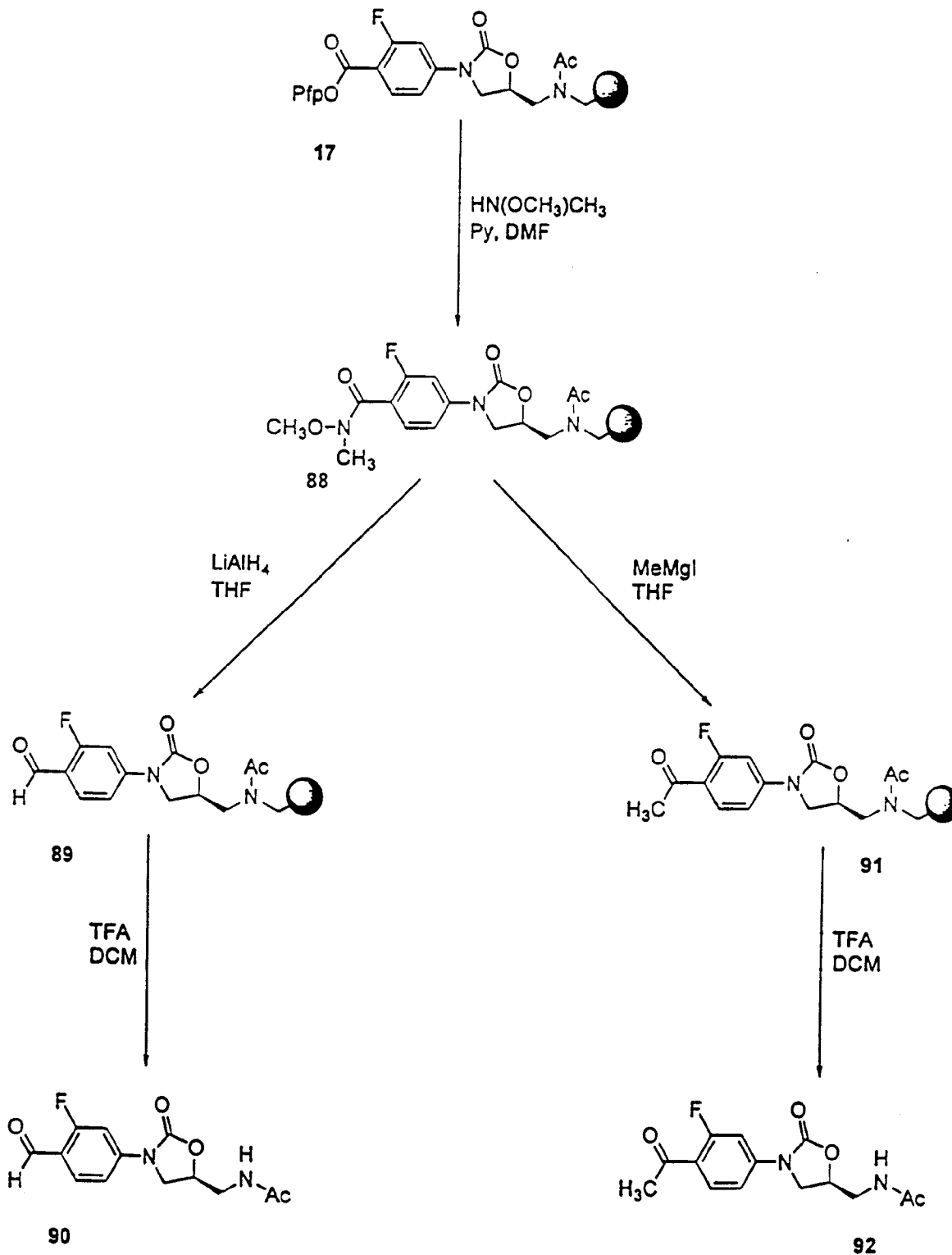


FIGURE 21

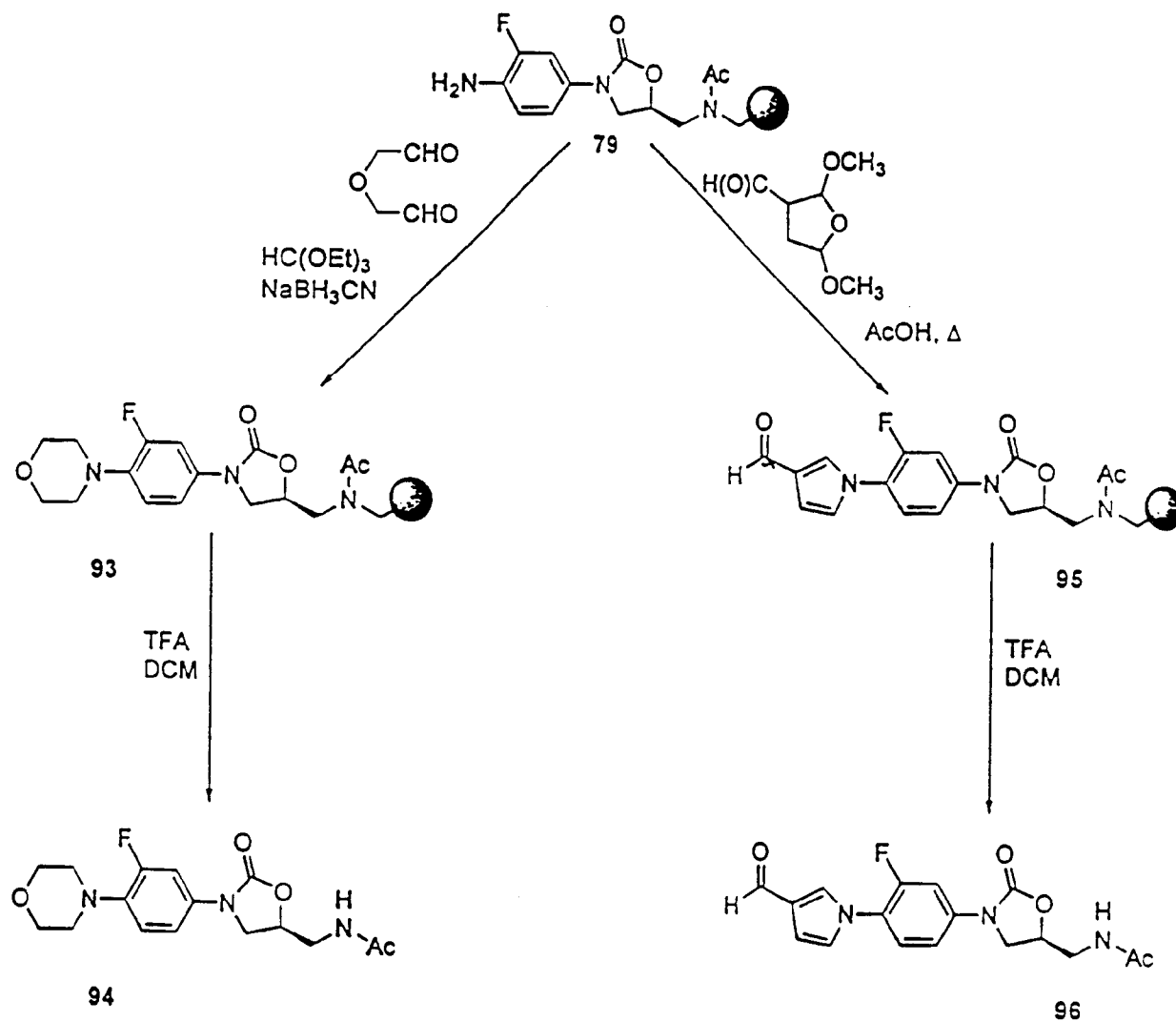


FIGURE 22

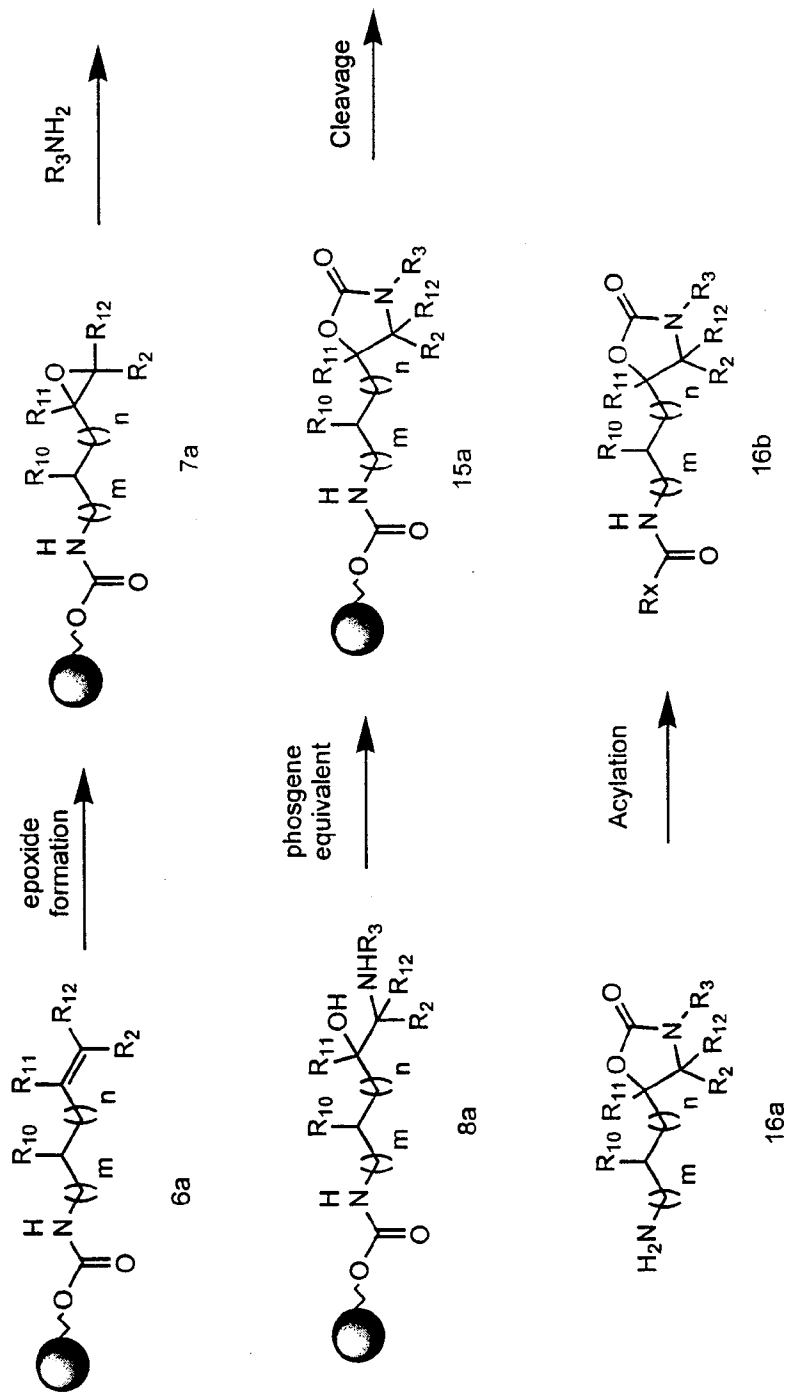


FIGURE 23

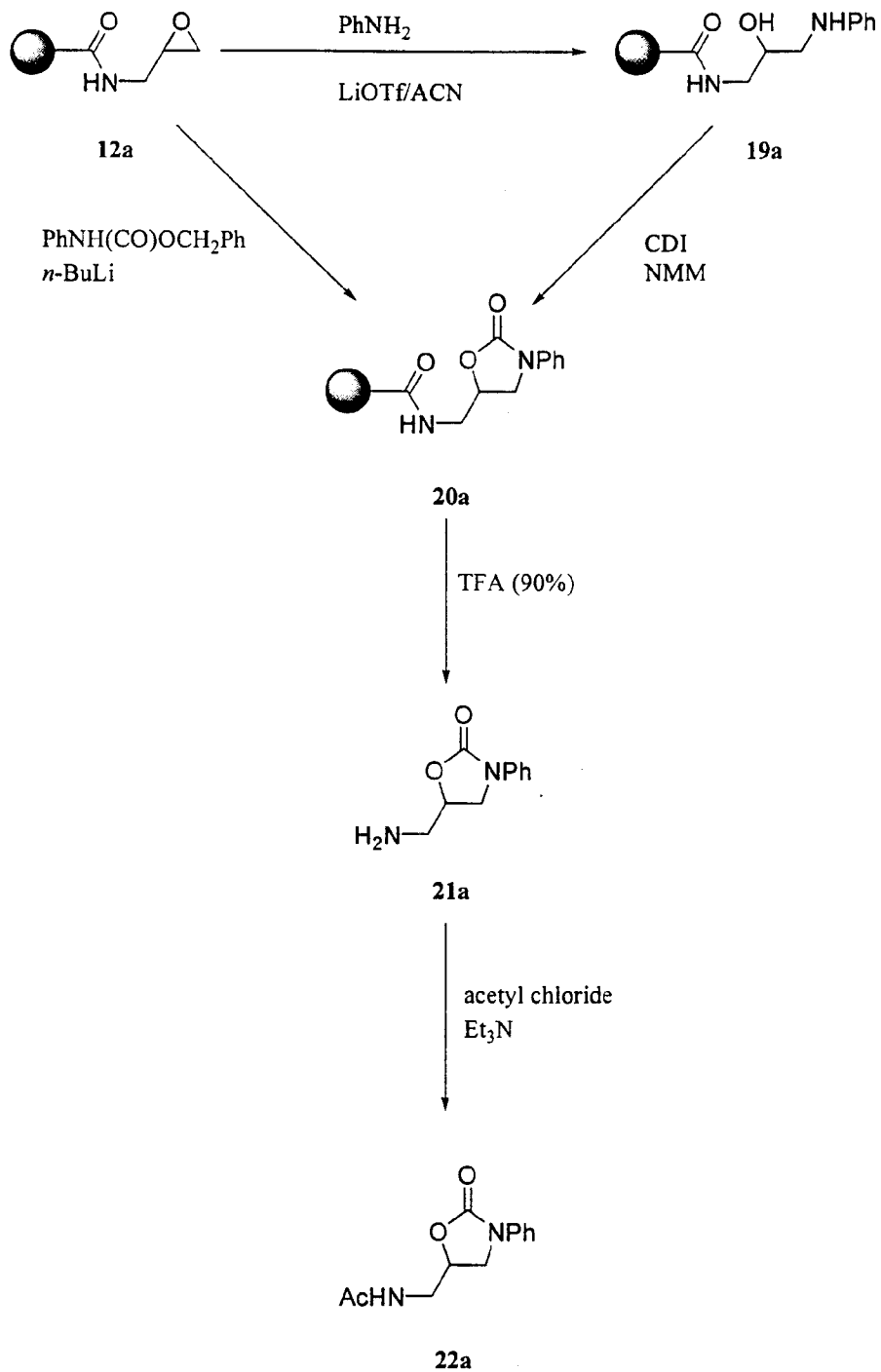


FIGURE 24

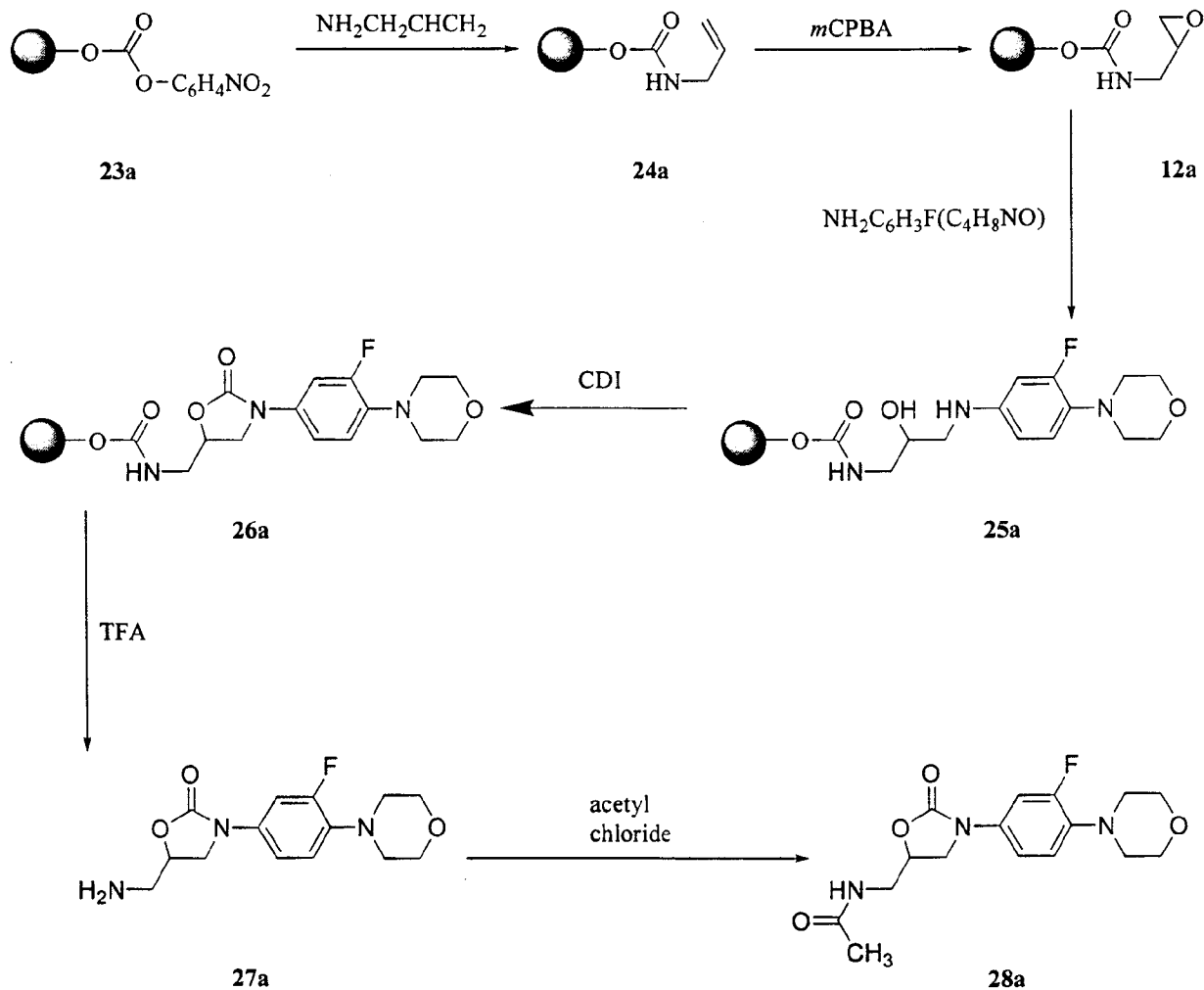


FIGURE 25

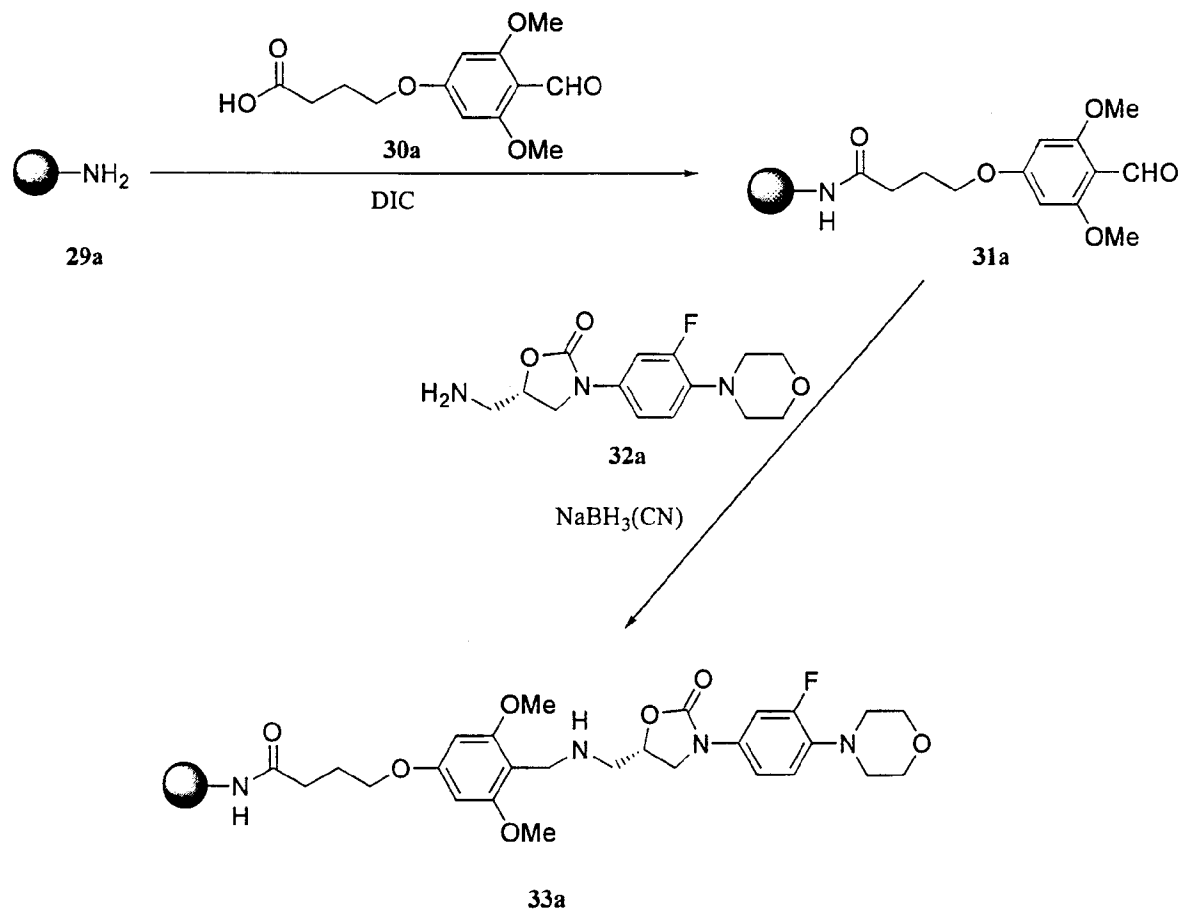


FIGURE 26

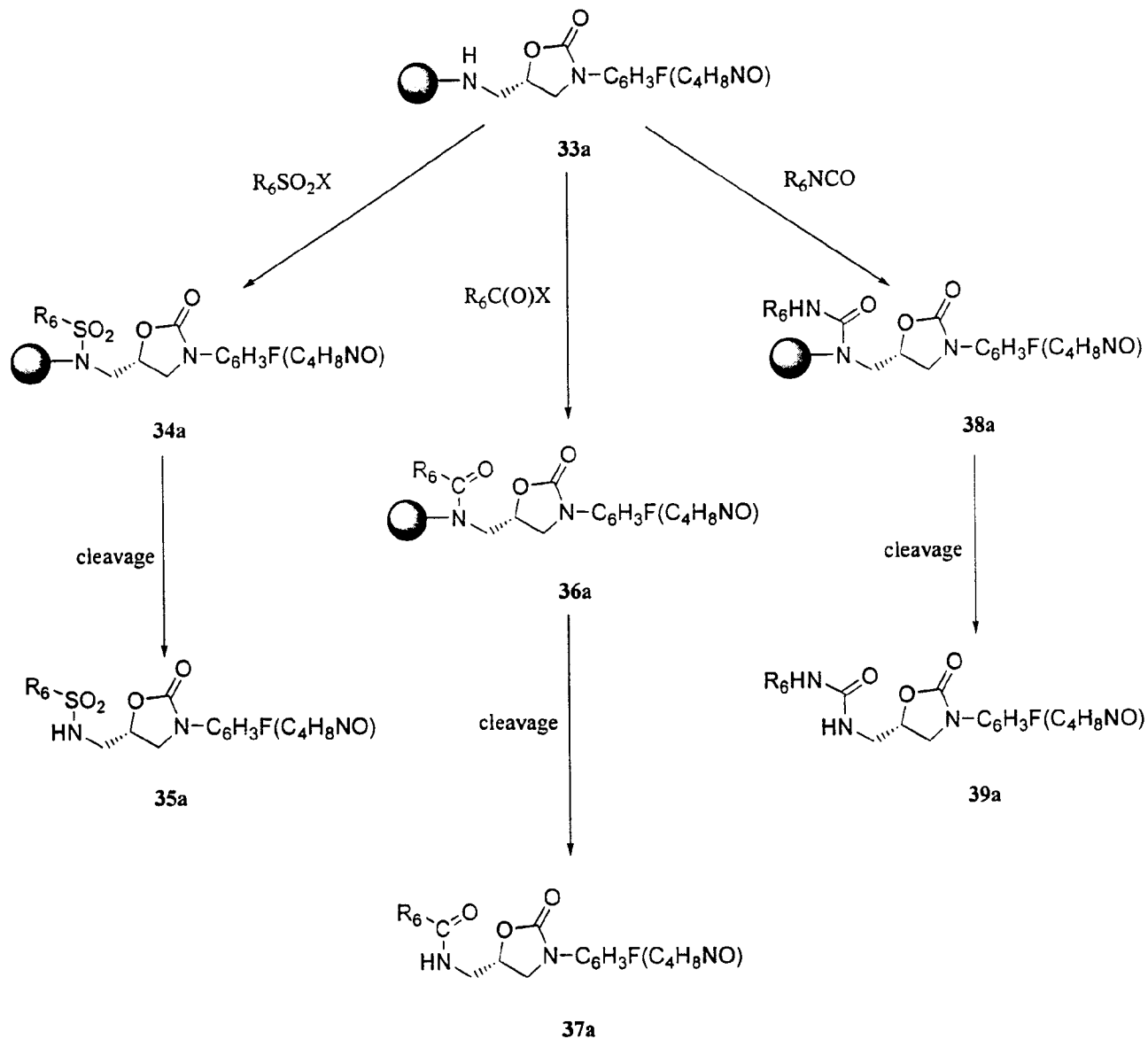


FIGURE 27

28 / 50

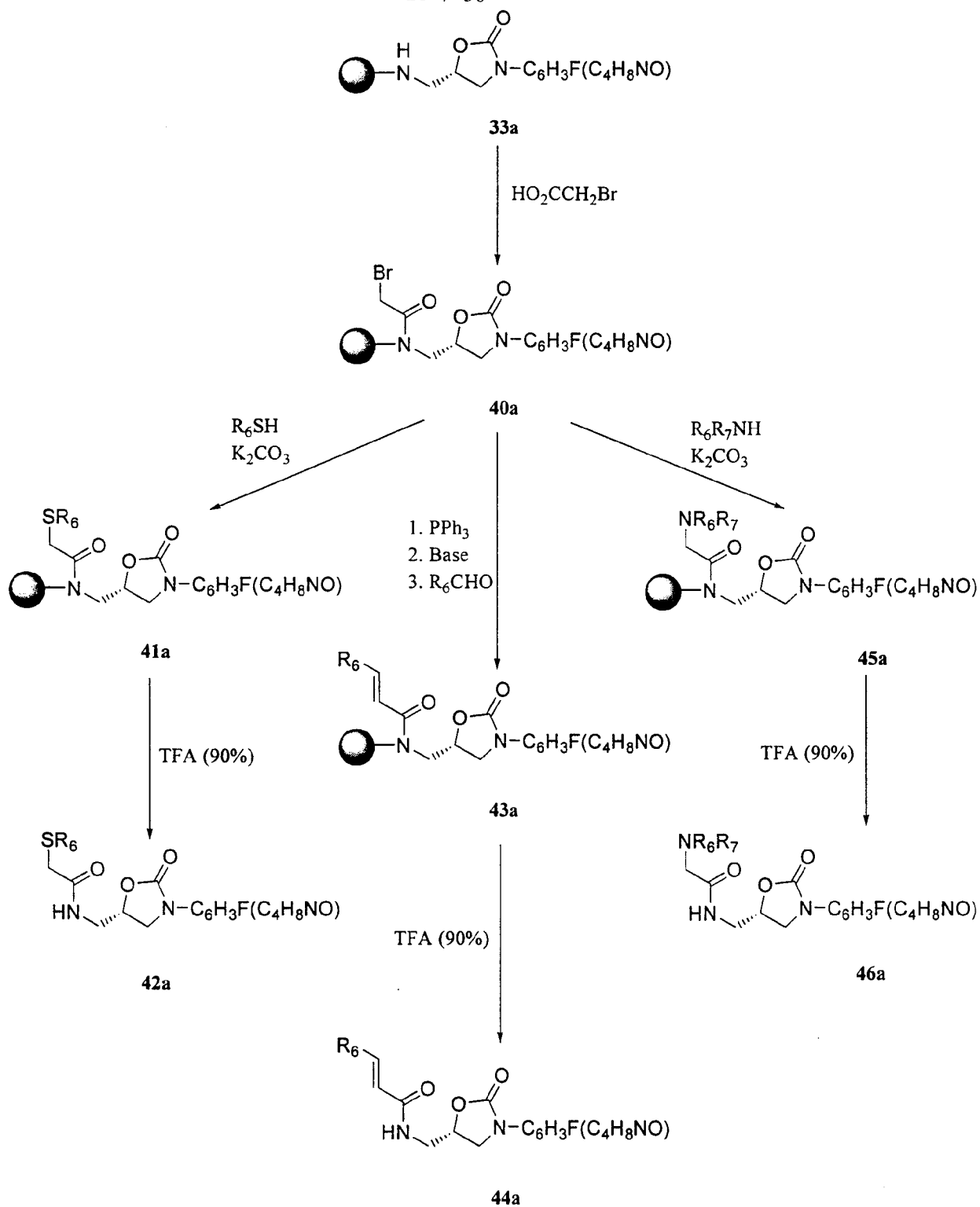


FIGURE 28

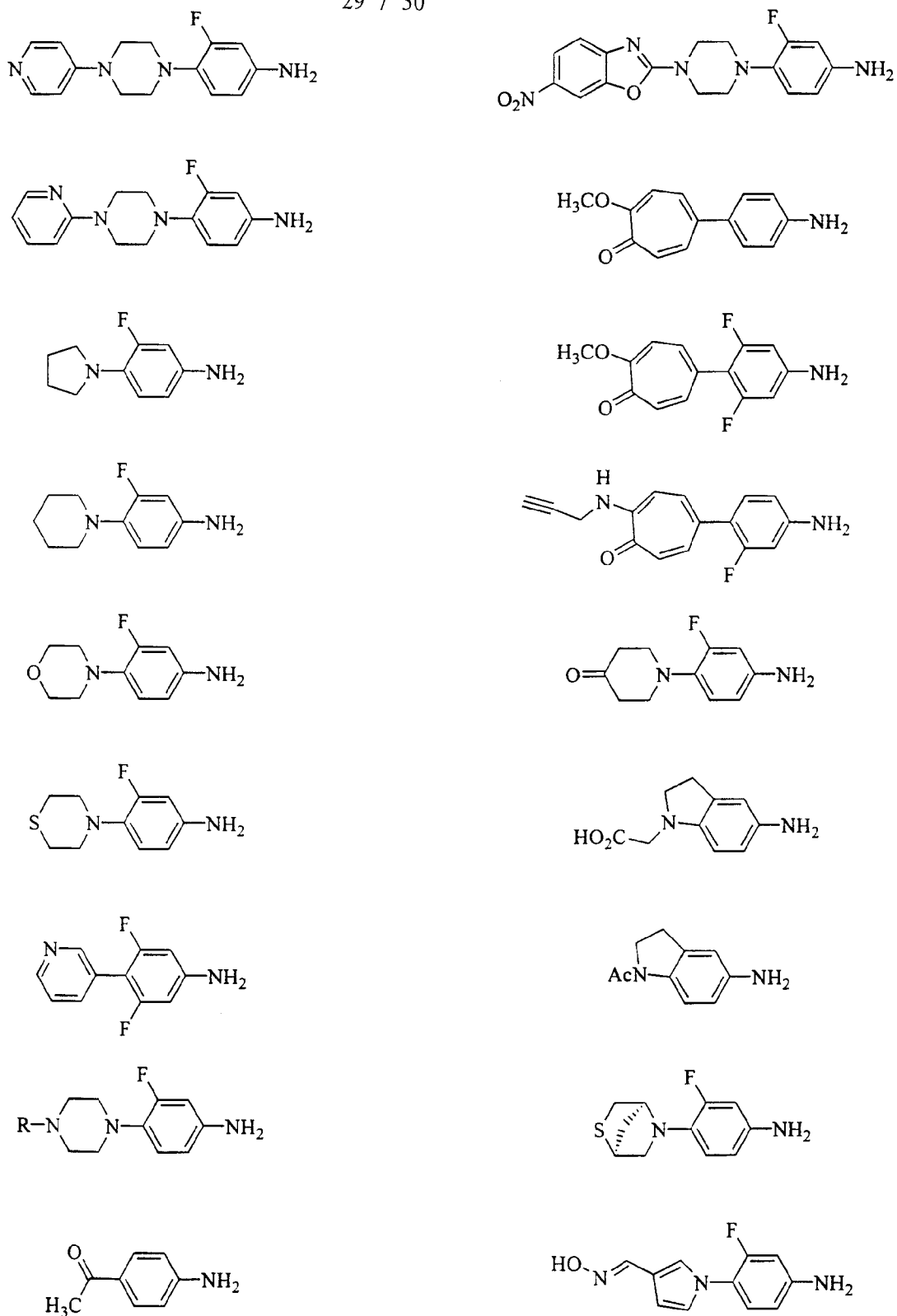


FIGURE 29

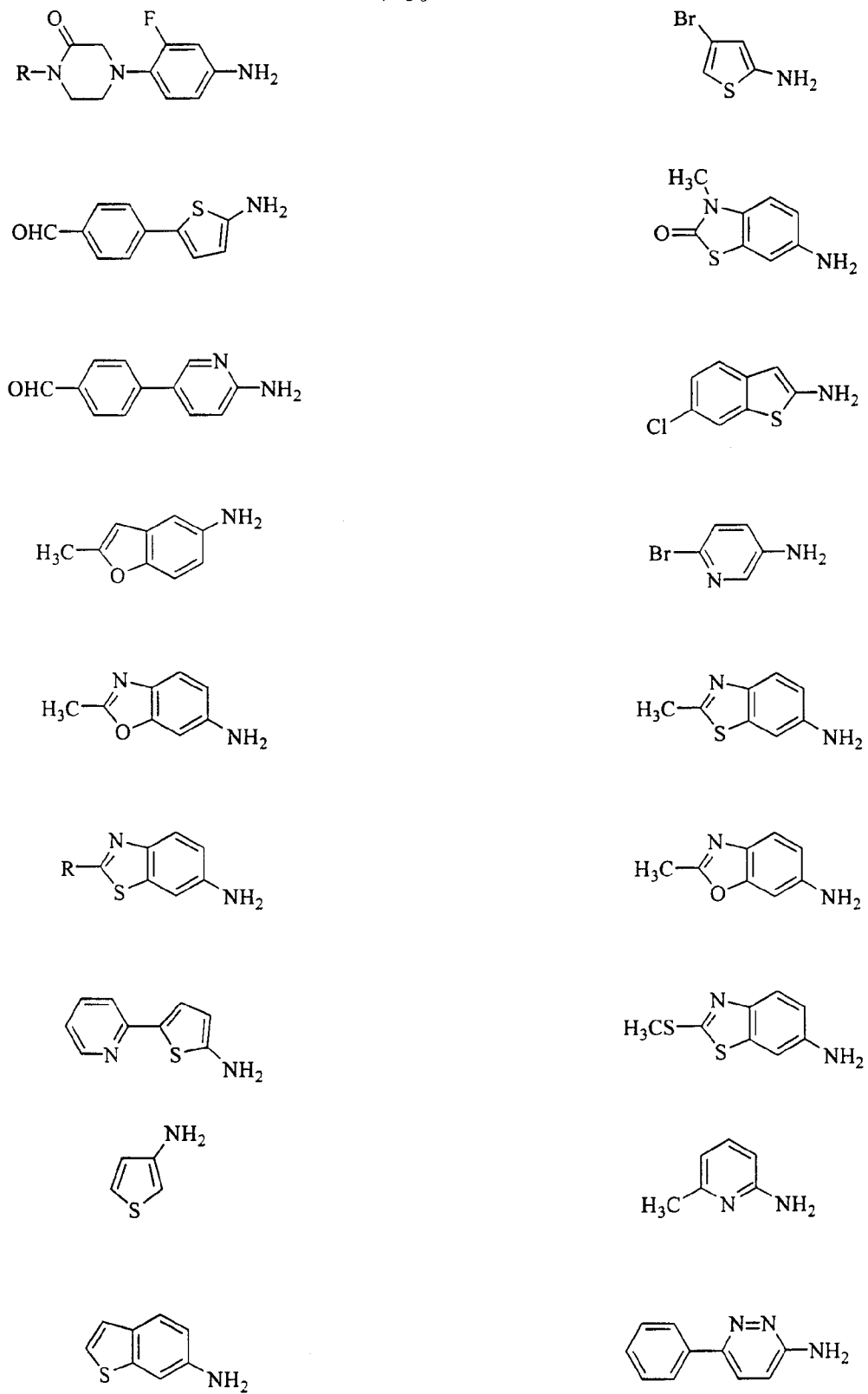


FIGURE 30

31/50

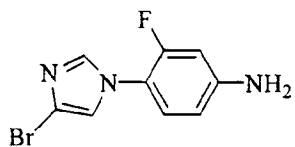
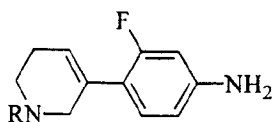
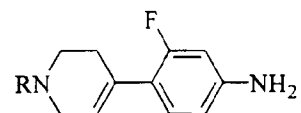
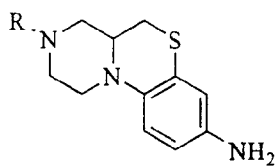
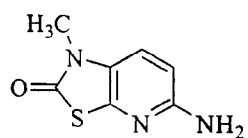
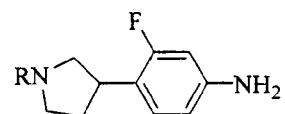
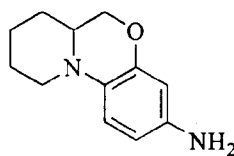
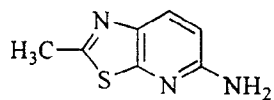
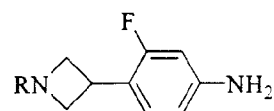
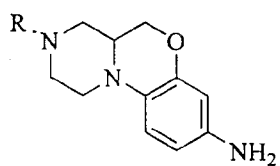
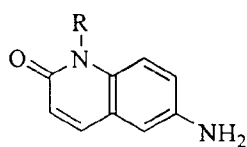
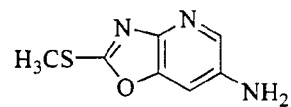
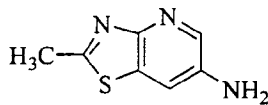
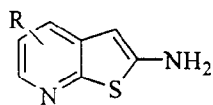
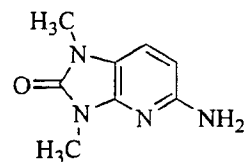
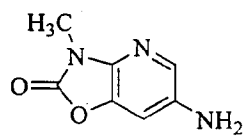
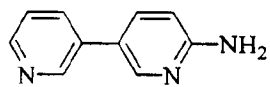


FIGURE 31

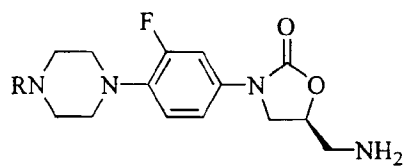
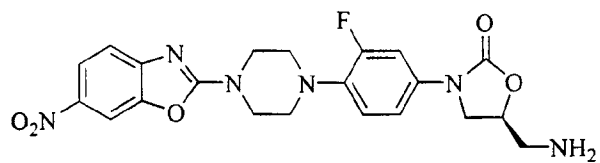
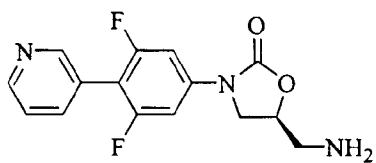
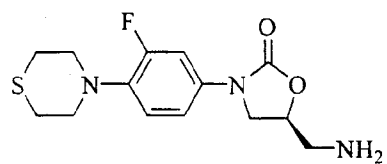
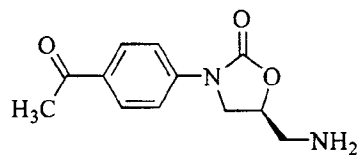
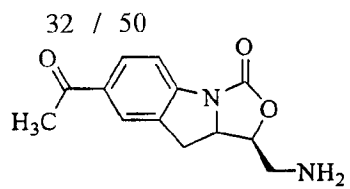


FIGURE 32

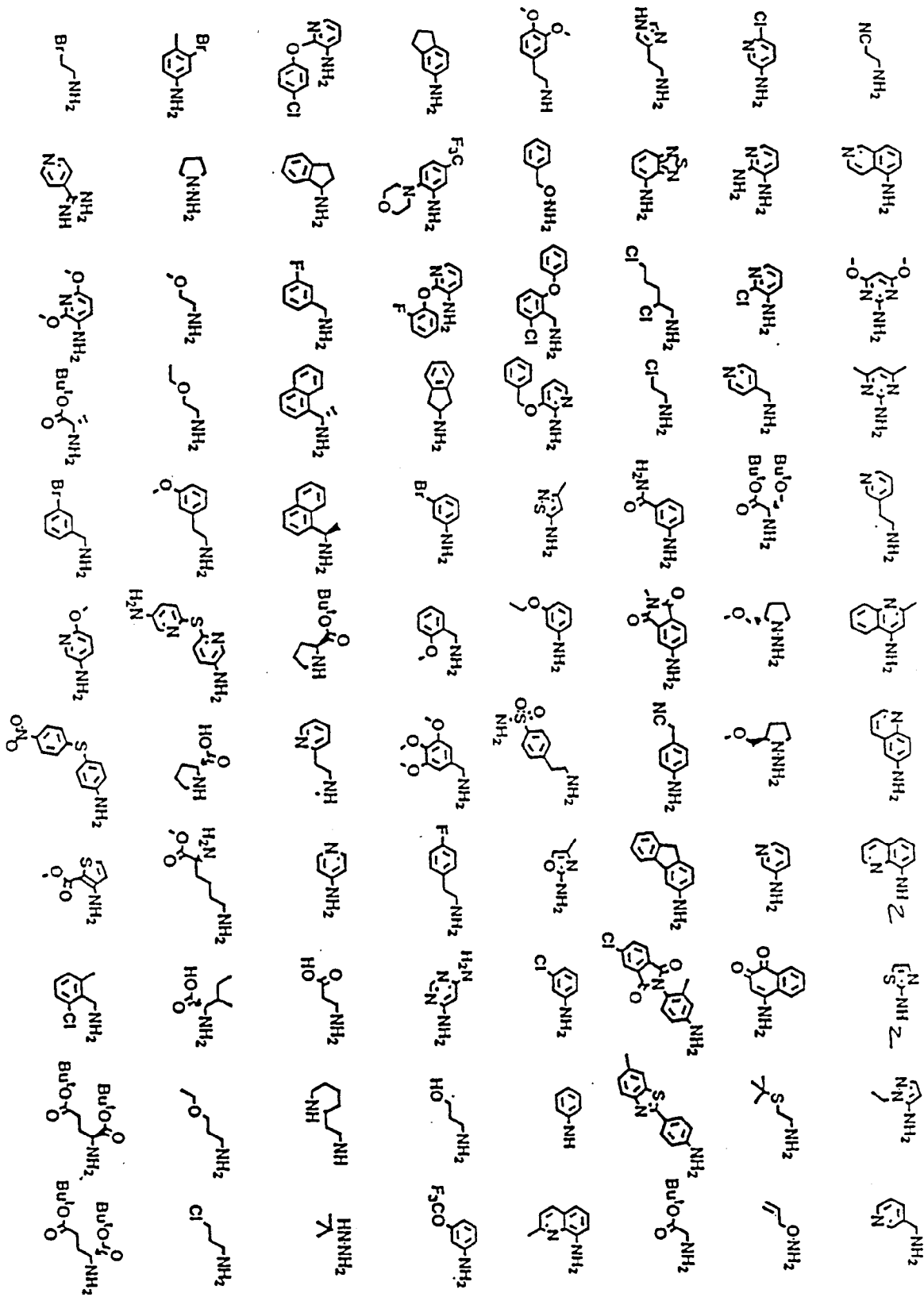


FIGURE 33

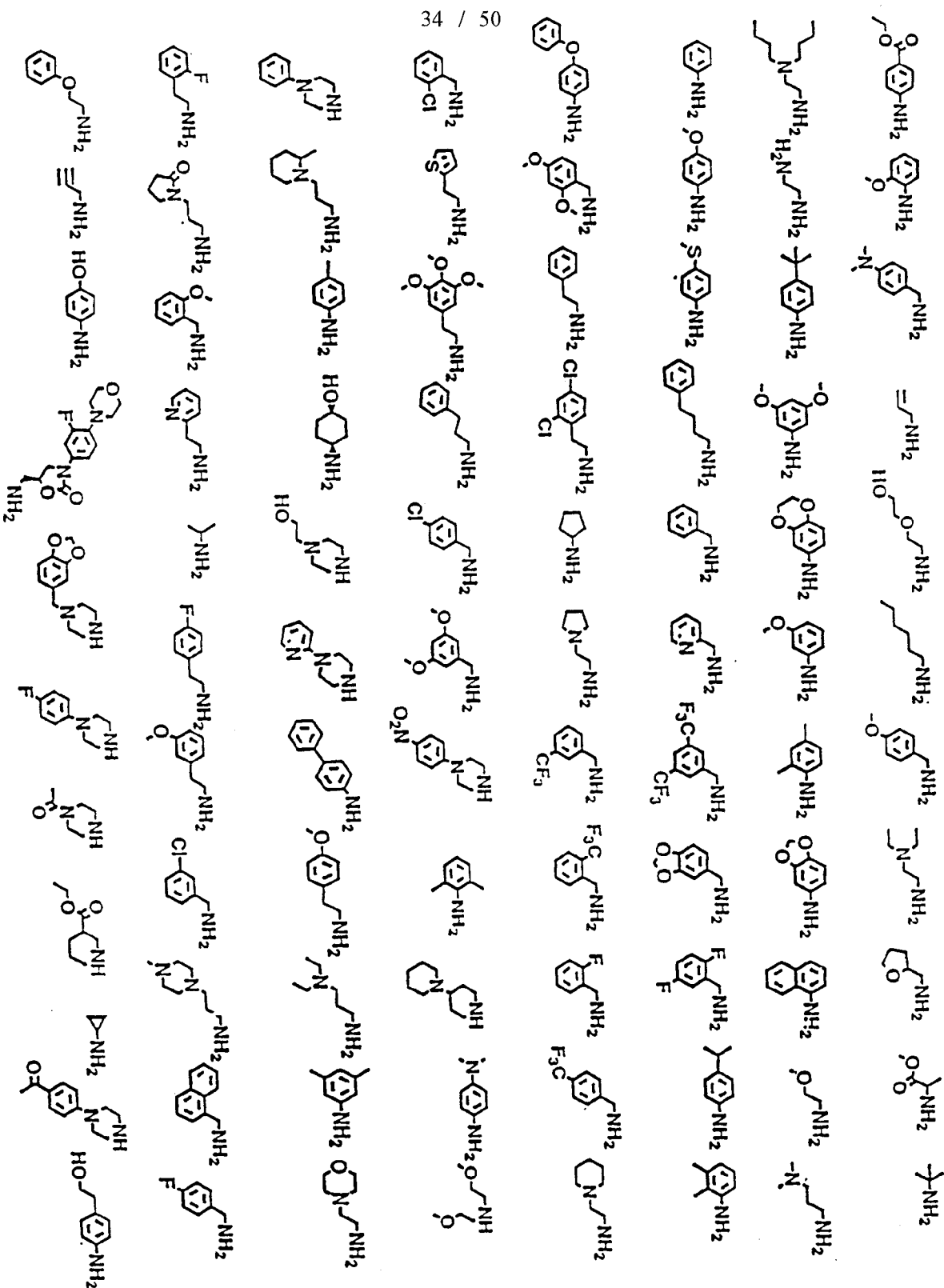


FIGURE 34

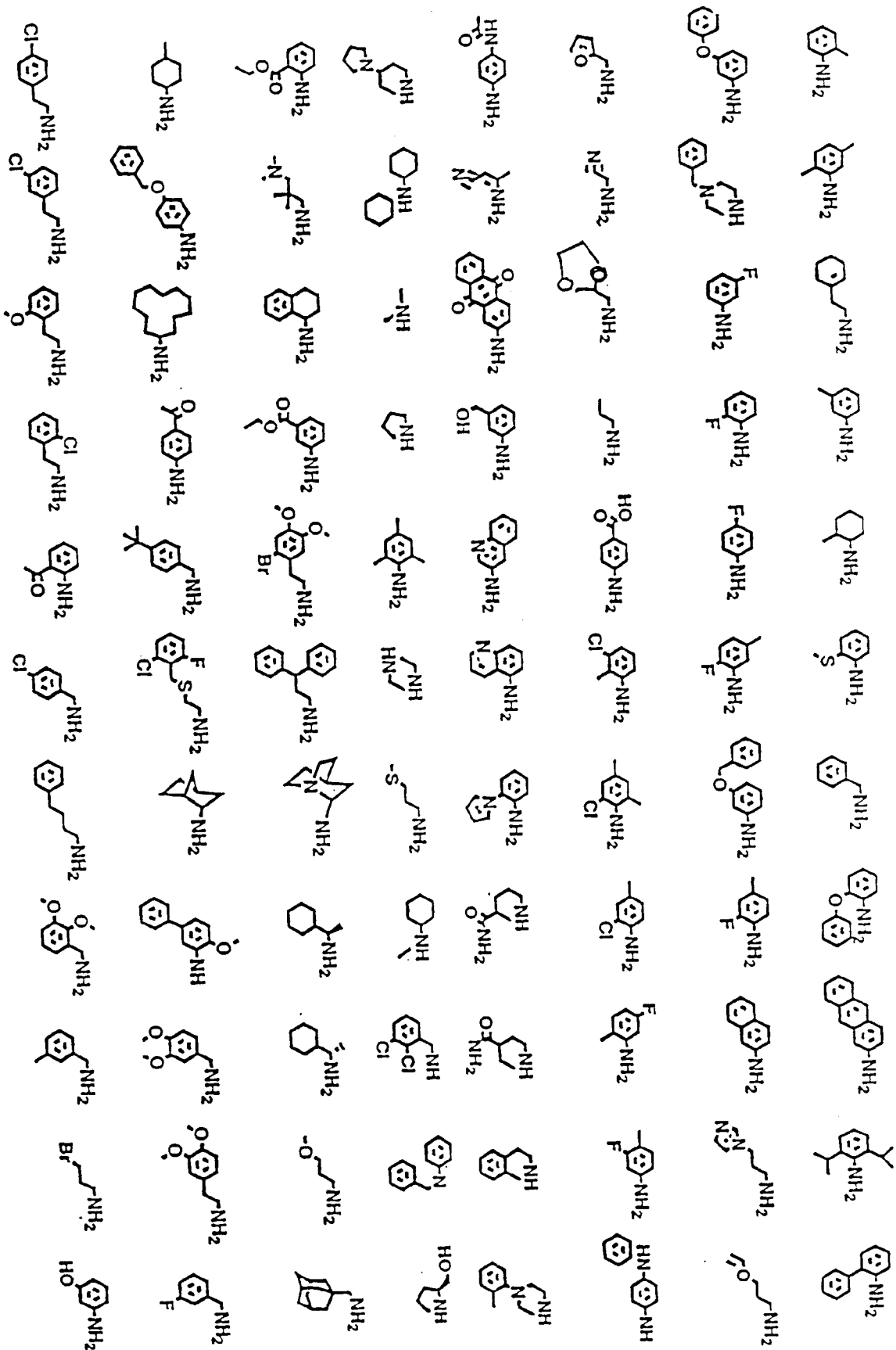


FIGURE 35

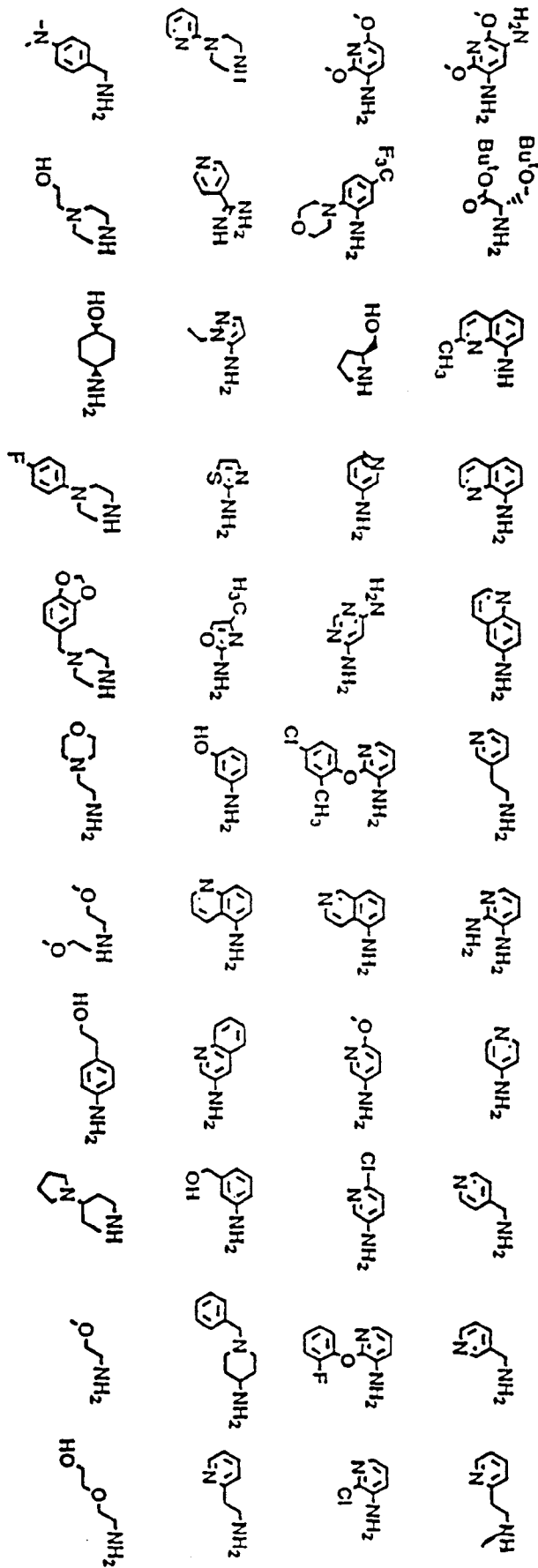


FIGURE 36

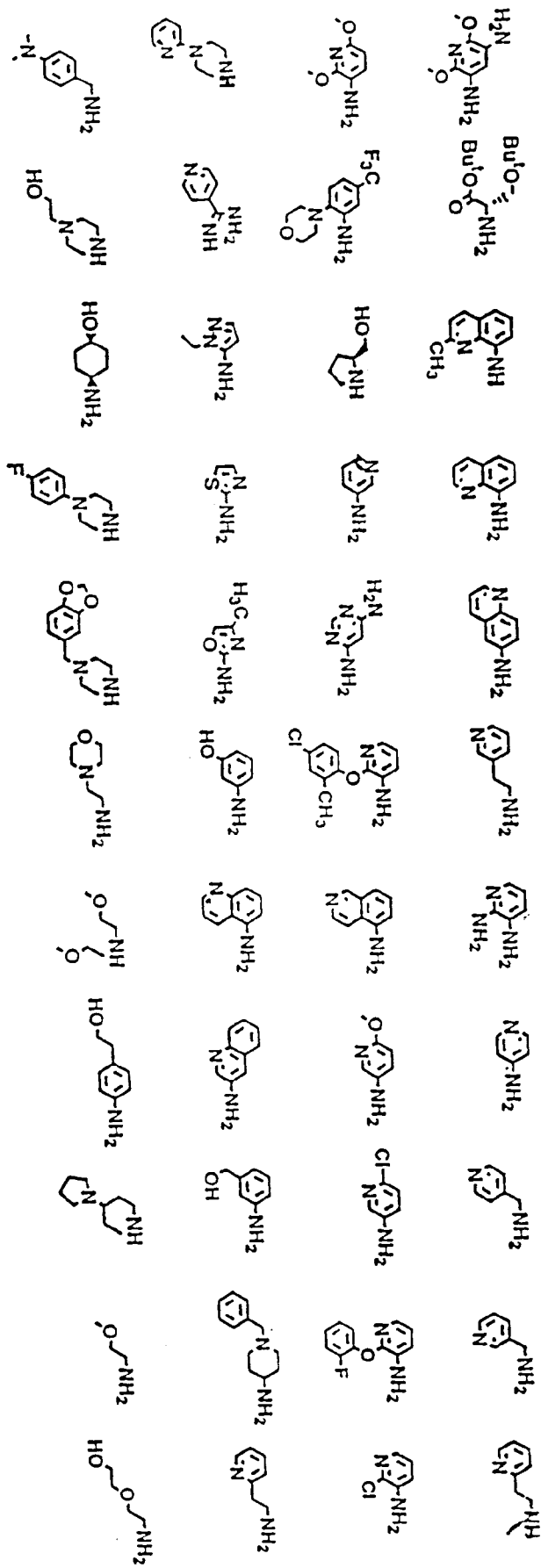


FIGURE 37

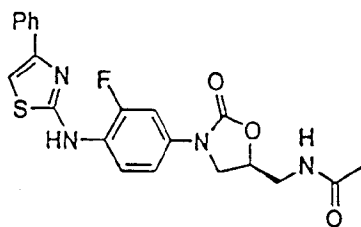
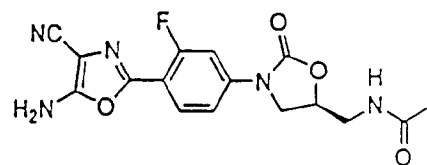
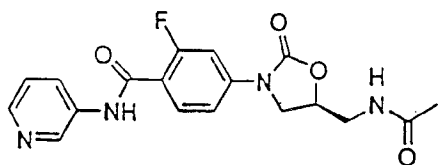
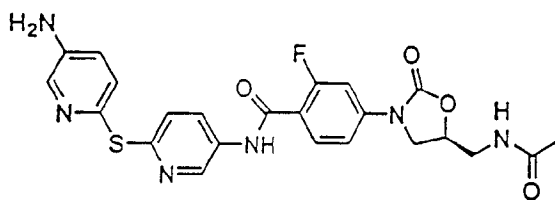
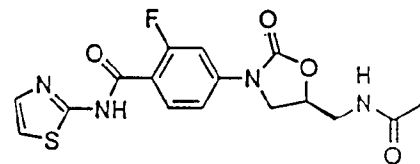
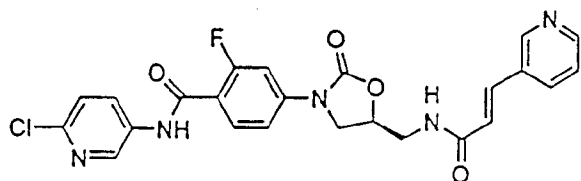
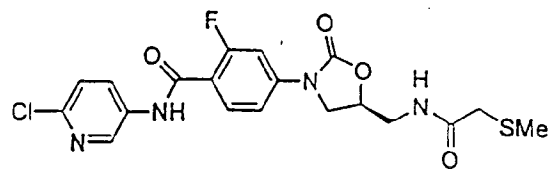
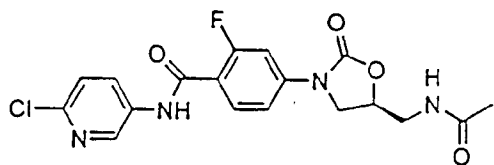


FIGURE 38

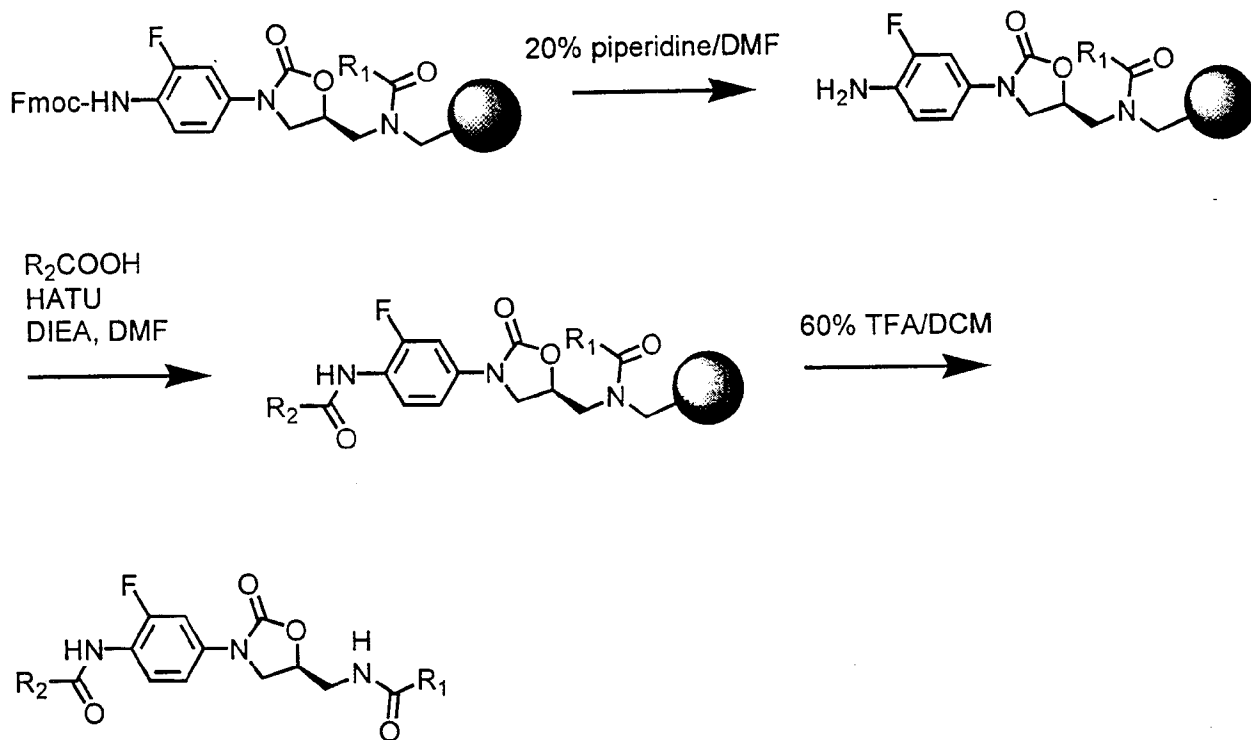


FIGURE 39

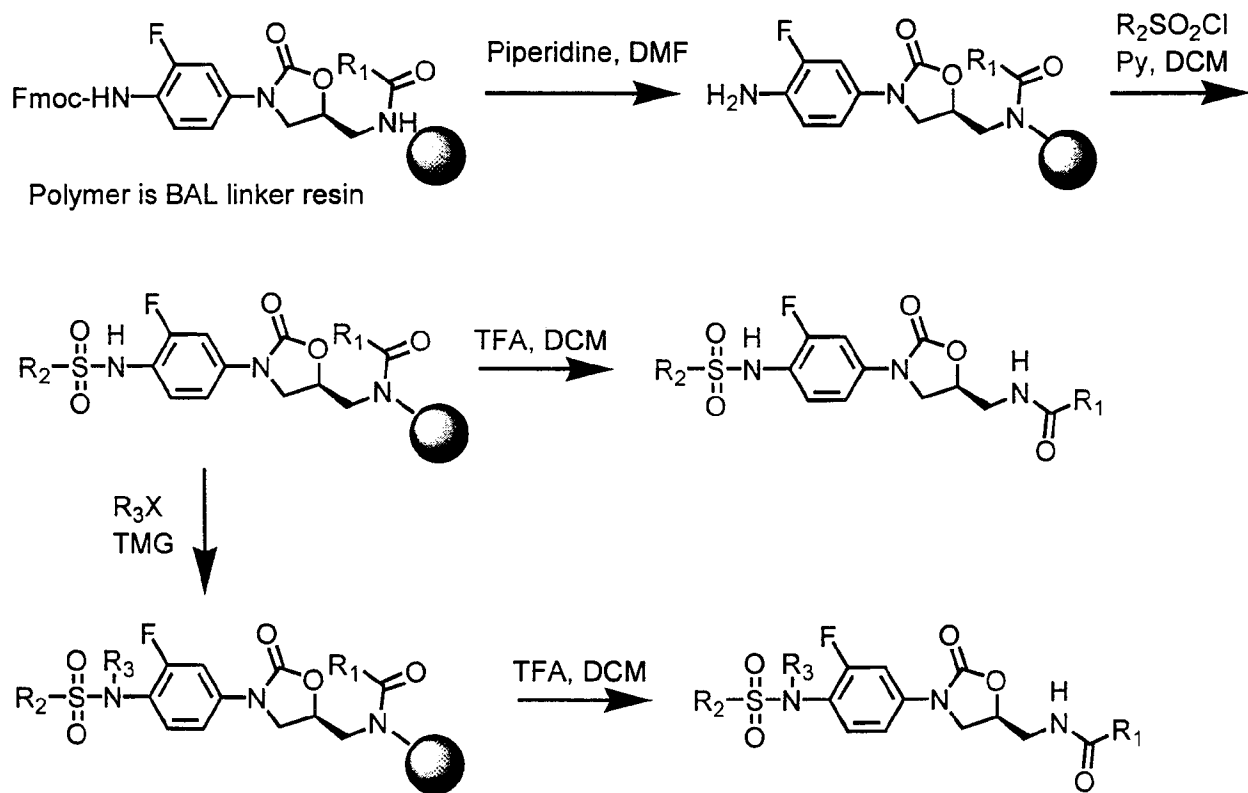


FIGURE 40

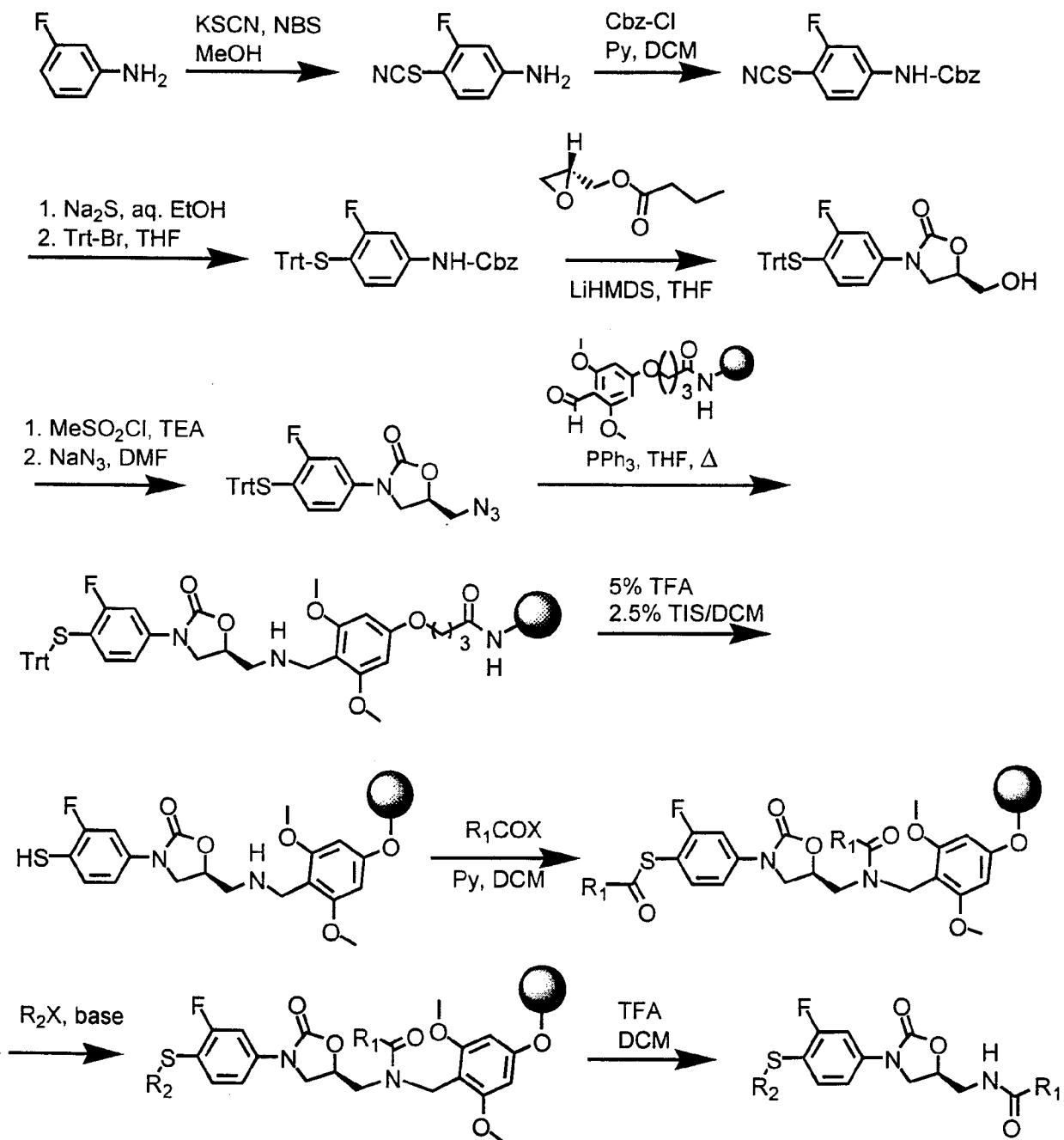


FIGURE 41

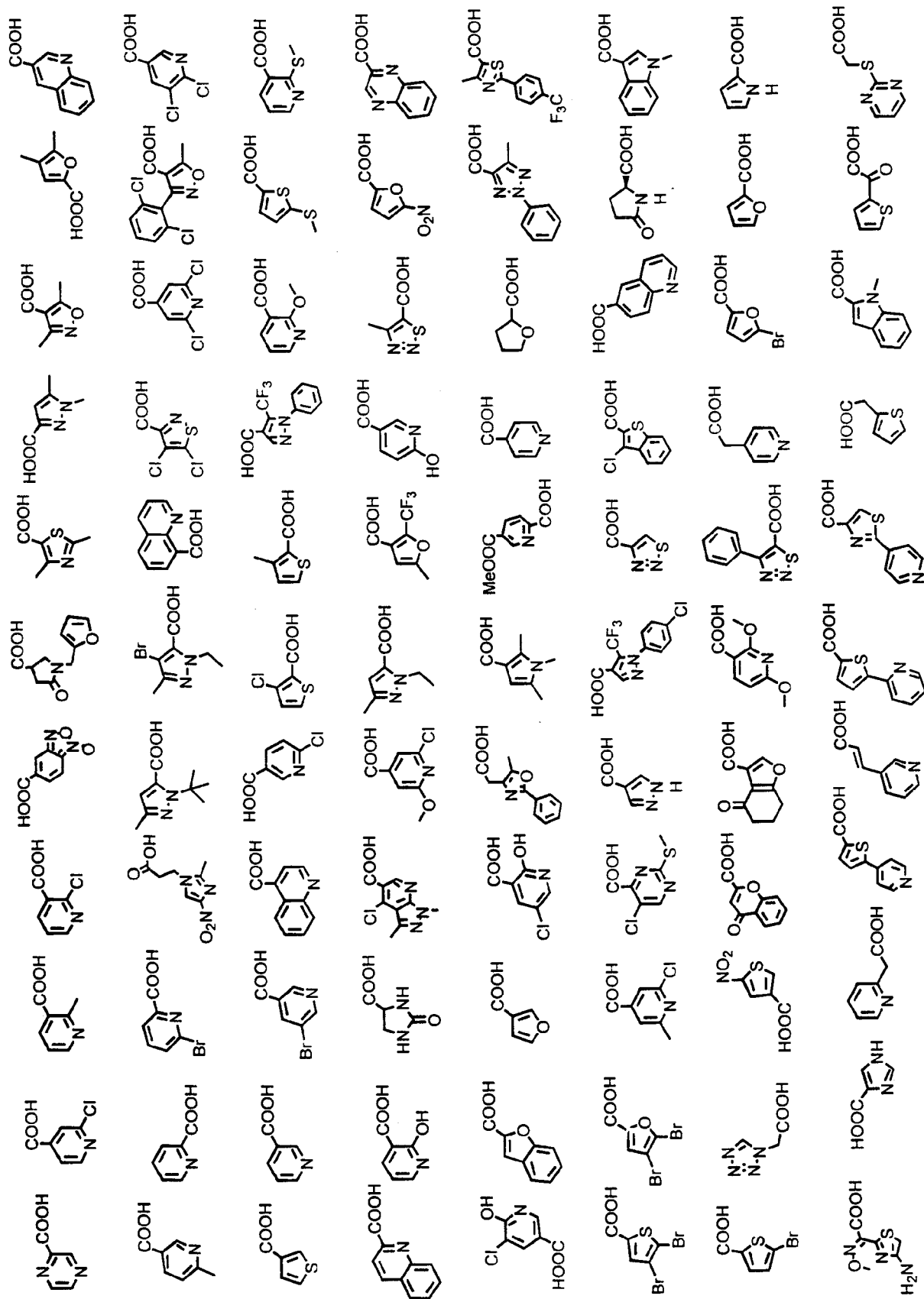


FIGURE 42

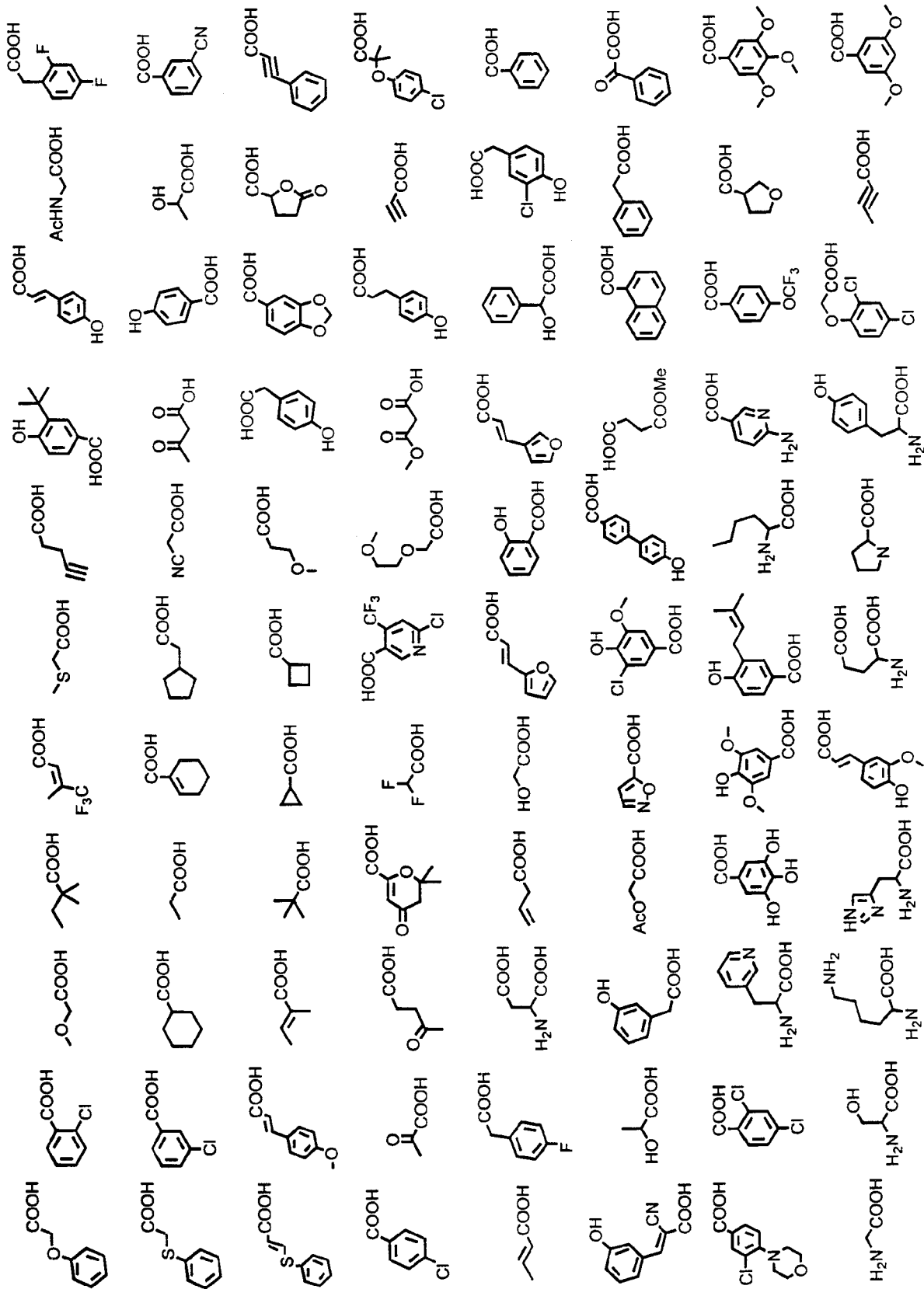


FIGURE 43

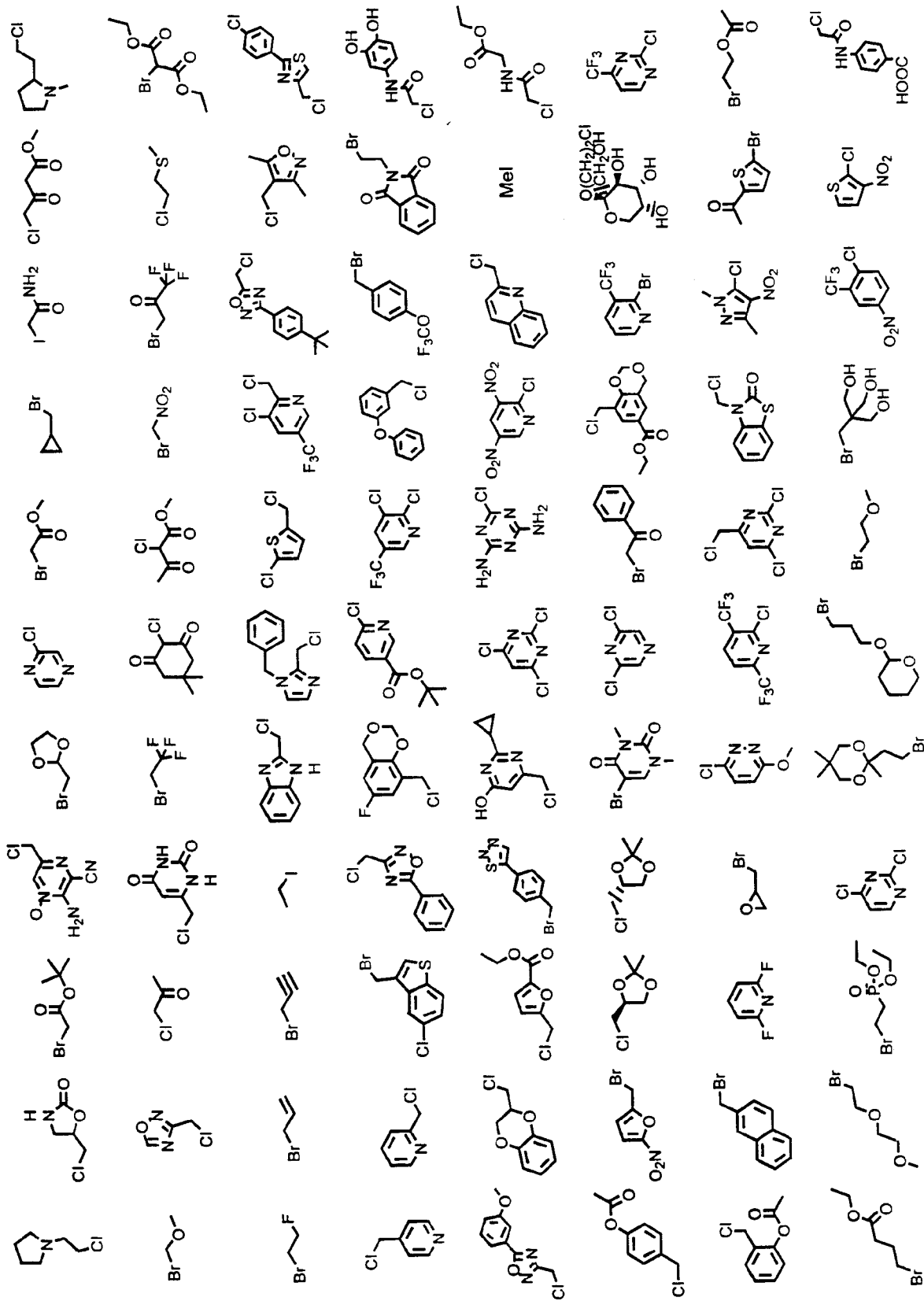


FIGURE 44

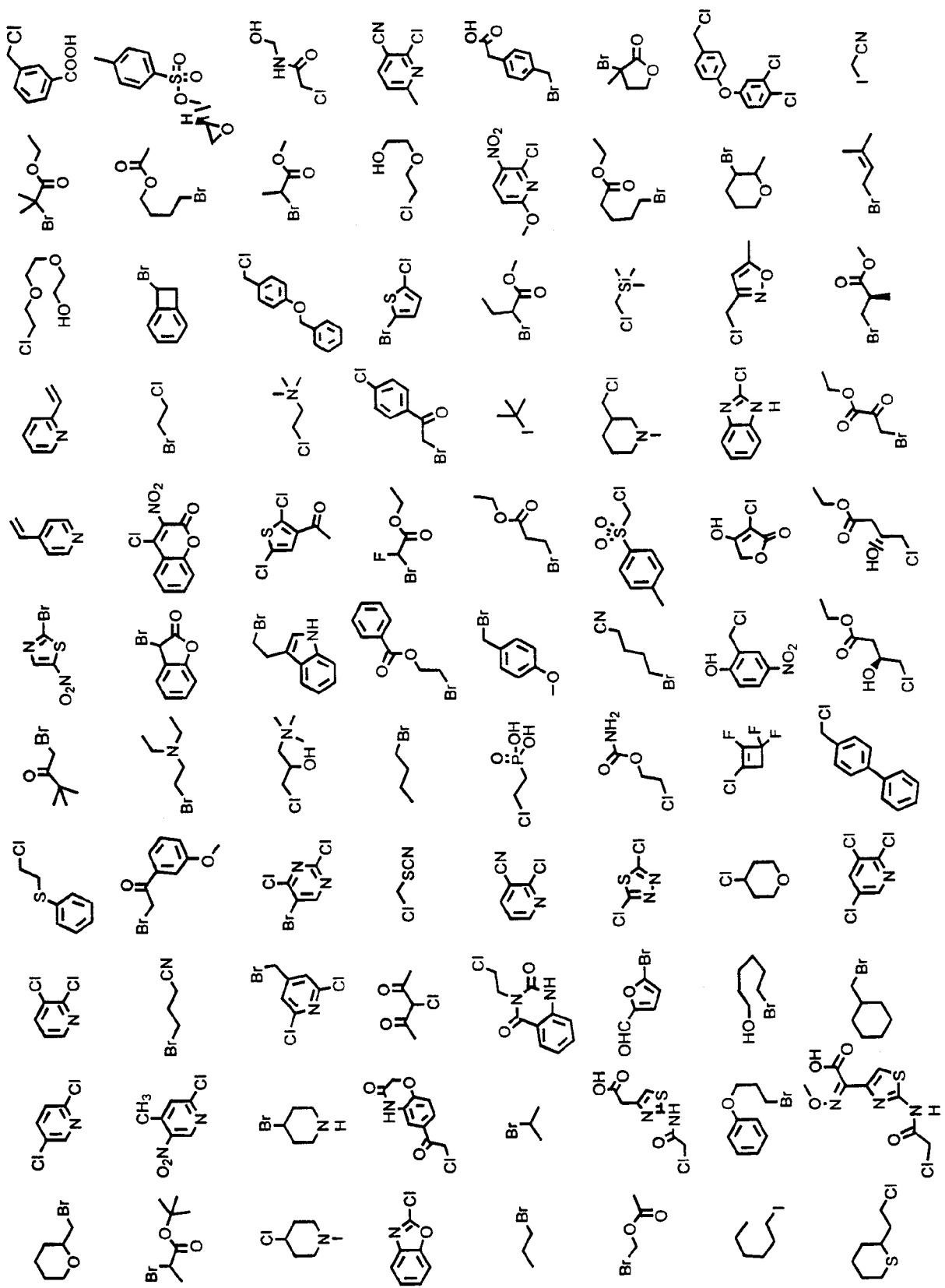


FIGURE 45

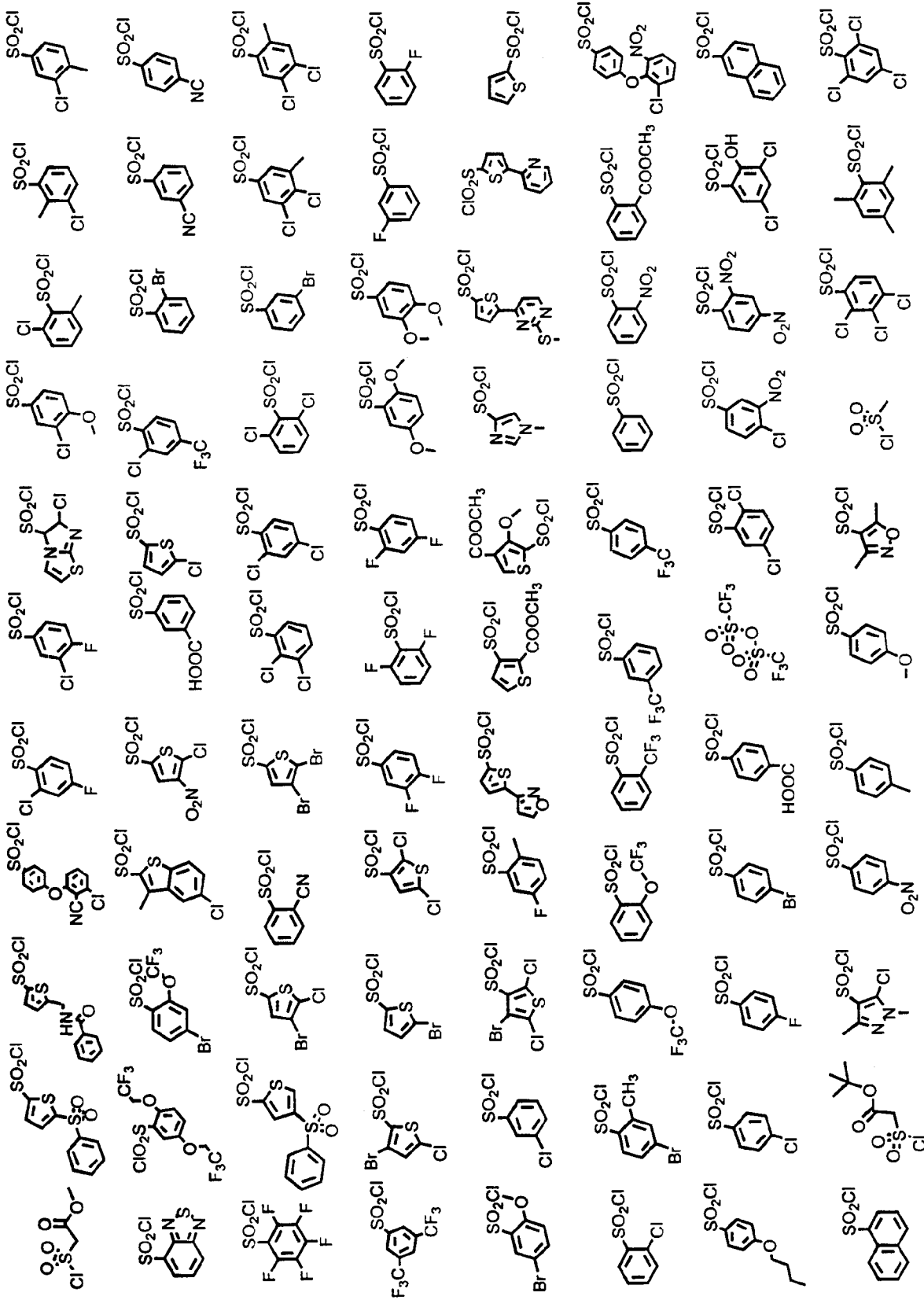


FIGURE 46

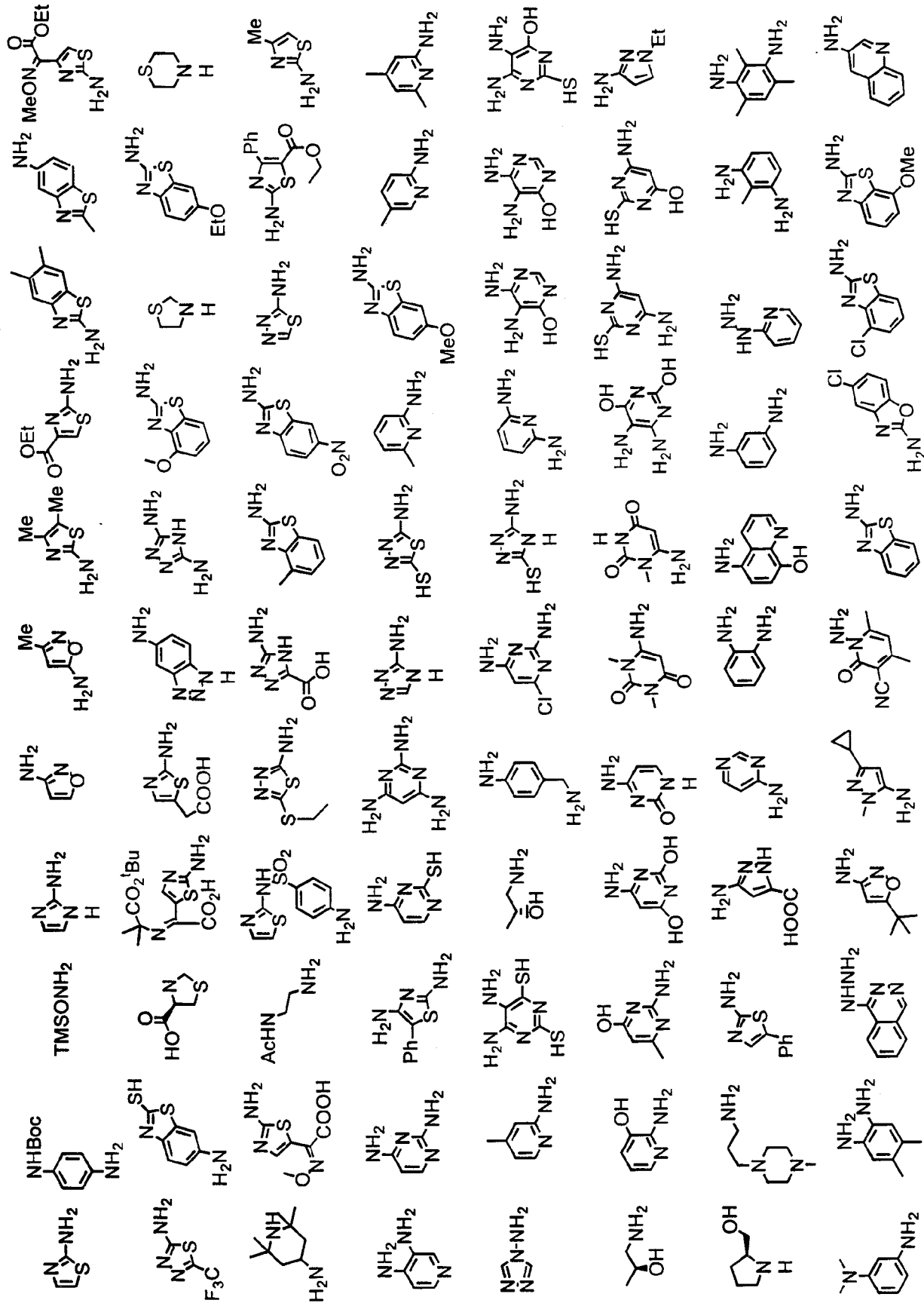
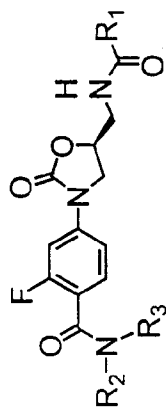
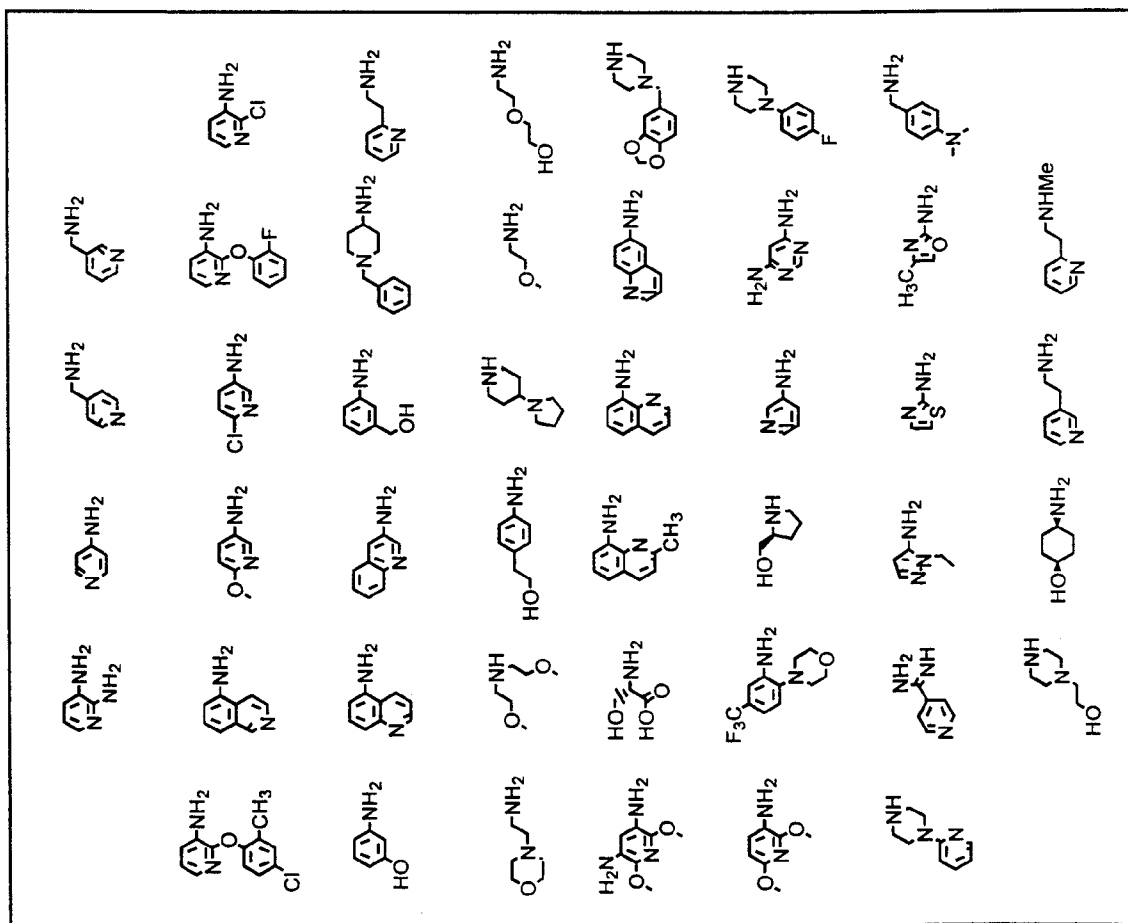


FIGURE 47

R₂R₃NH



1k

R₁COOH

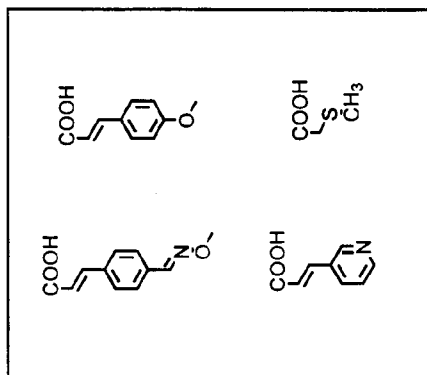


FIGURE 48

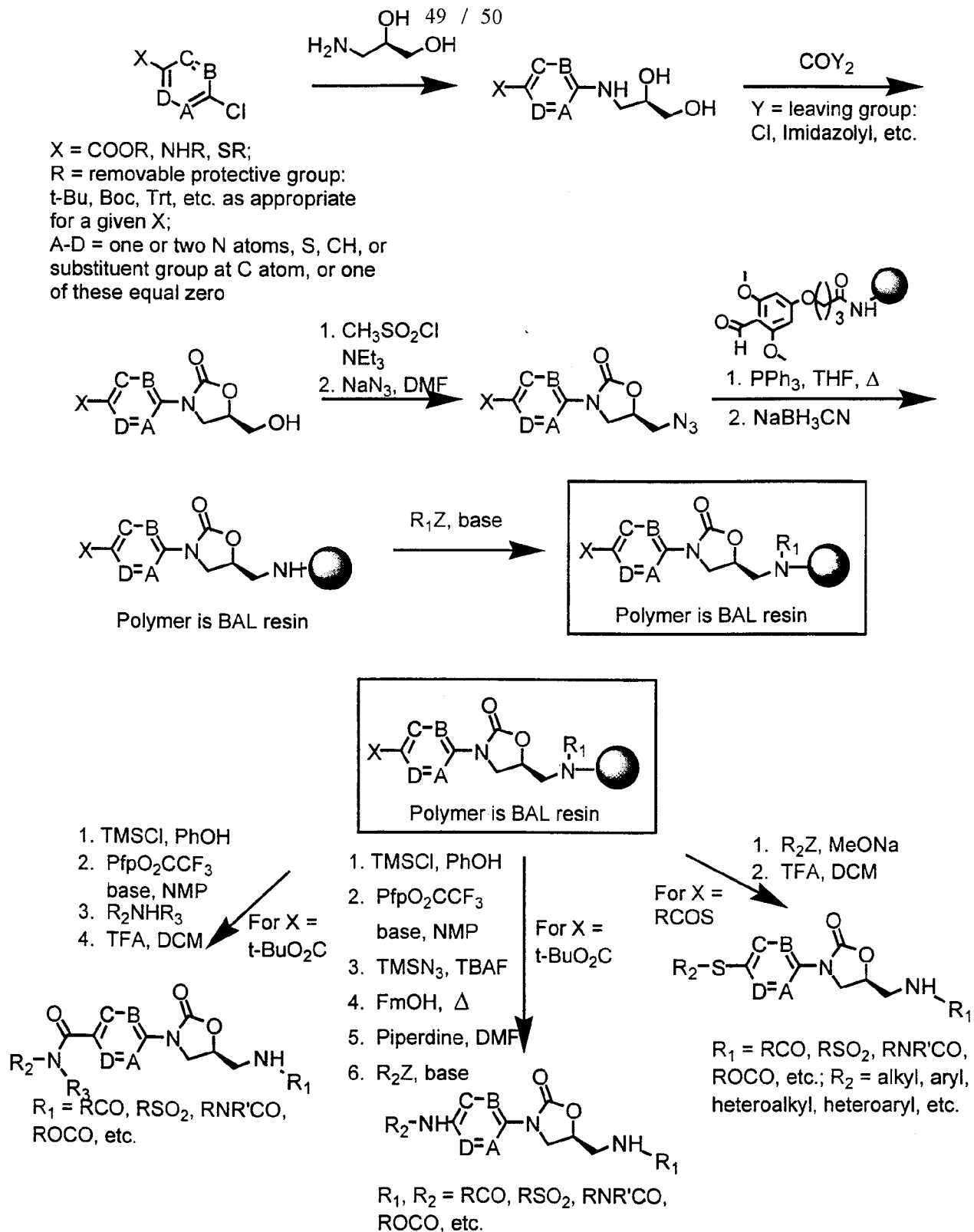
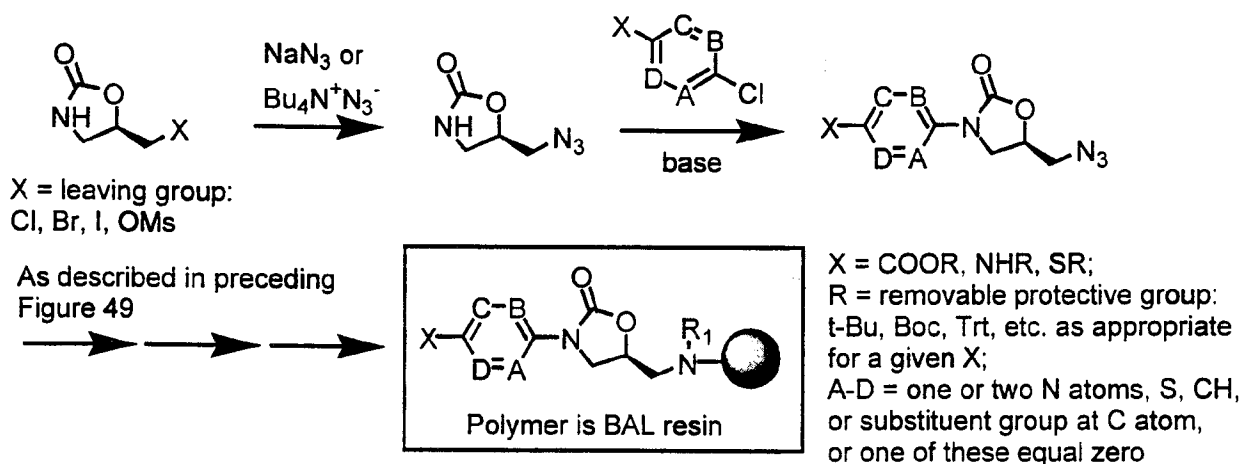


FIGURE 49

Synthesis from 5-(S)-azidomethyloxazolidinone



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

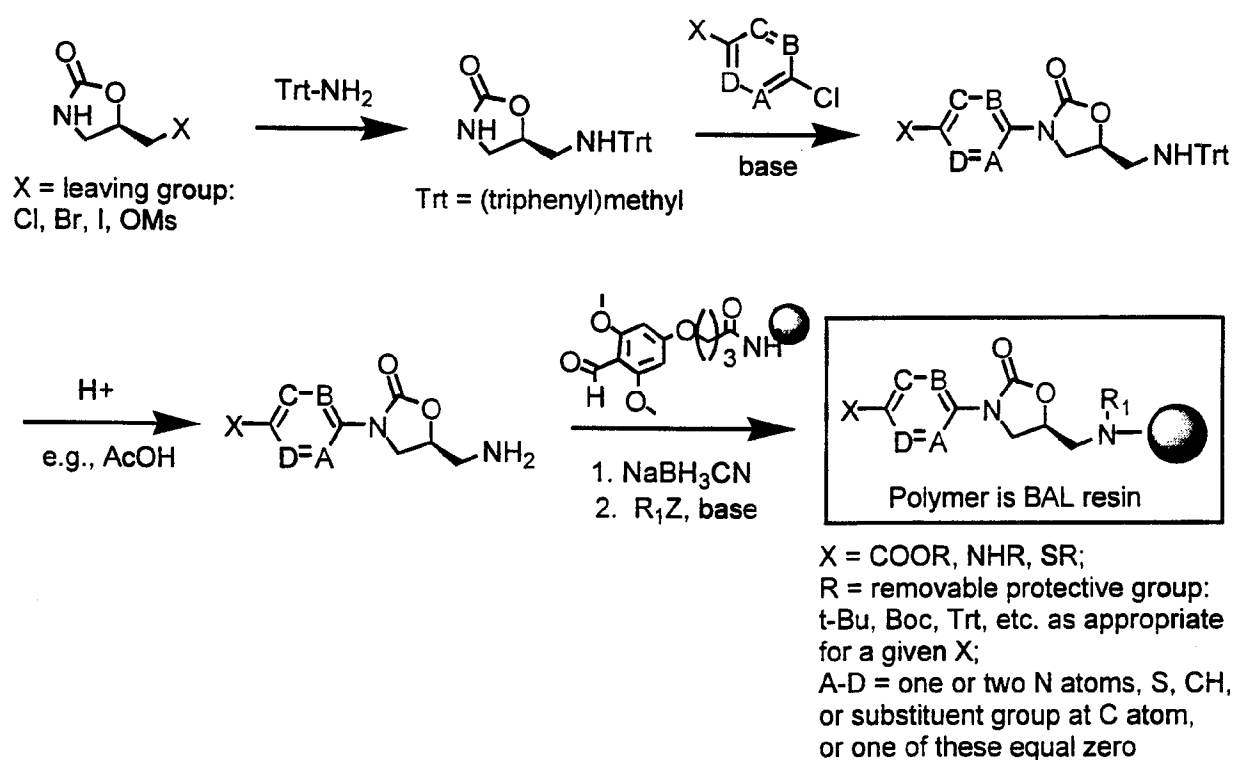


FIGURE 50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 99/01318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D263/20 C07D413/12 C07D417/12 C07F9/653 C07D417/04 C07D413/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D C07B A61K C07F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 30981 A (PHARMACIA & UPJOHN CO) 28 August 1997 see claims	7-9, 13-43, 60-82, 95
X	WO 97 21708 A (PHARMACIA & UPJOHN CO) 19 June 1997 see claims	7-9, 13-43, 60-82, 95
X	WO 98 01446 A (ZENECA LTD) 15 January 1998 see claims	7-9, 13-43, 60-82, 95
--- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
° Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center; font-weight: bold;">21 April 1999</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center; font-weight: bold;">03/05/1999</p>	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center; font-weight: bold;">Henry, J</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US 99/01318

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US 99/01318

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 99/01318

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 99/ 01318

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 95-100
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claims 95-100 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 99/01318

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 99/01318

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 99/01318

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 99/01318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0352781 A		PT 91315 A	08-02-1990
		US 5130316 A	14-07-1992
		US 5043443 A	27-08-1991
		US 5254577 A	19-10-1993

EP 0359418 A	21-03-1990	AT 112773 T	15-10-1994
		AU 617871 B	05-12-1991
		AU 4195789 A	02-04-1990
		CA 1335103 A	04-04-1995
		DE 68918792 D	17-11-1994
		DK 45591 A	13-03-1991
		EP 0434714 A	03-07-1991
		EP 0609905 A	10-08-1994
		HK 1002234 A	07-08-1998
		JP 2865211 B	08-03-1999
		JP 4500665 T	06-02-1992
		KR 138262 B	15-05-1998
		WO 9002744 A	22-03-1990
		US 5164510 A	17-11-1992
		US 5182403 A	26-01-1993
US 5225565 A	06-07-1993		

EP 0694543 A	31-01-1996	DE 4425612 A	04-04-1996
		AU 699940 B	17-12-1998
		AU 2498595 A	01-02-1996
		BG 99790 A	30-04-1996
		CA 2154025 A	21-01-1996
		CN 1119647 A	03-04-1996
		CZ 9501872 A	14-02-1996
		FI 953477 A	21-01-1996
		HR 950408 A	30-04-1997
		HU 75035 A	28-03-1997
		JP 8041056 A	13-02-1996
		NO 952865 A	22-01-1996
		NZ 272597 A	29-01-1997
		PL 309686 A	22-01-1996
		SG 33427 A	18-10-1996
		SK 91795 A	07-02-1996
		US 5627181 A	06-05-1997
		US 5843967 A	01-12-1998
ZA 9506018 A	13-03-1996		

EP 0693491 A	24-01-1996	DE 4425613 A	25-01-1996
		AU 695661 B	20-08-1998
		AU 2498895 A	01-02-1996
		BG 99791 A	30-04-1996
		CA 2154026 A	21-01-1996
		CN 1121919 A	08-05-1996
		CZ 9501873 A	14-02-1996
		FI 953476 A	21-01-1996
		HR 950391 A	30-06-1997
		HU 74003 A	28-10-1996
		JP 8053443 A	27-02-1996
		NO 952866 A	22-01-1996
		NZ 272596 A	24-03-1997
		PL 309685 A	22-01-1996
		SG 33428 A	18-10-1996
SK 91695 A	07-02-1996		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 99/01318

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



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

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 498/04, A61K 31/535, 31/44, 31/425, 31/54, 31/415, C07D 471/04, 513/04, 487/04, C07F 7/18, A61K 31/695 // (C07D 498/04, 265:00, 257:00) (C07D 498/04, 265:00)</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/40094</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. August 1999 (12.08.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00518</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 27. Januar 1999 (27.01.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 05 117.4 9. Februar 1998 (09.02.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RADDATZ, Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, D-51065 Köln (DE). BARTEL, Stephan [DE/DE]; Margarethenhöhe 7, D-51465 Bergisch Gladbach (DE). GUARNIERI, Walter [IT/DE]; Wiesenstrasse 3, D-53909 Zülpich (DE). ROSENRETER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, D-42349 Wuppertal (DE). RUPPELT, Martin [DE/DE]; Von-der-Goltz-Strasse 7, D-42329 Wuppertal (DE). WILD, Hanno [DE/DE]; Ausblick 128, D-42113 Wuppertal (DE). ENDERMANN, Rainer [DE/DE]; In den Birken 152 a, D-42113 Wuppertal (DE). KROLL, Hein-Peter [DE/DE]; Pahlkestrasse 96,</p>	<p>D-42115 Wuppertal (DE). HENNINGER, Kerstin [DE/DE]; Katernbergerstrasse 96, D-42115 Wuppertal (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: NEW OXAZOLIDINONES WITH AZOL-CONTAINING TRICYCLES</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE OXAZOLIDINONE MIT AZOLHALTIGEN TRICYCLEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to new oxazolidinones with azol-containing tricycles, to methods for producing the same as well as to the use thereof as drugs, in particular as anti-bacterial drugs.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

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

Neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen

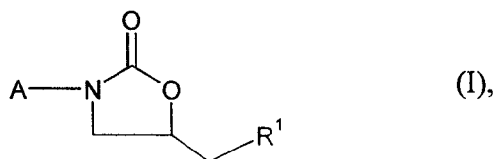
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen.
5 Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

Aus den Publikationen US-5 254 577, US-4 705 799, EP-311 090, EP-312 000 und C.H. Park et al., J. Med. Chem. 35, 1156 (1992) sind N-Aryloxazolidinone mit
10 antibakterieller Wirkung bekannt. Außerdem sind 3-(Stickstoff-substituierte)phenyl-5-beta-amidomethyloxazolidin-2-one aus der EP-609 905-A1 sowie Oxazolidinone mit 4-Azolyphenylresten aus WO 96/23 788 und WO 97/31917 bekannt.

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

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen
der allgemeinen Formel (I)

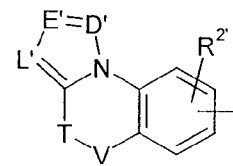
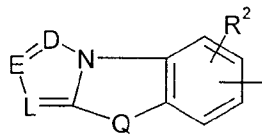
20



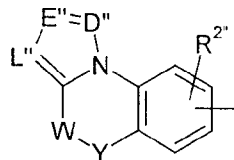
in welcher

A für Reste der Formeln

25



oder



steht,

worin

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

10 D , D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^3 bedeuten,

10

worin

15

R^3 Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-NR^4R^5$ bedeutet,

worin

20

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

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

worin

5 R⁶ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano oder Halogen be-
deutet, oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hy-
droxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit
bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder
10 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen
Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N
und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls
bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy,
Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Koh-
lenstoffatomen oder Trifluormethyl substituiert sind, oder
15

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

worin

20 R⁷ Wasserstoff, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffato-
men, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen
oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3
Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
25

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,
30

oder

R⁸ eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹² bedeutet,

5

worin

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,

10

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,

15

worin

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

20

M ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

25

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

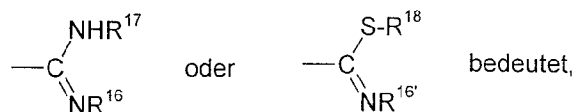
30

oder

R⁹ Wasserstoff bedeutet

und

5 R¹⁰ einen Rest der Formel



worin

10 R¹⁶ und R^{16'} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

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

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

worin

25 R¹⁹ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel -OR²⁰ substituiert ist,

worin

5 R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

oder

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

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

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

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

oder

25 R²³ Wasserstoff bedeutet

und

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

worin

R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben,

5

oder

R^{23} und R^{24} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel -NH enthalten kann,

10

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO_2 , SO, C=O oder $CR^{29}R^{30}$ bedeutet,

15

worin

R^{29} und R^{30} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Halogen bedeuten,

20

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

worin

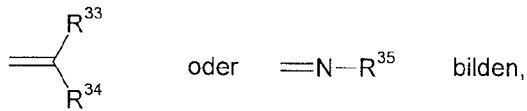
25

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,

30

oder

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



worin

5

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

10

oder

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

15

und

R^{35} Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

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

W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder

25

Reste der Formeln C=O, C=S, SO, SO₂, NR³⁶ oder CR³⁷R³⁸ bedeutet,

worin

- R³⁶ die oben angegebene Bedeutung von R³⁵ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
- 5 R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,
- oder
- 10 R³⁷ Wasserstoff bedeutet
- und
- 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,
- 30
- oder

R⁴⁰ Wasserstoff bedeutet

und

5 R⁴¹ Hydroxy, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alk-
oxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

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

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

15 worin

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

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

R⁴⁴ und R⁴⁵ Wasserstoff bedeuten,

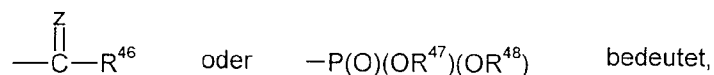
25 oder

R⁴⁴ Wasserstoff bedeutet,

und

30

R⁴⁵ einen Rest der Formel



worin

- 5 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,
- R⁴⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy oder Trifluormethyl bedeutet, oder
- 10 Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
- Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3
- 15 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,
- 20 oder
- R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyl-
oxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes
- 25 Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocyclus aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,
- oder
- 30

R⁴⁶ einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,

worin

5 R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

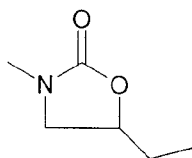
10

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

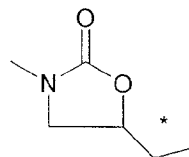
15 und deren Salze und N-Oxide.

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

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



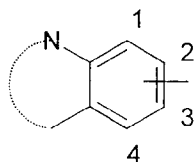
(A) (Racemat)



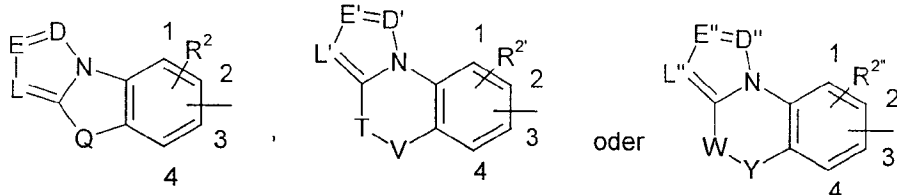
(B) (Enantiomer)

Das Enantiomer B weist bevorzugt die S-Konfiguration auf.

Im Rahmen der Erfindung kann das Oxazolidinongerüst über die im folgenden Schema mit 2 bis 3 bezifferten Positionen angebunden werden:



zum Beispiel



5

Besonders bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in der Position 3 angebunden.

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

15

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

20

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

5

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

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

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

20 Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert.Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

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

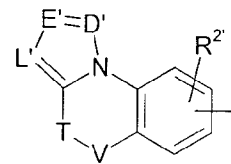
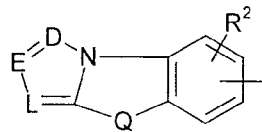
Ein 5- bis 6-gliedriger, gesättigter Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für einen Morpholinyl-, Piperidinyl- und Pyrrolidinylring. Bevorzugt ist ein Morpholinylring.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

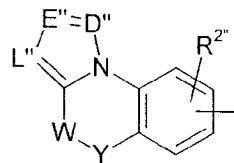
in welcher

A für Reste der Formeln

10



oder



steht,

worin

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

D , D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^3 bedeuten,

20

worin

- R³ Wasserstoff, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 E, E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR⁶ bedeuten,
- worin
- 10 R⁶ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor oder Chlor bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder
- 15 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet,
- oder
- 20 R⁶ Reste der Formeln O-R⁷, -CO-R⁸ oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,
- worin
- 25 R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
- 30 R⁸ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, oder

R⁸ eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹² bedeutet,

worin

5 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ bedeuten,

15 worin

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

20

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

worin

25

R¹⁹ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel -OR²⁰ substituiert ist,

30

worin

- 5
R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,
- oder
- 10
R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,
- worin
- 15
R²¹ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
- 20
R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,
- oder
- 25
R²³ und R²⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidinyl- oder Morpholinylring bilden,
- Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO₂, C=O oder CR²⁹R³⁰ bedeutet,
- 30
worin

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

5 T einen Rest der Formel CR³¹R³² bedeutet,

worin

10 R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

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

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

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

worin

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

30 R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

Y einen Rest der Formel C=O oder CR⁴⁰R⁴¹ bedeutet,

worin

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

oder

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

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

15 worin

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

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

R⁴⁴ und R⁴⁵ Wasserstoff bedeuten,

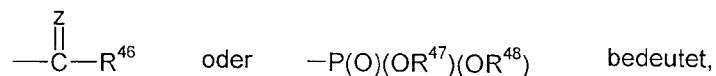
25 oder

R⁴⁴ Wasserstoff bedeutet,

und

30

R⁴⁵ einen Rest der Formel



worin

5 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

10 R⁴⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-
15 fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

20 R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzoyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder
25 Pyrimidyl substituiert ist,

oder

30 R⁴⁶ einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,

worin

5

R⁴⁹ und R⁵⁰ 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

R⁴⁷ und R⁴⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren Salze und N-Oxide.

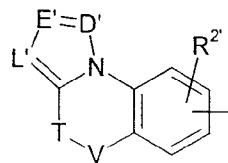
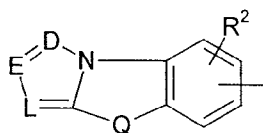
15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

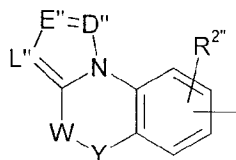
in welcher

A für Reste der Formeln

20



oder



steht,

worin

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

5

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

worin

10

R³ Wasserstoff, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

E, E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR⁶ bedeuten,

worin

20

R⁶ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet,

25

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

worin

30

R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet

5 R⁸ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, oder

R⁸ eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹² bedeutet,
worin

10 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ bedeuten,

20 worin

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

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

worin

30

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,

5

worin

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

10

oder

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

15

worin

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

20

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

25

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

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

30

worin

- R²⁹ und R³⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,
- 5 T einen Rest der Formel -CR³¹R³² bedeutet,
- worin
- 10 R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- oder
- 15 R³¹ und R³² gemeinsam Reste der Formeln =O oder =S bilden,
- V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO₂ bedeutet,
- 20 W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder Reste der Formel C=O, C=S, SO, SO₂, -NR³⁶ oder -CR³⁷R³⁸ bedeutet,
- worin
- 25 R³⁶ Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 30 R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

Y einen Rest der Formel $C=O$ oder $-CR^{40}R^{41}$ bedeutet,

worin

5 R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

10

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

R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^{42}$, $-O-SO_2-R^{43}$ oder $-NR^{44}R^{45}$ steht,

15

worin

R^{42} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R^{43} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R^{44} und R^{45} Wasserstoff bedeuten,

25

oder

R^{44} Wasserstoff bedeutet,

30

und

R⁴⁵ einen Rest der Formel



worin

5 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

und

10 R⁴⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit
bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder
Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder
Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor
oder Phenyl substituiert sind, oder

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,

20 oder

25 R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoff-
atomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyl-
oxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder
verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3
Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder
Pyrimidyl substituiert ist,

oder

30

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 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

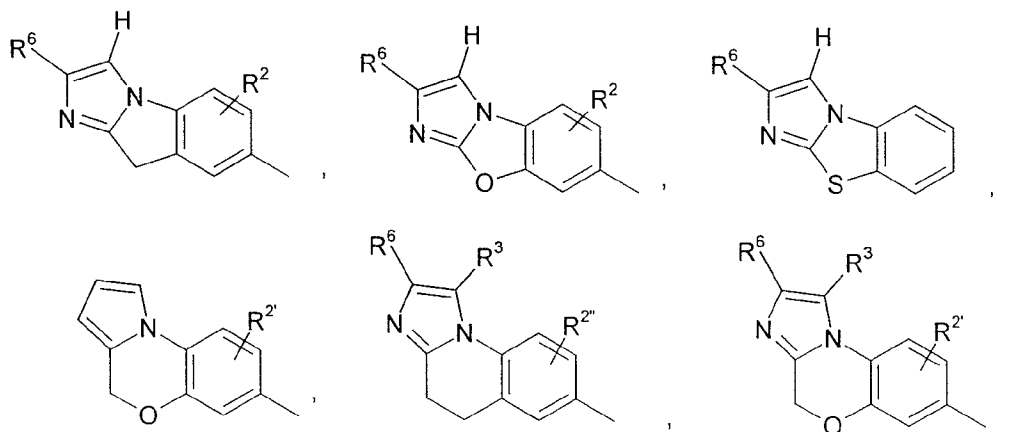
10

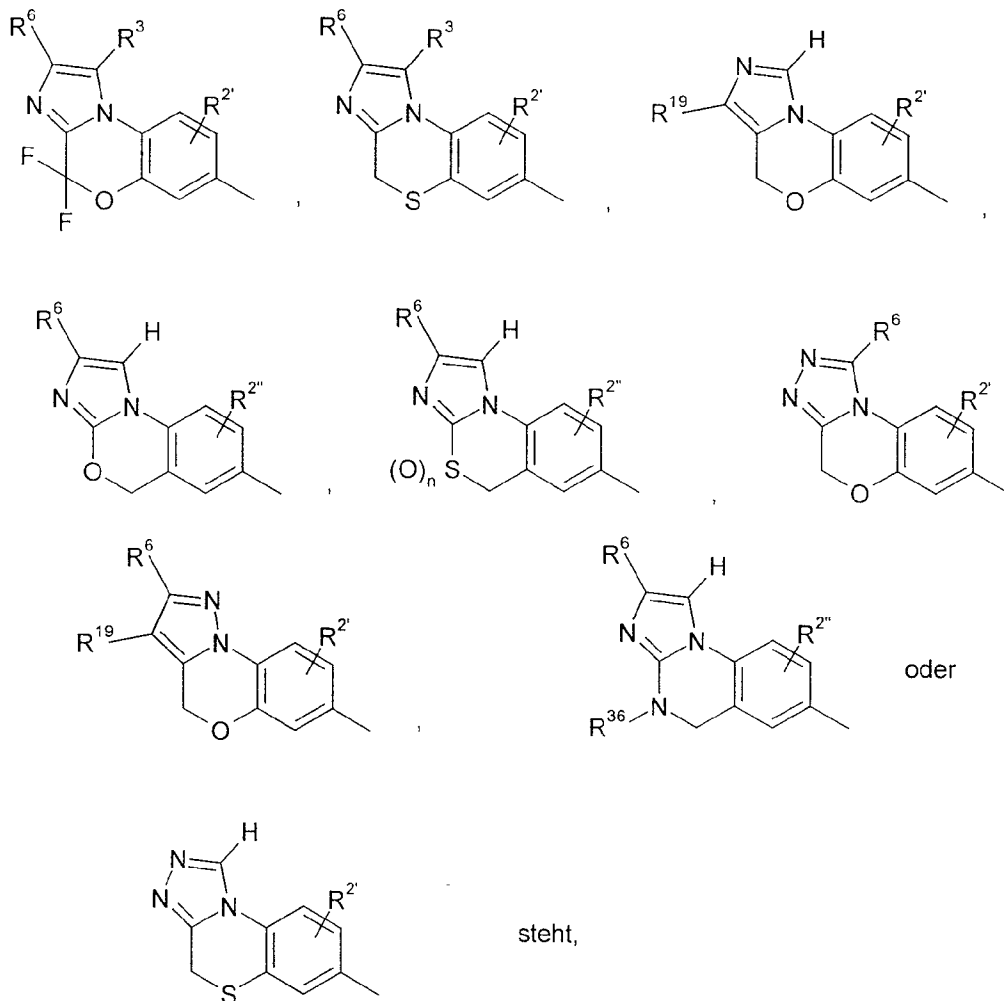
und deren Salze und N-Oxide.

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

15 in welcher

A für Reste der Formeln





worin

5

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

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

10

R³ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder für Methyl stehen,

R⁶ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy-carbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

5 R³⁶ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

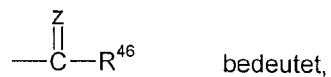
und

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

10

worin

R⁴⁵ einen Rest der Formel



15

worin

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

20

und

R⁴⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder
25 einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,

worin

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

5 und deren Salze.

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

10 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

15

A die oben angegebene Bedeutung hat,

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

20



in welcher

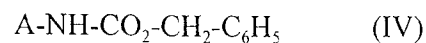
A die oben angegebene Bedeutung hat,

25

überführt,

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

30



in welcher

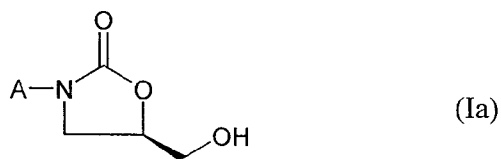
A die oben angegebene Bedeutung hat,

5

herstellt,

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

10



in welcher

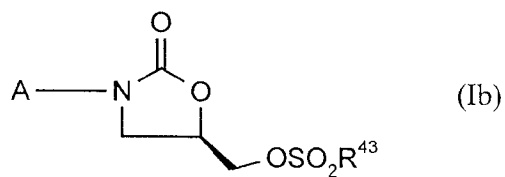
A die oben angegebene Bedeutung hat,

15

herstellt,

und/oder

20 [B] durch Umsetzung mit (C₁-C₆)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



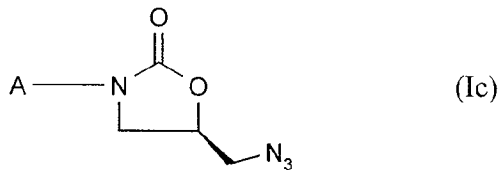
25

in welcher

A und R⁴³ die oben angegebene Bedeutung haben,

5 überführt,

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



10

in welcher

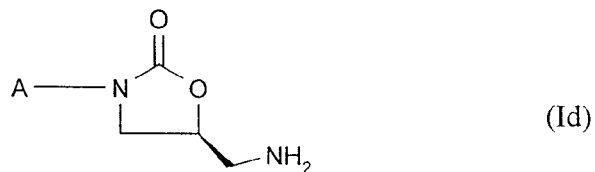
A die oben angegebene Bedeutung hat,

15

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)

20



in welcher

25

A die oben angegebene Bedeutung hat,

überführt,

5

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



10

in welcher

R^{46} die oben angegebene Bedeutung hat

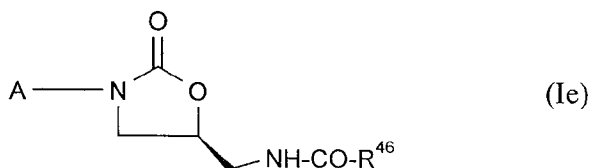
15

und

Y für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest $-OCOR^{48}$ steht,

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

20



in welcher

25

A und R^{46} die oben angegebene Bedeutung haben,

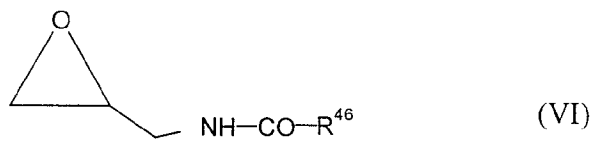
herstellt,

oder

[C] im Fall $R^1 = -NH-CO-R^{46}$

5

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



10 in welcher

R^{46} die oben angegebene Bedeutung hat,

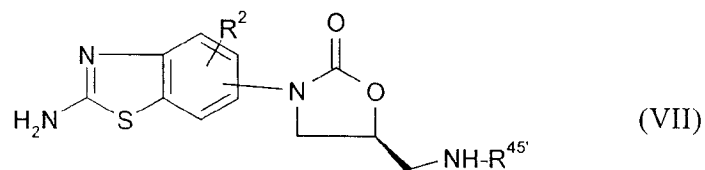
15 in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit eines Hilfsmittels zu enantiomerenreinen oder racemischen, substituierten Hydroxy-Amiden umgesetzt, die mit Carbonyl-diimidazol in inerten Lösemitteln zu enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) cyclisiert werden,

oder

20

[D] im Fall der Imidazobenzthiazole

Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



25

in welcher

R² die oben angegebene Bedeutung hat,

und

5 R^{45'} die oben angegebene Bedeutung von R⁴⁵ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, vorzugsweise für Acetyl steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

R³ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

15 und

R⁵¹ für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

in Alkoholen, vorzugsweise Ethanol, unter Rückfluß umgesetzt,

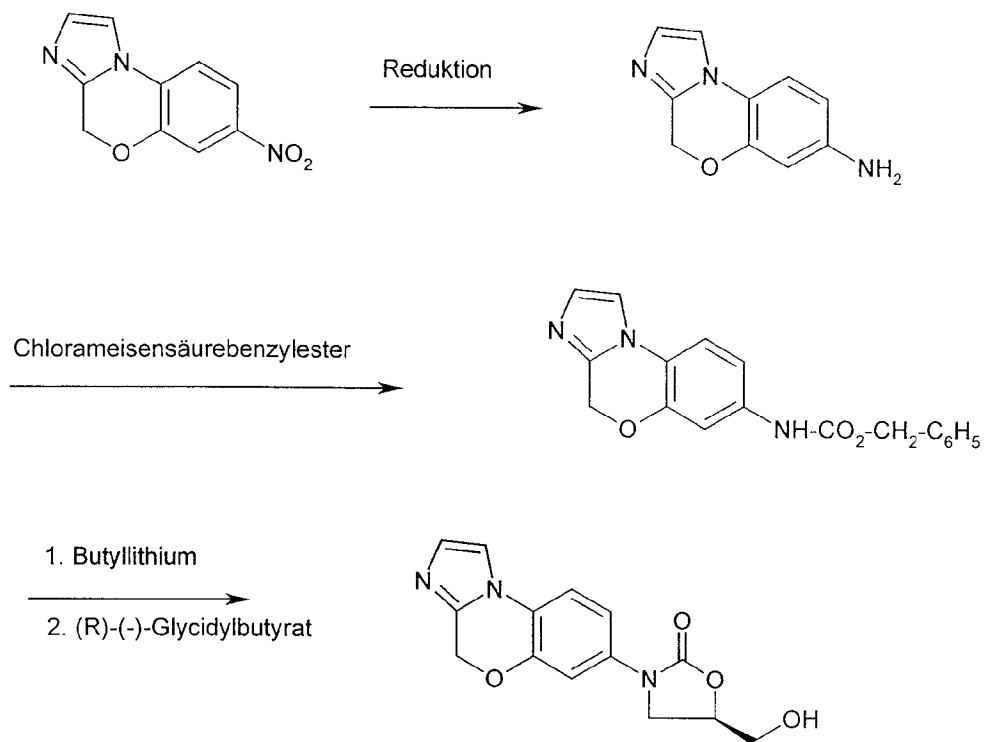
20

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

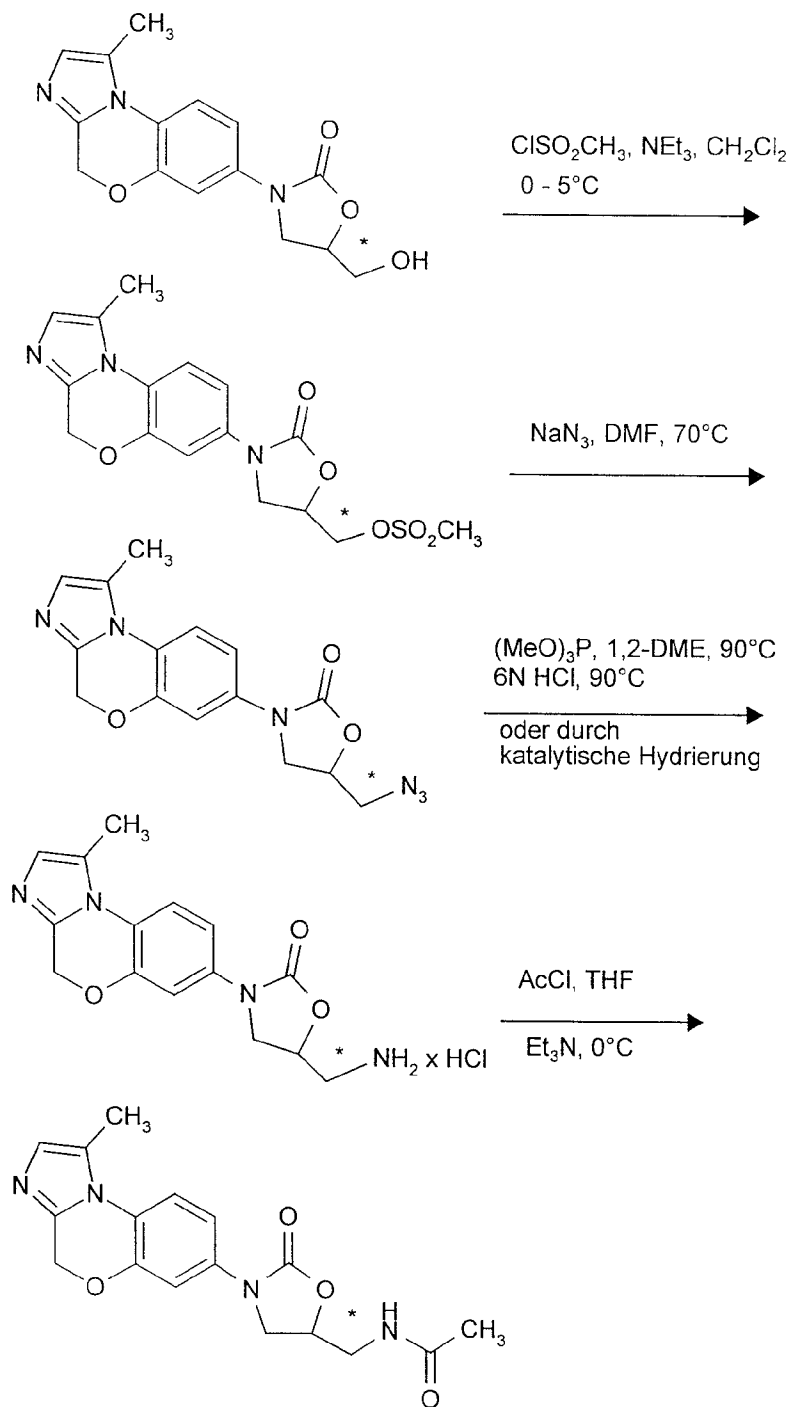
und gegebenenfalls eine Alkylierung nach üblichen Methoden durchführt.

25 Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

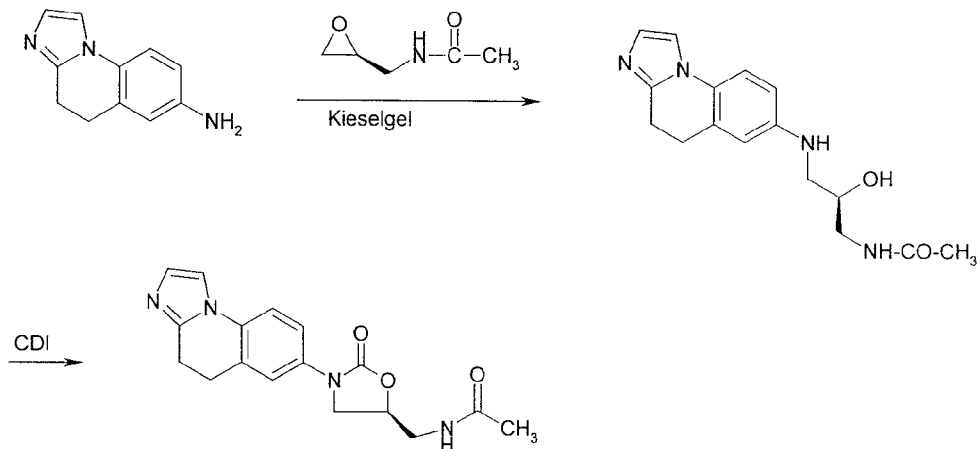
[A]



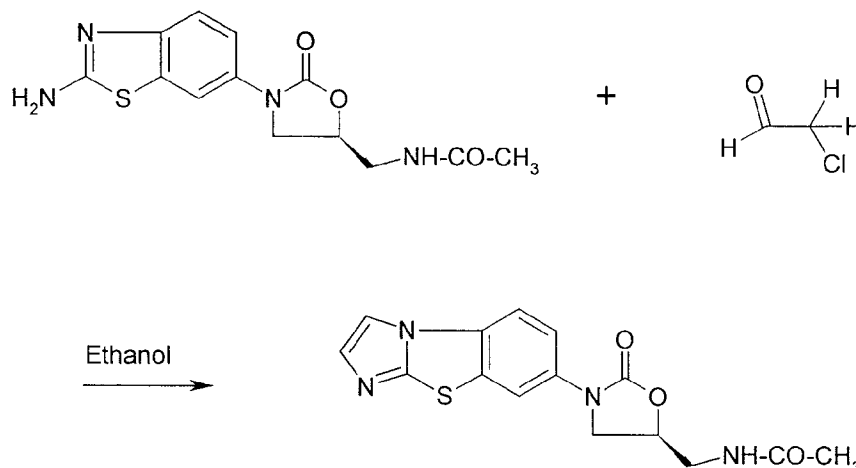
[B]



[C]



[D]



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

10

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter
 den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie
 Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder Ether wie Diethylether, Dioxan,

Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist Methanol.

5

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

10

Als Basen eignen sich im allgemeinen Natriumhydrogencarbonat, Natrium-methanolat, Hydrazinhydrat, Kaliumcarbonat oder Caesiumcarbonat. Bevorzugt ist Natriumhydrogencarbonat.

15

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

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

20

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

25

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

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

30

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

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

5

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

10
15

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

20
25

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

30

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

- 5 Als Hilfsmittel zur Umsetzung mit dem Epoxid eignen sich schwach saure Katalysatoren, z.B. Kieselgel oder Reaktionsführung unter Druck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich Carbodiimide wie beispielsweise Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanphosphorsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Benzotriazolyl-oxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexyfluorophosphat oder Phosphonsäuredi-phenylesteramid oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von
10 Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder Dicyclohexylcarbodiimid und N-Hydroxysuccinimid. Bevorzugt ist Carbonyldiimidazol (CDI).
15

Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+50^{\circ}\text{C}$,
20 vorzugsweise bei Raumtemperatur, gearbeitet. Beim Ringschluß mit CDI liegt die Reaktionstemperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Tetrahydrofurans.

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

Als Lösemittel für das Verfahren [D] eignen sich Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol. Bevorzugt ist Ethanol.

30

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

Die Oxidationen erfolgen im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Methylenchlorid mit Oxidationsmitteln wie beispielsweise
5 Metachlorperbenzoesäure, Wasserstoffperoxid oder Peressigsäure, vorzugsweise mit Magnesiummonoperoxyphthalinsalz in einem Temperaturbereich von 0°C bis 80°C , bevorzugt von 0°C bis 40°C .

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

Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis $+100^{\circ}\text{C}$, bei Normaldruck durchgeführt.

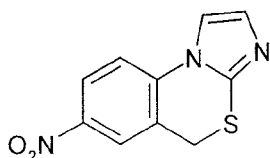
25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind größtenteils bekannt oder als Species neu und können dann im Fall der 4H-Pyrrolo[1,2][1,4]-benzoxazine in Analogie zu bekannten Publikationen M. Kato, Chem. Pharm. Bull. Jpn. 43, 1995, 1358-63, im Fall der substituierten oder unsubstituierten 4H-1,2,4-Triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazinen zu den Publikationen L. Garanti, J. Het. Chem. 13, 1976, 1339-
30 41; B.P. Medaer, Tetrahedron 52, 1996, 8813-26; B.P. Medaer, Tetrahedron 35, 1994, 9767-9776 und im Fall der 4H-Pyrazolo[5,1-c][1,4]benzoxazinen W.-D.

Rudorf, J. Prakt. Chem. 329, 1987, 55-61 und 348; im Fall der 4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazine in Analogie zu H. Bartsch, J. Het. Chem. 26, 1989, 205-7 hergestellt werden.

- 5 Im Fall der 4,5-Dihydro-imidazo[1,2-a]-chinaline werden zunächst die entsprechenden Nitro-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-one durch Umsetzung mit Schwefelsäure und Kaliumnitrat bei -15°C in die 2-(2-Dimethoxyethylamino)-nitro-3,4-dihydro-
10 chinoline umgesetzt, in einem zweiten Schritt in Analogie zu der Publikation T. Jen, J. Med. Chem. 16, 1973, 633-7 mit Triethyloxonium-tetrafluorborat in Dichlormethan und Aminoacetaldehyd-dimethylacetat und abschließend mit Salzsäure ver-
setzt.

Außerdem können die Verbindungen hergestellt werden in Analogie zu Reaktionen ,
die beschrieben sind in Comprehensive Heterocyclic Chemistry (A.R. Katritzky)
15 Vol. 3, Seiten 995 - 1037 und Vol. 5, Seiten 305-345, 631-639, 660-668, 882-890.
Desweiteren sei auf folgende Handbuchserien verwiesen: The Chemistry of Hetero-
cyclic Compounds (A. Weissberger), Progress in Heterocyclic Chemistry (G.W.
Gribble) und Advances in Heterocyclic Chemistry (A.R. Katritzky).

- 20 Die Verbindung der Formel (IIa)



(IIa)

ist neu und kann hergestellt werden,

25

indem man zunächst durch Umsetzung von 2-Amino-5-nitrobenzylalkohol und Thio-
harnstoff mit HBr unter Rückfluß und anschließender Alkalisches-Stellung 2-Amino-6-

nitro-4H-benz-1,3-thiazin herstellt, und abschließend durch Erhitzen mit Chloracetaldehydlösung das Imidazol aufbaut.

5 Der erste Schritt der Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 80 bis 110°C, vorzugsweise bei 100°C.

Die Umsetzung mit der Aldehydlösung erfolgt in einem Temperaturbereich von 60°C bis 90°C, vorzugsweise bei 80°C.

10 Die Umsetzung mit Chloracetaldehydlösung erfolgt in Dimethylformamid oder Ethanol in einem Temperaturbereich von 30°C bis 100°C, vorzugsweise bei 70°C.

Alle Reaktionsschritte werden bei Normaldruck durchgeführt.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind größtenteils neu und können wie unter [A] beschrieben durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindungen der allgemeinen Formel (II) hergestellt werden.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind neu und können dann beispielsweise wie oben unter [A] beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind teilweise bekannt oder als Species neu und können beispielsweise wie oben beschrieben und in Analogie zu den Vorschriften der Publikation EP 738726 hergestellt werden.

25

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

30 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VI) und (VIII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

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

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

10

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

MHK-Werte (mg/ml):

Bsp.-Nr.	S. aureus 133	M. smegmatis DSM 43465
1	4	1
2	32	4
3	1	1
4	8	8
5	0,5	0,5
6	<0,5	<0,5
7	0,5	0,5
8	<0,5	0,5
9	1	1
10	4	>32
11	8	4
12	2	2
13	8	16
14	4	16
15	4	16
16	<0,5	2
17	32	32
18	0,5	0,5
19	<0,5	<0,5
20	8	8
21	0,5	0,5
23	4	8

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (Ia), (Ib), (Ic),
5 (Id) und (Ie) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum, spe-
ziell gegen gram-positive Keime und einige spezielle gram-negative Bakterien sowie

Mycobakterien, Corynebakterien, Haemophilus Influenzae, Mycoplasmen und anaerobe Keime auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

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

10

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

15

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

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

25

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

30

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

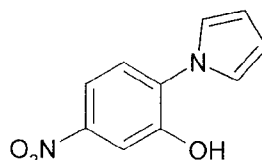
Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung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

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

Ausgangsverbindungen

Beispiel I

5 2-(Pyrrol-1-yl)-5-nitrophenol



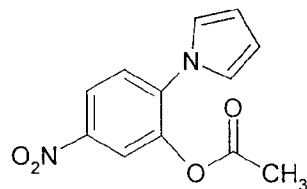
Analog M. Kato, Chem. Pharm. Bull. 43, 1995, 1358-63 werden 5 g (32,4 mmol) 2-Amino-5-nitrophenol und 5,36 g (40,55 mmol) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran in 50 ml Eisessig gelöst und unter Argonatmosphäre 2 h auf 60°C erwärmt. Anschließend wird die Essigsäure i.V. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser ausgerührt und der Rest säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Toluol/Essigester = 9/1); $R_f = 0,55$.

10 fbl. Kristalle, Fp.: 105°C

15 Ausbeute: 2,8 g (42,3 % d.Th.)

Beispiel II

1-Acetoxy-2-(pyrrol-1-yl)-5-nitrobenzol



20

1,3 g (6,37 mmol) der obigen Verbindung aus Beispiel I werden analog M. Kato, Chem. Pharm. Bull. 43, 1995, 1358-63 in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 1,33 ml (1,3 g = 16,434 mmol) Pyridin versetzt, auf 0°C abgekühlt, tropfenweise mit 1,2 ml (1,3 g = 12,734 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt und über Nacht gerührt, wo-

25

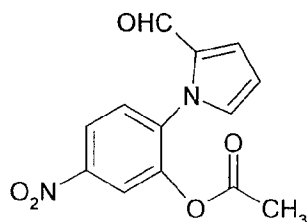
bei die Temperatur auf RT ansteigt. Man dampft i.V. die Lösemittel ab, rührt mit wenig Wasser aus und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan); $R_f = 0,7$.

fbl. Kristalle, Fp.: 104°C

5 Ausbeute: 1 g (63,8 % d.Th.)

Beispiel III

10 1-Acetoxy-2-(2-formyl-pyrrol-1-yl)-5-nitrobenzol



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift von M. Kato, Chem. Pharm. Bull. 43, 1995, 1358-63 hergestellt.

15

In einem mit Eisbad gekühlten Kolben mit 0,18 ml (0,17 g = 2,32 mmol) DMF tropft man unter Argonatmosphäre 0,22 ml (0,36 g = 2,32 mmol) Phosphoroxchlorid. Nach 10 min Rühren im Eisbad und 15 min bei RT kühlt man erneut auf 0°C und läßt langsam 0,44 g (1,79 mmol) der Verbindung aus Beispiel II in 7 ml abs. Dichlorethan zutropfen. Man rührt anschließend 20 min bei RT und erhitzt 1 h auf 70°C. Nach Zusatz von 1,32 g (16,1 mmol) Natriumacetat in 10 ml Wasser erhitzt man 20 min auf 60°C und extrahiert nach dem Abkühlen mit Dichlormethan. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Dichlormethan/Essigester = 100/1); $R_f =$

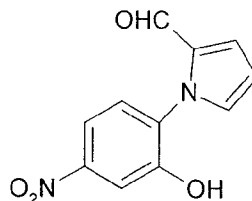
20

25 0,4.

gelbes Öl; Ausbeute: 64 mg (13,1 % d. Th.).

Beispiel IV

2-(2-Formyl-pyrrol-1-yl)-5-nitrophenol



5

30 mg (0,11 mmol) der Verbindung aus Beispiel III werden in 0,38 ml Ethanol und 0,3 ml THF gelöst, mit 0,02 ml einer 28 %-igen Natriummethylat-Lösung in Methanol versetzt und 30 min bei RT gerührt. Man neutralisiert mit Eisessig/Wasser (1:1), dampft i. V. alles zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 100/2).

10

gelbe Kristalle, Fp: 147 °C

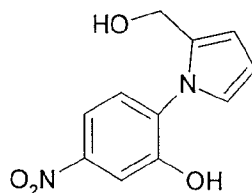
 R_f (Dichlormethan/Essigester = 100/1) = 0,1

Ausbeute 19 mg (74,8 % d. Th.)

15

Beispiel V

2-(2-Hydroxymethyl-pyrrol-1-yl)-5-nitrophenol



20

0,7 g (3,015 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV werden in 7,5 ml Ethanol und 7,5 ml THF gelöst, im Eisbad gekühlt und unter Rühren innerhalb einer Stunde in mehreren Portionen mit 0,21 g (6,03 mmol) Natriumborant versetzt. Man läßt über

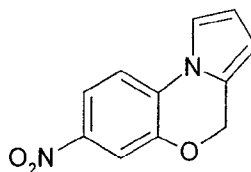
Nacht bei RT nachrühren, dampft vorsichtig i. V. auf ein kleines Volumen ein und rührt mit wenig Wasser aus. Man säuert vorsichtig mit Oxalsäure/Wasser an, und aus der zunächst klaren Lösung fallen nach und nach gelbe Kristalle aus; Fp: 114 °C.

R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,1

5 Ausbeute: 0,5 g (70,8 % d. Th.)

Beispiel VI

7-Nitro-4H-pyrrolo[2.1-c][1,4]-benzoxazin



10

60 mg (0,256 mmol) der Verbindung aus IV werden unter Argonatmosphäre in 1 ml THF gelöst, mit 90 mg (0,36 mmol) Triphenylphosphan versetzt, im Eisbad gekühlt und mit 60 mg (0,36 mmol) Azodicarbonsäurediethylester versetzt. Man rührt 14 h, wobei die Temperatur auf RT ansteigt. Nach Zugabe von 2 ml Wasser extrahiert man mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, engt i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5). Die Titelsubstanz läuft vorne, Triphenylphosphanoxid mit einem R_f -Wert von 0,5. Der Vorlauf wird i.V. eingedampft und erneut säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Cyclohexan = 3/2); R_f = 0,5.

15

20

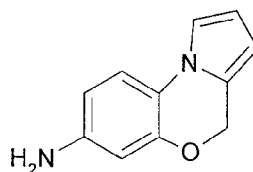
Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 4 mg (7,2 % d. Th.)

25

Beispiel VII

7-Amino-4H-pyrrolo[2.1-c][1,4]-benzoxazin

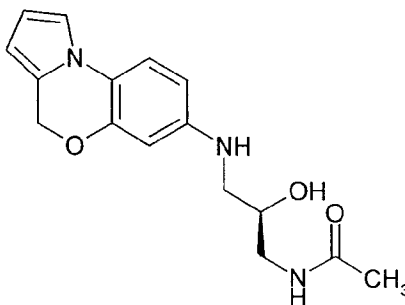


30 mg (0,116 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI werden in 15 ml THF/Methanol (1:1) gelöst, mit 30 mg Palladium-Katalysator auf Kohle (5 %-ig) versetzt und 3 h bei 2,5 atm Wasserstoffdruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen i. V. erhält man ein dunkles Öl.

Ausbeute: 20 mg (77,4 % d. Th.) roh

Beispiel VIII

10 N-(R)-2-Hydroxy-3-{4H-pyrrolo[2.1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



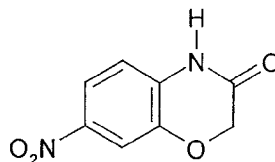
15 20 mg (0,017 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII und 10 mg (0,129 mmol) (S)-Acetyl-aminomethyl-oxiran werden in 10 ml Chloroform gelöst, mit 60 mg (1,07 mmol) Kiesselgel versetzt und i.V. zur Trockne eingedampft. Das so beschichtete Kiesselgel läßt man unter Argonatmosphäre 48 h stehen, eluiert mit Dichlormethan und Methanol, dampft i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kiesselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7); $R_f = 0,4$.

fbf. Schaum

Ausbeute: 12 mg (37,1 % d. Th.)

Beispiel IX

7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on



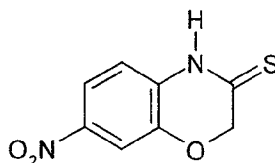
5

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift von D.R. Shridhar et al., OPPI, 14(3), 1982, 195-7 aus 1 Äquivalent 2-Amino-5-nitrophenol, 1,15 Äquivalenten Chloracetylchlorid und 2,3 Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat in einem 1:1-Gemisch von Isobutylmethylketon und Wasser bei Rückflußtemperatur (3 h). Der Ringschluß erfolgt durch Zugabe von 1 Äquivalent Triethylamin über 2 h unter Rückfluß. fbl. Kristalle, Fp.: 232°C (Zers.)

Ausbeute: ca. 80 % d.Th.

15 **Beispiel X**

7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-thion



20 Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift von H. Bartsch et al., Monatsheft für Chemie, 119, 1988, 1439-44. Dabei werden 6,15 g (31,68 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX und 6,406 g (15,84 mmol) Lawesson's Reagenz in 160 ml abs. THF gerührt. Aus dem anfangs heterogenen Gemisch entsteht nach 2 h Rühren bei RT eine klare, gelbe Lösung. Man läßt über Nacht rühren, versetzt mit einer Spatelspitze

25 Lawesson's Reagenz und rührt erneut über Nacht. Man fällt das Thion, indem man die Lösung unter Rühren in einen großen Überschuß Wasser einfließen läßt. Der

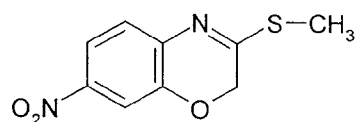
Niederschlag wird abfiltriert (Gestank) und luftgetrocknet, das Filtrat ausgiebig mit einem Überschuß an Chlorlauge behandelt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit dem Gemisch Dichlormethan/Essigester = 100/5.

- 5 R_f (Dichlormethan/Essigester = 100/5) = 0,65
gelbe Kristalle, Fp. 221°C (Zers.)
Ausbeute: 5,5 g (82,7 % d.Th.)

Beispiel XI

10

3-Methylsulfanyl-7-nitro-2H-benzo-1,4-oxazin

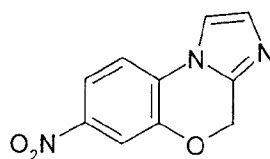


- 15 In Analogie zur Vorschrift von M. Mazharuddin et al., Tetrahedron 25, 1969, 517-525 werden 125 mg (0,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel X in 5 ml Aceton gelöst, mit 106 mg (0,75 mmol) Methyljodid und 138 mg (1 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wäscht man mit wenig Wasser und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel:
20 Dichlormethan); R_f (Dichlormethan) = 0,9.
gelbe Kristalle, Fp.: 153°C
Ausbeute: 77 mg (57,8 % d.Th.)

Beispiel XII

25

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



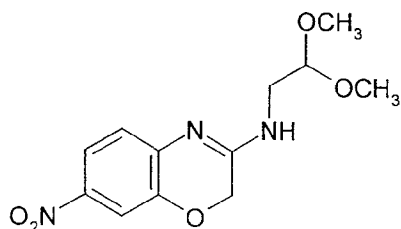
In Analogie zur Vorschrift von H. Bartsch, J. Heterocycl. Chemistry 26, 1989, 205-7, werden 0,4 g (1,784 mmol) der Verbindung aus Beispiel XI in 10 ml abs. Ethanol gelöst, mit 0,28 g (2,68 mmol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal versetzt und 8 h zum Sieden erhitzt (vollständige Umsetzung, DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Essigester = 4/1). Man dampft alles zur Trockne ein, versetzt mit 6 ml Methanol und 6 ml konz. Salzsäure und erhitzt 2 h zum Sieden. Man neutralisiert mit ges. NaHCO₃-Lösung, filtriert, wäscht mit Wasser und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5), R_f = 0,5.

gelbliche Kristalle, Fp.: 209°C (Zers.)

Ausbeute: 220 mg (56,9 % d.Th.)

15 Beispiel XIII

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



20

3,88 g (0,02 mmol) des Benzoxazinons aus Beispiel IX werden nach D. Achakzi, Chem. Ber. 114, 1981, 3188-94 ins Imidchlorid überführt, das in situ mit Aminoacetaldehyddimethylacetal zum obigen Amidin reagiert. Das Benzoxazinon aus Beispiel IX wird in 160 ml abs. THF gelöst, unter Rühren

mit 6,29 g (0,024 mol) Triphenylphosphin und 5,68 g (0,024 mol) Hexachloräthan versetzt. Man erwärmt 30 min auf 40°C, versetzt tropfenweise mit 3,32 ml (2,43 g = 0,024 mol) Triethylamin und erwärmt 1 h zum Sieden. Nach dem Abkühlen versetzt man unter Eiskühlung mit 6,30 g (0,06 mol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal. Man rührt über Nacht bei RT nach, engt i.V. ein und trennt das Gemisch säulenchromatographisch an

5 (0,06 mol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal. Man rührt über Nacht bei RT nach, engt i.V. ein und trennt das Gemisch säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Essigester/Toluol = 7/3 als Laufmittel; $R_f = 0,6$.

gelbe Kristalle, Fp: 147°C

10

b) In Analogie zur Vorschrift von H. Bartsch, J. Heterocycl. Chem. 26, 1989, 205-7 werden 3,35 g (11,91 mmol) der obigen Verbindung aus Beispiel XIIIa 4 h mit 40,2 ml Methanol und 40,2 ml konz. Salzsäure zum Sieden erhitzt. Man neutralisiert anschließend mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, filtriert und

15

wäscht neutral. Der Rückstand wird aus Essigester rekristallisiert. Man erhält die Verbindung aus Beispiel XII.

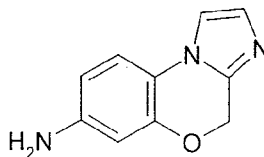
fbl. Kristalle, Fp.: 209°C (Zers.)

Ausbeute: 2,15 g (83,1 % d.Th.)

20

Beispiel XIV

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



25

50 mg (0,23 mmol) der Verbindung aus Beispiel XII werden in 20 ml Methanol/THF = 1/1) gelöst, mit 50 mg Katalysator (Pd/C, 5%ig) versetzt und 1 atm (H_2) Wasser-

stoff hydriert. Die säulenchromatographische Trennung erfolgt an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Essigester = 4/1 als Laufmittel; $R_f = 0,2$.

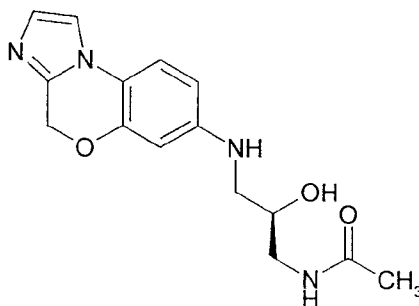
fbl. Kristalle, Fp.: 187-194°C

Ausbeute: 40 mg (92,8 % d.Th.)

5

Beispiel XV

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



10

65 mg (0,347 mmol) der Verbindung des Beispiels XIV werden analog F. Bennett, Synlett, 1993, 703-4 in 7 ml Chloroform gelöst, mit 40 mg (0,347 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran versetzt und anschließend mittels Ultraschall mit 0,6 g Kieselgel 60 suspendiert. Man dampft alles i.V. zur Trockne ein und läßt 48 h stehen. Das Kieselgel wird mit Dichlormethan und Methanol eluiert, die Lösemittel vereinigt, i.V. auf ein kleines Volumen eingengt und säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1); $R_f = 0,3$.

15

fbl. Schaum

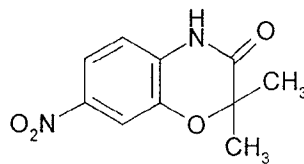
20

Ausbeute: 22 mg (20,0 % d.Th.)

Beispiel XVI

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

25



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel IV aus 20 g (0,13 mol) 2-Amino-5-nitrophenol, 34,3 g (0,15 mol) 2-Brom-isobuttersäurebromid und 26,16 (0,31 mol) Natriumhydrogencarbonat in je 70 ml Wasser und Isobutylmethylketon mit 13,13 g \cong 18 ml (0,13 mol) Triethylamin.

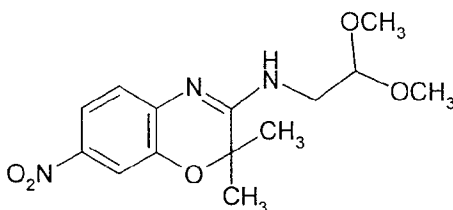
gelbe Kristalle, Fp: 216 °C

Ausbeute: 16,5 g (57,2 % d. Th.)

Beispiel XVII

10

N-(2,2-Dimethyl-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)-aminoacetaldehyd-dimethylacetal



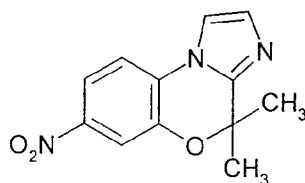
15 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel XIII (Vorschrift a) aus 5 g (22,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVI, 7,08 g (27 mmol) Triphenylphosphan, 6,30 g (27 mmol) Hexachlorethan und 2,73 g \cong 3,704 ml (27 mmol) Triethylamin und anschließender Umsetzung des entstandenen Imidchlorids mit 7,1 g (67,5 mmol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal.

20 gelbe Kristalle, R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,8

Ausbeute: 5,56 g (79,5 % d. Th.)

Beispiel XVIII

25 2,2-Dimethyl-7-nitro-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzoxazin



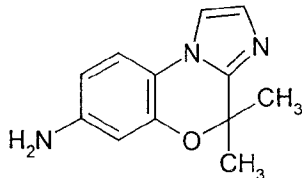
Die Synthese gelingt analog Beispiel XII aus 5,56 g (ca. 18 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVII durch 4-stündiges Erhitzen zum Sieden mit 60 ml Methanol und 60 ml konzentrierter Salzsäure.

- 5 gelbe Kristalle, Fp: 155-8 °C
 R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,64
 Ausbeute: 4,2 g (95,3 % d. Th.)

Beispiel XIX

10

2,2-Dimethyl-7-amino-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzoxazin

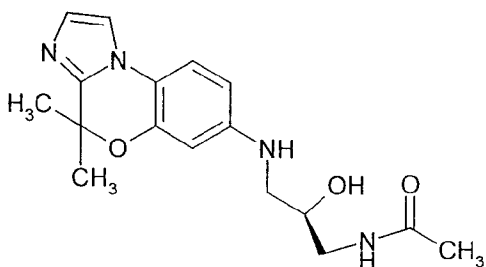


- 15 Die Reduktion erfolgt analog Beispiel XIV aus 2,6 g (12,08 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVIII und 0,85 Pd/C, 5 %-ig mit 2 bar Wasserstoffdruck in 200 ml Methanol.
 fbl. Produkt, R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,6
 Ausbeute: 2,1 g (90,6 %-ig) , 83,4 % d. Th.

20

Beispiel XX

N-(R)-2-Hydroxy-3-{2,2-dimethyl-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



Die Umsetzung mit dem Oxiran erfolgt analog Beispiel XV aus 0,4 g (1,86 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIX, 0,26 g (2,23 mmol) (S)-Acetyl-aminomethyl-oxiran an 4 g Kieselgel.

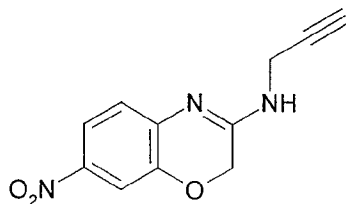
fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,48

Ausbeute: 129 mg (21,0 % d. Th.) und 215 mg (53,8 %) Edukt

Beispiel XXI

10

3-Propargylamino-7-nitro-2H-benz-1,4-oxazin



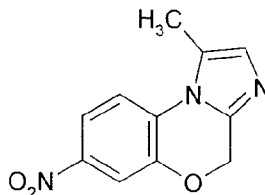
- 15 a) Analog V. Ambrogi, Eur. J. Med. Chem. 30, 1995, 429-37 gibt man 0,5 g (2,23 mol) 3-Methylsulfanyl-7-nitro-2H-benzo-1,4-oxazin (Beispiel XI), 0,22 g (2,45 mmol) Propargylaminhydrochlorid und 0,2 g (2,45 mmol) Natriumacetat zusammen in 5 ml abs. Ethanol und erhitzt 8 h zum Sieden. Man dampft i.V. das Lösemittel ab, rührt den Rückstand mit wenig Wasser aus und
- 20 trennt ihn säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 9/1); R_f = 0,6.
gelbl. Kristalle, Fp.: 198°C (Zers.)
Ausbeute: 0,46 g (85,3 % d.Th.)

- b) 3,9 g (20,09 mmol) 7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on (Beispiel IX) werden in 160 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 6,32 g (24,105 mmol) Triphenylphosphin und 5,71 g (24,105 mmol) Hexachlorethan versetzt und 30 min auf 40°C erwärmt. Dazu tropft man 3,34 ml = 2,44 g (24,105 mmol) Triethylamin und erhitzt 1 h zum Sieden. Man läßt abkühlen und tropft unter Eiskühlung 5,52 g (60,26 mmol) Propargylaminhydrochlorid und 8,35 ml = 6,1 g (60,26 mmol) Triethylamin zu. Anschließend läßt man über Nacht bei RT weiterreagieren. Im DC (Essigester/Toluol = 7/3) ist ein neuer, gelber Fleck zu sehen. Man dampft alles i.V. bis zur Trockne ein, rührt mit wenig Wasser aus und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 9/1); $R_f = 0,6$.
gelbl. Kristalle, Fp.: 198°C (Zers.)
Ausbeute: 2,7 g (58,1 % d.Th.)

15

Beispiel XXII

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



20

Analog V. Ambrogi, Eur. J. Med. Chem. 30, 1995, 429-437 werden 0,1 g (0,43 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXI in 2 ml Eisessig suspendiert und unter Argonatmosphäre in einem 120°C heißen Ölbad 6 h erhitzt. Anschließend destilliert man i.V. den Eisessig ab und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 9/1), $R_f = 0,15$.

25

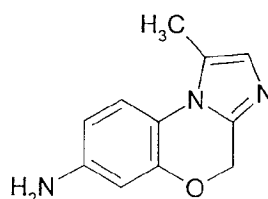
gelbe Kristalle, Fp.: 145°C

Ausbeute: 35 mg (35 % d.Th.)

Beispiel XXIII

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

5



0,3 g (1,125 mmol) der obigen Verbindung aus Beispiel XXII werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 0,2 g Pd-C-Katalysator, 5%ig, versetzt und 4 h mit 2 atm Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen zur Trockne wird der Rückstand säulenchromatographiert (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7); $R_f = 0,4$.

10

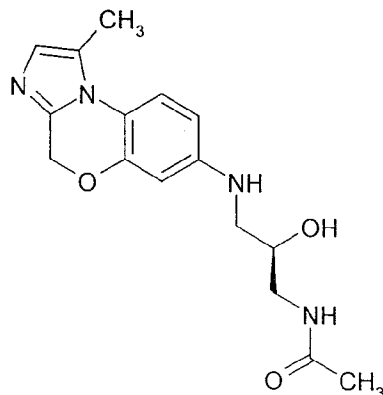
fbl. Kristalle, Fp.: 193°C

Ausbeute: 157°C (60,15 % d.Th.)

15

Beispiel XXIV

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



20

80 mg (0,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIII werden in 3 ml Chloroform gelöst, mit 50 mg (0,4 mmol) (S)-Acetylaminoethyl-oxiran versetzt, im Ultraschallbad mit 0,8 g Kieselgel behandelt, i.V. zur Trockne eingedampft und über Nacht bei RT stehen gelassen. Man eluiert mit Dichlormethan und Methanol und trennt säulen-

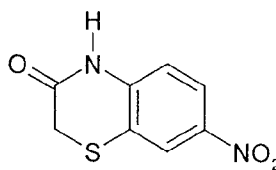
5 chromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1); $R_f = 0,3$.

fb. Schaum

Ausbeute: 37 mg (29,4 % d.Th.)

10 Beispiel XXV

7-Nitro-4H-benzo-1,4-thiazin-3-on



15

11,6 g (0,064 mmol) 6-Nitrobenzthiazol werden in 23,2 ml Ethanol und 23,2 ml Hydrazinhydrat gelöst und 2 h unter Rühren auf 80°C erwärmt. Bei Raumtemperatur gibt man 6,64 g (0,07 mol) Chloressigsäure und 6,95 g (0,174 mol) Natriumhydroxid in 70 ml Wasser zu und erhitzt 1 h zum Sieden. Anschließend stellt man im Eisbad

20 mit konzentrierter Salzsäure sauer und rührt 30 min bei 50°C (DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Methanol = 100/3). Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet.

gelbes Festprodukt

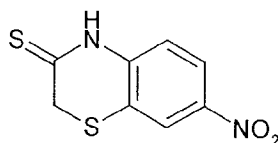
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,27

25 Ausbeute: 11,14 g (82,3 % d.Th.)

MS (EI): 210

Beispiel XXVI

7-Nitro-4H-benzo-1,4-thiazin-3-thion



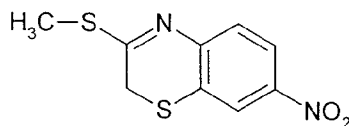
5

100 mg (0,48 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXV und 96,2 mg (0,24 mmol) Lawesson's Reagenz werden in 3 ml abs. THF gelöst und 2 Tage bei RT gerührt (DC-Kontrolle mit Petrolether/Essigester = 7/3). Man versetzt noch einmal mit 96,2 mg (0,24 mmol) Lawesson's Reagenz und läßt weitere 2 Tage bei RT rühren. Obwohl noch Edukt vorhanden ist, bricht man die Reaktion ab durch Zusatz von 20 ml Wasser. Man extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft alles i. V. zur Trockne ein.

15 gelbes, kristallines Produkt, R_f (Petrolether/Essigester = 7/3) = 0.7
Ausbeute: 198,5 mg roh (theor. Ausbeute quantitativ: 107,6 mg)

Beispiel XXVII

20 3-Methylsulfanyl-7-nitro-2H-benzo-1,4-thiazin



25 198,5 mg des Rohproduktes aus Beispiel XXVI werden in 5 ml Aceton gelöst, mit 131,4 mg (0,951 mmol) Kaliumcarbonat und 101,25 mg (0,713 mmol) Methyljodid versetzt und über Nacht bei RT gerührt (DC-Kontrolle mit Petrolether/Essigester = 7/3 als Laufmittel). Da noch Edukt vorhanden ist, versetzt man noch einmal mit

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.

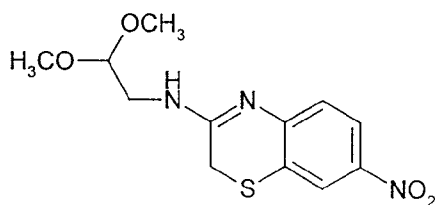
gelbes, kristallines Produkt, R_f (Petrolether/Essigester = 7/3) = 0,82

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).

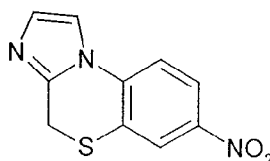
R_f (Petrolether/Essigester = 1/1) = 0,23

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

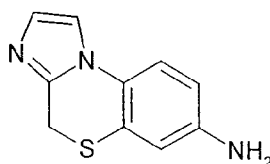
97,8 mg (0,33 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVIII werden mit 1,2 ml Methanol und 1,2 ml konz. Salzsäure versetzt und 2,5 h zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit Petroether/Essigester = 1/1 als Laufmittel). Nach dem Abkühlen stellt man mit verdünnter Natronlauge pH = 2 ein und extrahiert mit Dichlormethan. 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

15 Ausbeute: 56,8 mg (74,05 % d. Th.)

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

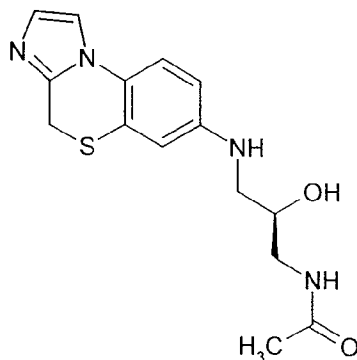
und zum Sieden erhitzt. Nach 8 h ist kein Edukt mehr vorhanden (DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Methanol = 100/5 als Laufmittel). Nach Abfiltrieren des Katalysators wird i. V. eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3).

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).

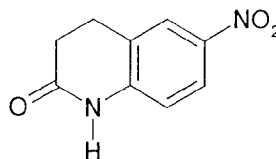
fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,25

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.

20

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.

gelbe Kristalle

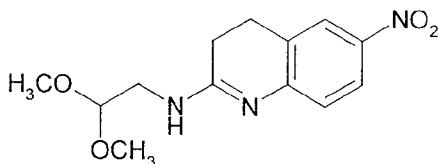
Ausbeute: 9,1 g (73,7 % d.Th.)

25

MS (DCI): 193 (M+H)

Beispiel XXXIII

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



5

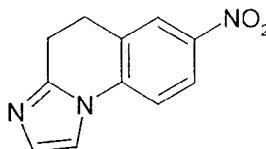
8,07 g (0,042 ml) der Verbindung aus Beispiel XXXII werden in 240 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 48,3 ml (0,048 mmol) einer 1 molaren Lösung von Triethyloxonium-tetrafluoroborat in Dichlormethan versetzt und 9 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 13,25 g (0,126 mol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal (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.).

15

Beispiel XXXIV

20

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



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

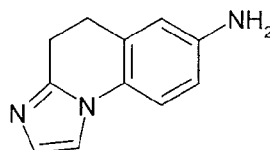
25

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
5 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

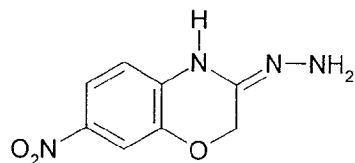
7-Amino-4,5-dihydro-imidazo[1,2-a]chinolin



15 17 mg (0,079 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXIV werden unter Argon-
atmosphäre 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

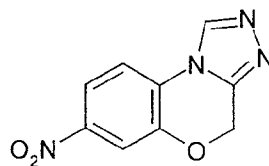


- Analog D.R. Shridhar, Indian J. Chem. Sect. B, 23, 1984, 1279-83 und H. Bartsch, Monatsh. Chem. 120, 1989, 81-84 werden 0,5 g (2,36 mmol) der Verbindung aus Beispiel X und 0,15 g (3,063 mol) Hydrazinhydrat in abs. Ethanol über Nacht bei RT gerührt. Nach dem Abdestillieren des Ethanols i.V. rührt man 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

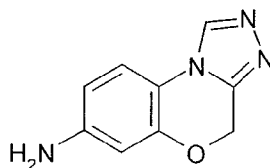
15



- 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 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.)
- 20

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

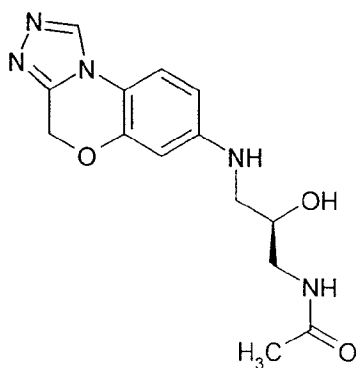
fbl. Schaum

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)propyl-acetamid



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); $R_f = 0,22$.

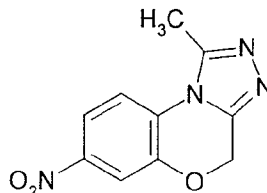
fb. Schaum

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

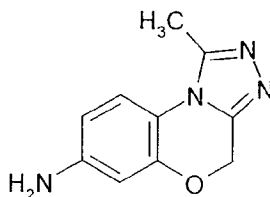
gelbes, amorphes Produkt, Fp.: >230°C (Zers.)

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 300 ml Methanol 3 h bei 2 bar Wasserstoffdruck hergestellt.

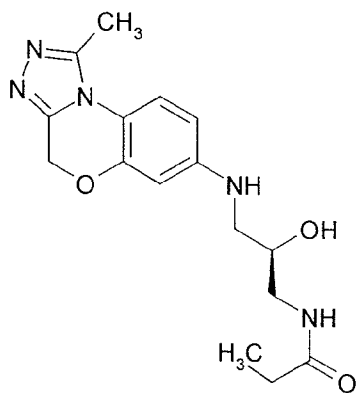
5 fbl. Kristalle, Fp.: 222°C (Zers.)

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.

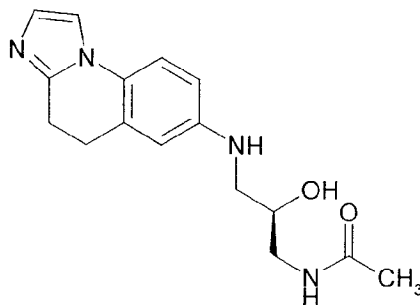
R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,33

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)-Acetylaminoethyl-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).

15

fbf. Festprodukt

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

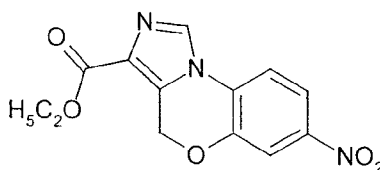
Ausbeute: 316,7 mg (39,0 % d.Th.)

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

20

Beispiel XLIV

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



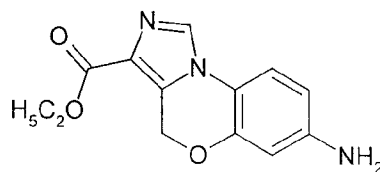
Analog H. Bartsch, J. Heterocycl. Chemistry 26, 1989, 205-7, wird zunächst eine Mischung aus 207,9 mg (1,82 mmol) und 216,2 mg (1,82 mmol) Isocyanessigsäure-ethylester in 1,5 ml DMF hergestellt. Beim Zusammengeben der beiden Komponenten tritt eine deutliche Wärmeentwicklung auf. Man kühlt diese Lösung 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 eingengt, 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

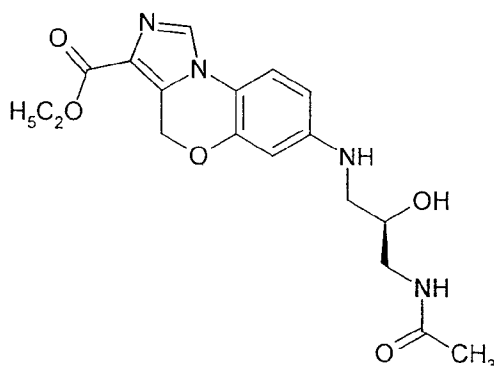
fb. Produkt

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)-Acetylaminoethoxyloxiran 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.

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

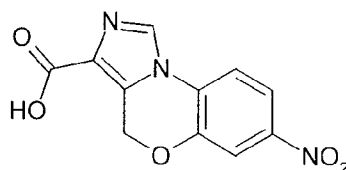
Ausbeute: 6,2 mg (19,5 % d. Th.)

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.

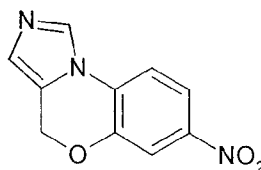
R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,07

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.

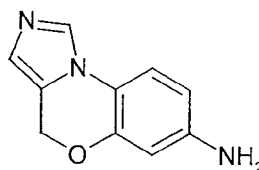
Rf (Dichlormethan/Methanol = 20/1) = 0,34

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

5

Beispiel IL

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



10

28,5 mg (131 μ mol) 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

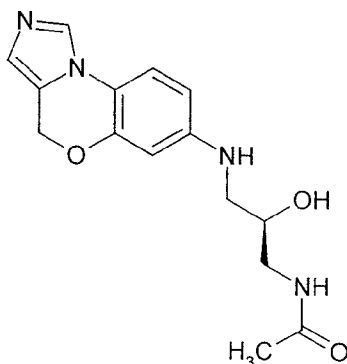
farbloses, amorphes Produkt, Rf (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,43

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

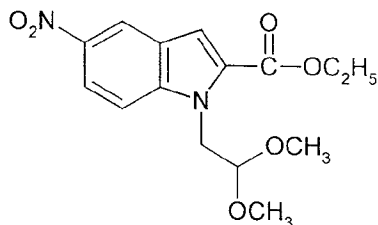


- 20 mg (0,11 mmol) des Amins aus Beispiel IL werden in 1 ml Dichlormethan gelöst,
 mit 14,76 mg (0,13 mmol) (S)-Acetylaminoethoxyloxiran und 64,2 mg (1,07 mmol)
 5 Kieselgel versetzt und i. V. zur Trockne eingedampft. Nach 1 Tag Stehen löst man
 die Edukte wieder (kaum Produkt!) in Dichlormethan, versetzt 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:
 10 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



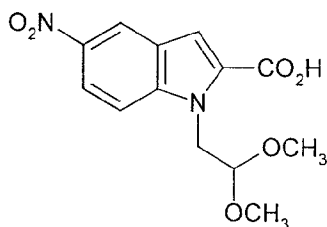
- 20 5 g (21,35 mmol) 5-Nitro-indol-2-carbonsäure-ethylester (Herst. nach A. Guy,
 SYNTHESIS 3, 1980, 222-3) werden in 50 ml DMSO gelöst und bei RT mit 3,6 g

- (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.
- fbl. Kristalle, R_f (tert.-Butyl-methylether/Cyclohexan = 1/1) = 0,51
- Ausbeute: 3,5 g (50,9 % d. Th.)

Beispiel LII

10

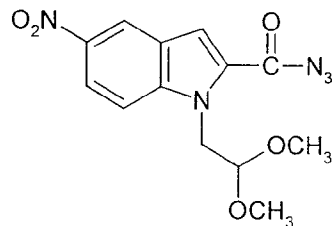
1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäure



- 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

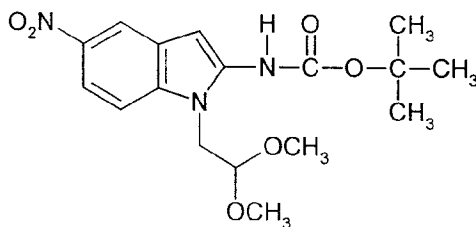
- 25 1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäure-azid



- 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
 5 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



- 2,9 g des Rohproduktes aus Beispiel LIII werden in 100 ml Toluol aufgenommen,
 20 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).

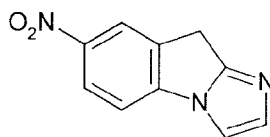
R_f (Dichlormethan) = 0,45

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

Beispiel LV

5

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



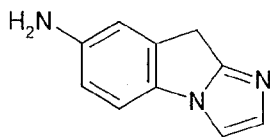
10 1,16 g (3,17 mmol) der Substanz aus Beispiel LIV werden mit 10 ml Methanol/konz. Salzsäure (1:1) versetzt und 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Man neutralisiert mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und extrahiert mit Essigester. Nach dem Einengen i.V. wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel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

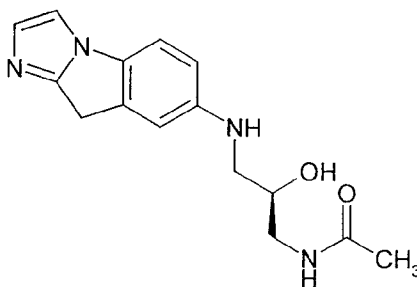
R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,44

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

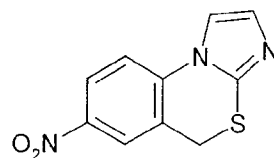
fb. Schaum

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

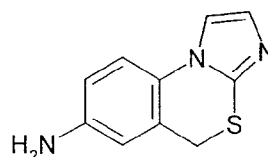


5

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 eingeeengt, 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).

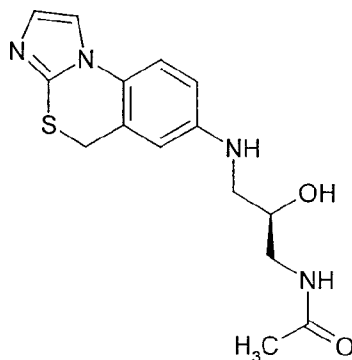
fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,65

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

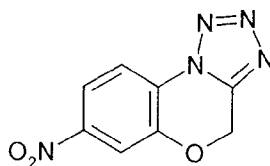
fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,3

20

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

Beispiel LXI

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



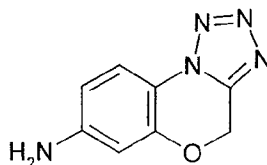
Analog B. Medaer, Tetrahedron Letters 35, 1994, 9767-70 und D. Achakzi, Chem. Ber. 144, 1981, 3188-94 wurden 3,88 g (0,02 mmol) 7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on in 160 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 6,29 g (0,024 mol) Triphenylphosphin und 5,68 g (0,024 mol) Hexachlorethan versetzt und 60 min zum Sieden 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.

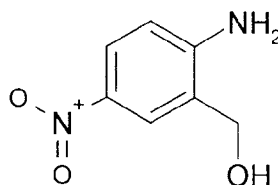
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,69

fbl. 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) \cong 450 ml $\text{BH}_3 \times \text{THF}$ -Komplex versetzt. Während der ersten Stunde des Zutropfens (ca. 180 ml des $\text{BH}_3 \times \text{THF}$ -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

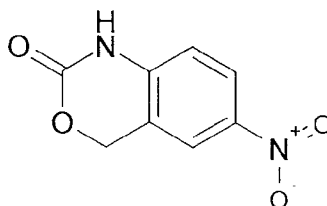
gelbe Kristalle

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

Beispiel LXIV

20

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



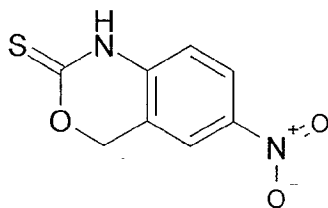
10 g (0.06 mol) des Benzylalkohols aus Beispiel LXIII werden in 100 ml Dioxan gelöst, mit 11 g (0.07 mol) CDI versetzt und 3 h bei RT gerührt. Man erwärmt noch 1 h auf 50°C, dampft i.V. das Lösungsmittel ab, säuert mit 1 N Salzsäure schwach an, neutralisiert mit verdünnter NaHCO₃-Lösung und extrahiert 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.

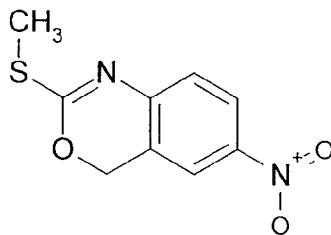
gelbe Kristalle, Fp: 206- 208°C (Zers.)

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

Beispiel LXVI

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

25

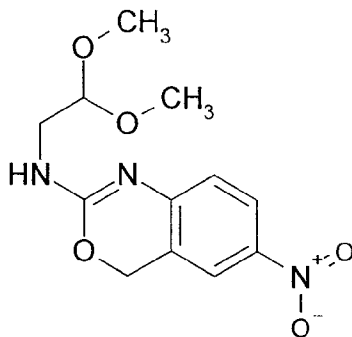


2,3 g (10.9 mmol) des Thions aus Beispiel LXV werden in 50 ml Aceton gelöst, mit
 1,82 g (13.1 mmol) Kaliumcarbonat und 0.75 ml $\hat{=}$ 1.71 g (12 mmol) Methyljodid
 versetzt und 2 h bei RT gerührt. Man dampft i.V. zur Trockne ein, rührt kurz mit
 5 wenig Wasser aus und filtriert.
 gelbes Festprodukt
 Ausbeute: 2,1 g (85.6% d.Th.)

Beispiel LXVII

10

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

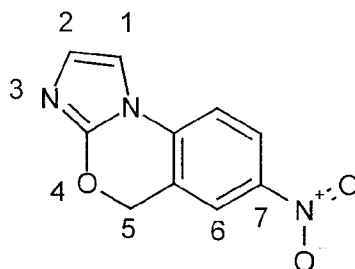


2,1 g (9.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXVI werden in 150 ml Ethanol ge-
 15 löst, mit 2,1 ml $\hat{=}$ 1,97 g (18.7 mmol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal versetzt und
 über Nacht auf 70-80°C erhitzt. Laut DC-Kontrolle (Laufmittel: Dichlor-
 methan/Metanol = 100 / 5) ist noch Edukt vorhanden. Man 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



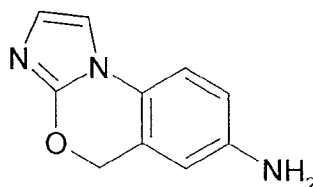
1,98 g (7.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXVII werden in 40 ml THF gelöst, vorsichtig mit 20 ml konz. Schwefelsäure so versetzt, daß die Temperatur 50°C nicht übersteigt und anschließend 15 Minuten bei RT gerührt. Zur Vervollständigung des Ringschlusses erhitzt man noch 1 h auf ca. 80°C. Man gießt 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

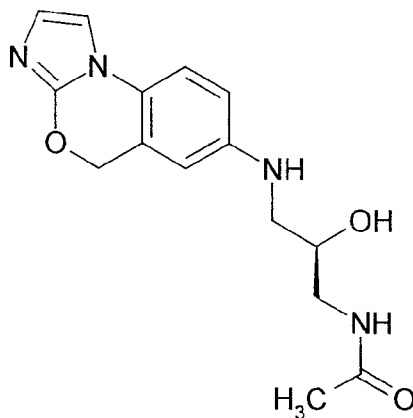


1,28 g (5.89 mmol) der Nitroverbindung aus Beispiel LXVIII werden in 200 ml Ethanol suspendiert, mit 400 mg Pd/C (10 %ig) versetzt und bei RT unter Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, wäscht gut mit Ethanol und Methanol, dampft das Filtrat i.V. auf ein kleines Volumen ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 40-60 μm , Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 1)
5 farbloses Festprodukt
Rf: (Dichlormethan/Methanol = 10 / 1) = 0,88
Ausbeute: 200 mg (18.1% d. Th.)

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

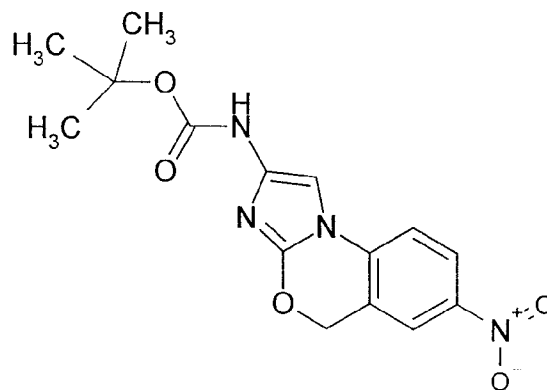
Rf: (Dichlormethan/Methanol = 10 / 1) = 0,26

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

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

5 Beispiel LXXI

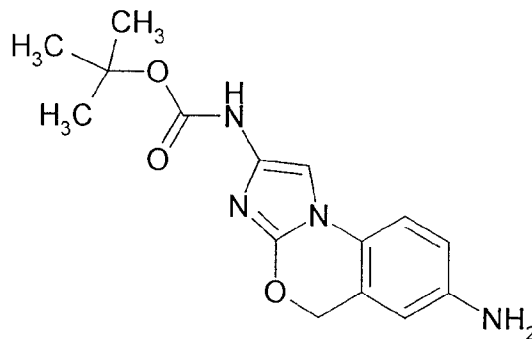
2-Tert.butylloxycarbonylamino-7-nitro-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



- 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

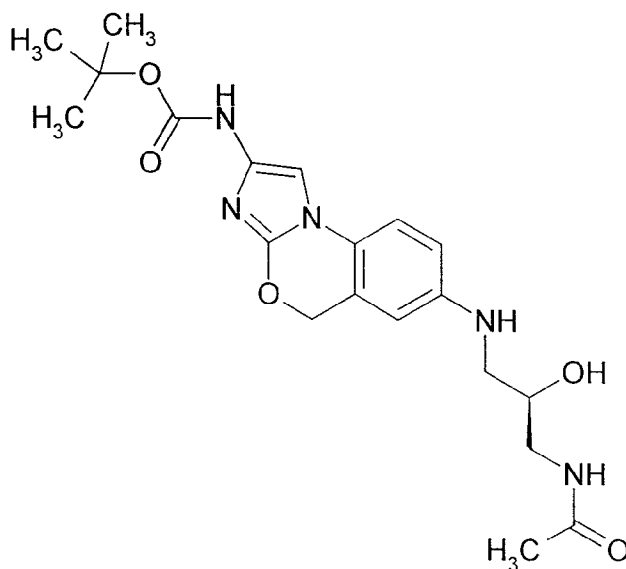


50 mg (0.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXI werden in 10 ml Dichlormethan/Methanol (7/3) gelöst, mit 25 mg Pd/C-Katalysator (10%-ig) versetzt und mit Wasserstoff bei RT innerhalb von 3 h hydriert. Man filtriert den Katalysator über Kieselgur ab, dampft das Filtrat i.V. ein und verreibt den Rückstand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

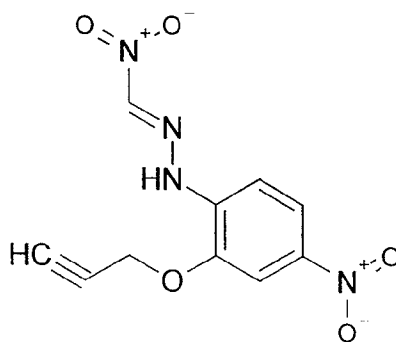
10 mg (30 μmol) der Verbindung aus Beispiel LXXII werden in 1 ml Dichlormethan gelöst und mit 4,57 mg (40 μmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran und 19,9 mg (~0.33 mmol) Kieselgel versetzt. Nachdem man alles gut durchgeschüttelt hat, dampft man i.V. zur Trockne ein und läßt alles über Nacht stehen. Am nächsten 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



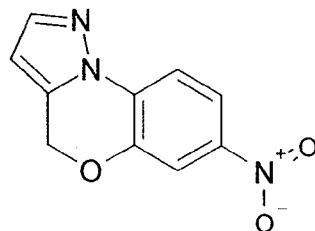
20 Herstellung einer 0,2 M Nitromethan-Natrium-Lösung: 100 mg NaOH (2.5 mmol) werden in 490 μl Wasser gelöst, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung aus 134 μl (61 g/mol \cong 1,13 g/ml \cong 1 eq.) Nitromethan in 930 μl Ethanol versetzt. Die erhaltene Suspension füllt man mit Eiswasser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

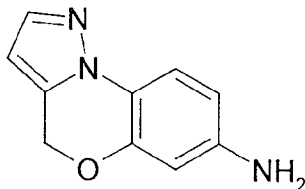
7-Nitro-4H-pyrazolo-[1,5-d][1,4]-benzoxazin



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

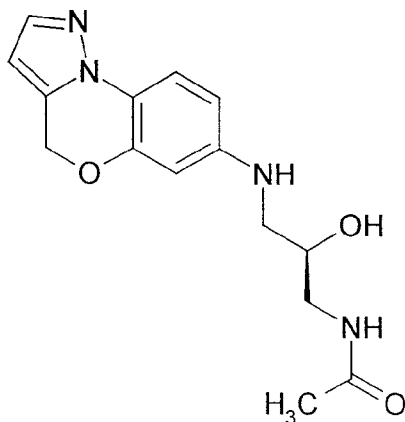
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100 / 2) = 0,11

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

15

Beispiel LXXVII

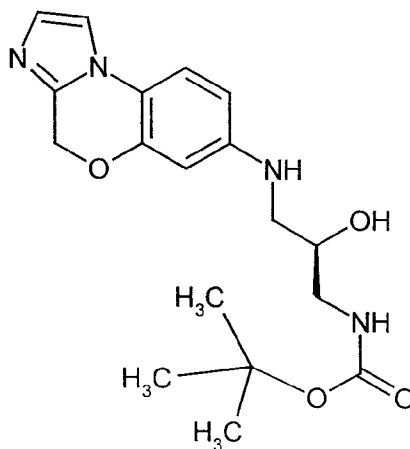
N-(R)-2-Hydroxy-3-((4H-pyrazolo-[1,5-d][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino)-propylacetamid



- 26 mg (0.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXVI werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 19,2 mg (0.17 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-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
- 5 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.
- 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

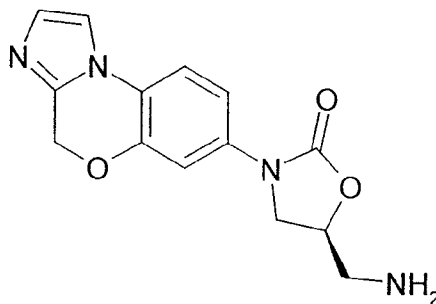


- Hergestellt analog Beispiel XV aus 1 g (5.34 mmol) der Verbindung aus Beispiel
- 20 XIV und 1,11 g (6.41 mmol) (S)-tert.Butylloxycarbonylaminomethyl-oxiran.
farbloser Schaum
- Rf (Dichlormethan/Methanol = 100 / 5) = 0,25
Ausbeute: 625 mg (32.5% d. Th.)

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 suspendiert, 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 verdünnter 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

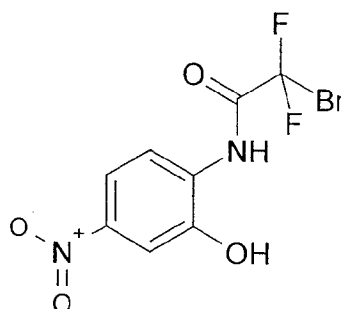
farbloses Festprodukt

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.

5 Dann dampft man i.V. alles zur Trockne ein, nimmt in 250 ml Dichlormethan/Wasser (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.

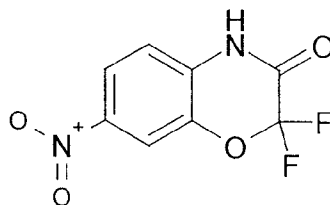
10

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;

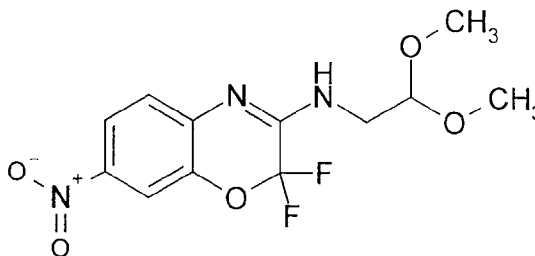
gelbes Festprodukt, Rf (Dichlormethan/Essigsäureethylester = 100 / 3) = 0,35

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

15 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

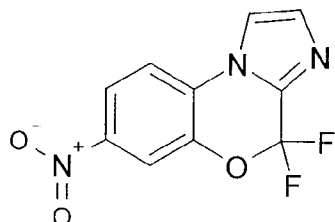
20 eine säulenchromatographische Trennung, Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester = 9 / 1, Rf = 0,77;

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

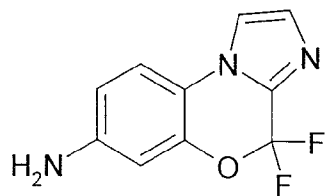
gelbes Festprodukt

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 triert und im Hochvakuum getrocknet.

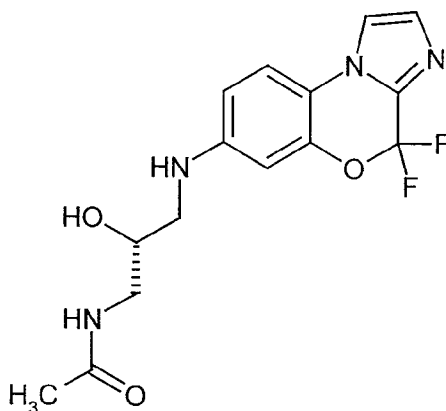
Rf (Dichlormethan/Methanol = 100 / 1) = 0,19

fbf. 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.

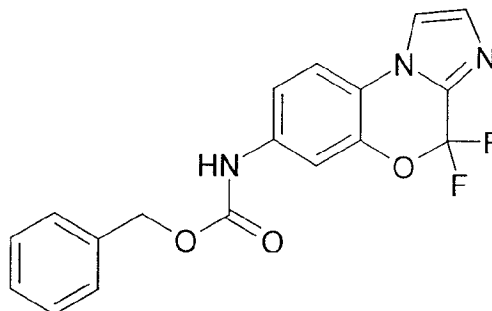
fbf. Festprodukt

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

Zusätzlich werden 90 mg (81.8%) Edukt zurückgewonnen.

Beispiel LXXXVI

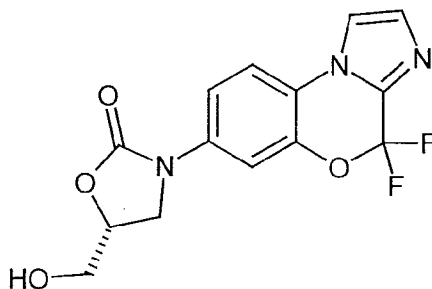
- 5 4,4-Difluor-7-benzyloxycarbonylamino-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



- 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

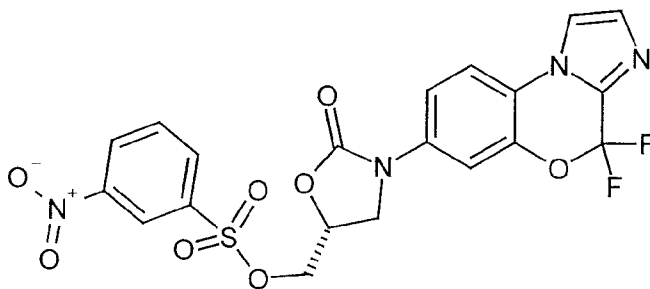
(5S)-3-(4,4-Difluor-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



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 3,1 ml Wasser, 3,1 ml Methanol und 0,19 ml Essigsäure. Anschließend dampft man
15 alles i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 7, R_f = 0,34.
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

fb. Kristalle

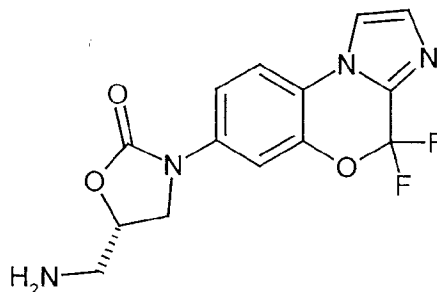
15

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 cngt 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

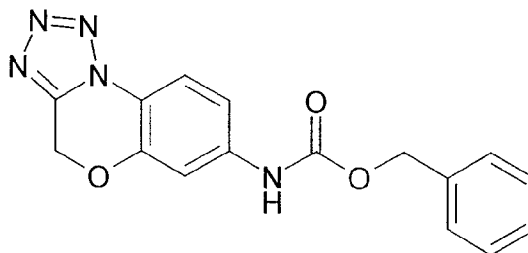
fbl. Festprodukt

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.

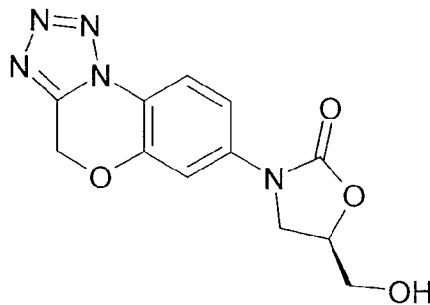
Rf (Dichlormethan/Methanol = 100 / 1) = 0,54

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

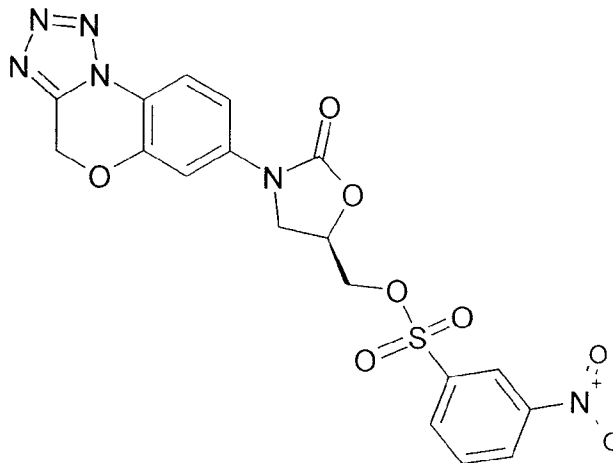
fbl. Festprodukt

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



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.

5

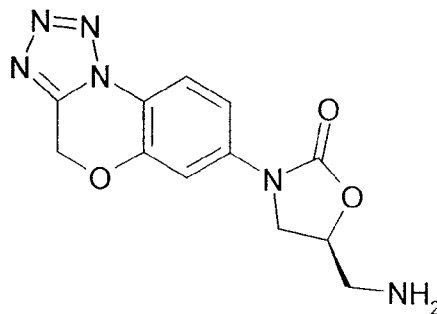
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100 / 3) = 0,48

fb. 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.

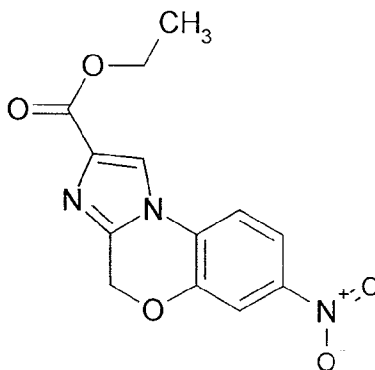
Rf (Dichlormethan/Methanol = 9 / 1) = 0,15

fb. Festprodukt

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

5 **Beispiel XCIV**

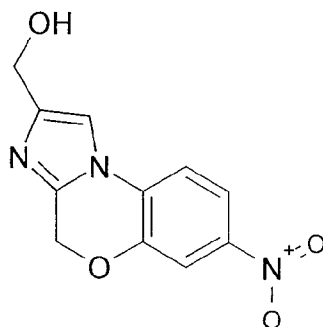
2-Ethoxycarbonyl-7-nitro-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



- 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

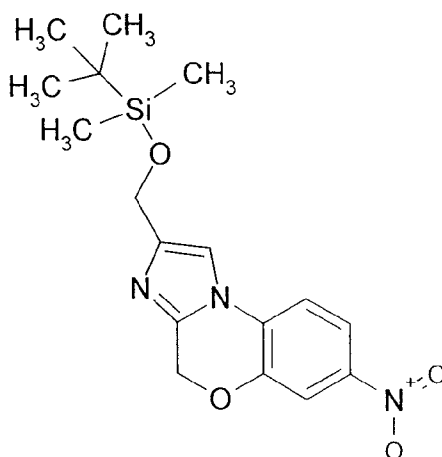
gelbe Kristalle, Fp: 197°C

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

Beispiel XCVI

15

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



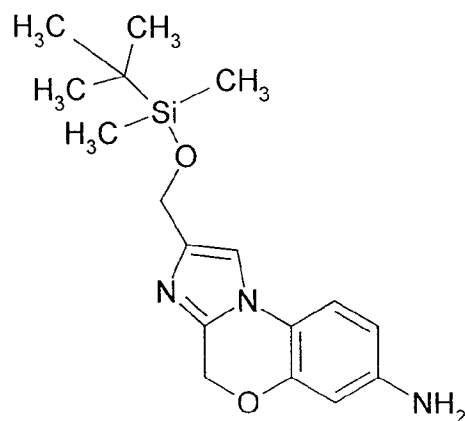
220 mg (0.89 mmol) des Alkohols aus Bsp. XCV werden in 20 ml abs. Dichlormethan vorgelegt, mit 0,16 ml (144,5 mg, 1.33 mmol) 2,6-Lutidin versetzt und auf -50°C abgekühlt. Dann werden 0,22 ml (252 mg, 0.93 mmol) Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester zugegeben. Man läßt zunächst 30 Minuten bei -50°C, dann 4 h bei RT reagieren. Dann versetzt man mit 5 ml Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Nach dem Trochnen 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
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500

gelblicher Schaum
Ausbeute: 297 mg (92.3% d. Th.)

Beispiel XCVII

15 2-Tert.butyldimethylsilyloxymethyl-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.

20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500

Rf (Dichlormethan/Methanol = 100 / 5) = 0,32

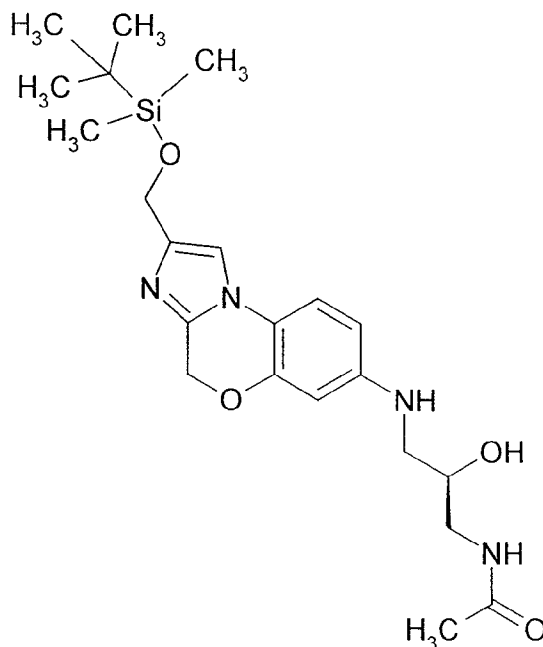
hellbraune Kristalle, Fp: 92 -95°C

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

Beispiel XCVIII

5

N-(R)-2-Hydroxy-3-{(2-tert.butyl(dimethyl)silyloxymethyl-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 klei-
- 15 nes Volumen ein und trennt es säulenchromatographisch auf; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 3 bis 100 / 6.

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

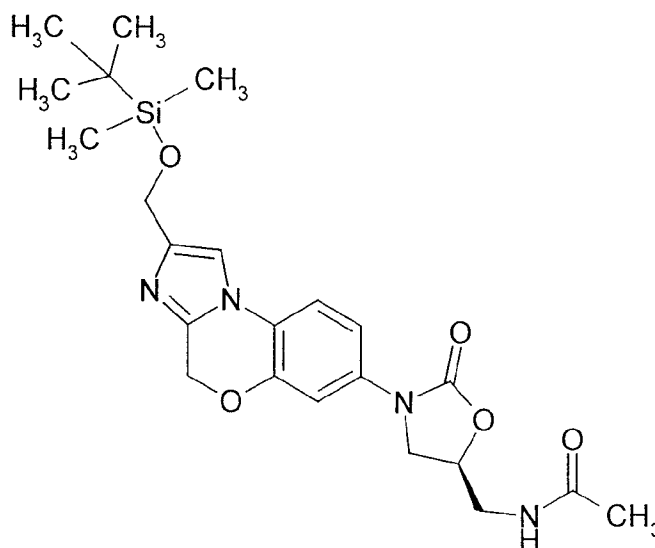
gelblicher Schaum

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

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

Beispiel IC

- 5 (5S)-3-(2-tert.butyl-dimethylsilyloxymethyl-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminomethyl-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 Rückstand säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 3.

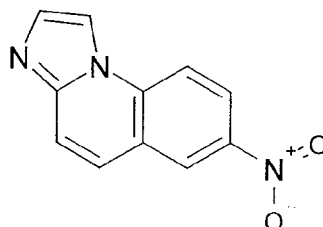
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100 / 5) = 0,2

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

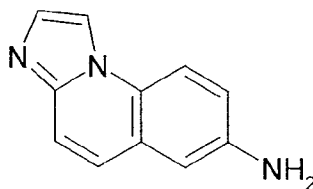
gelbe Kristalle

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.

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

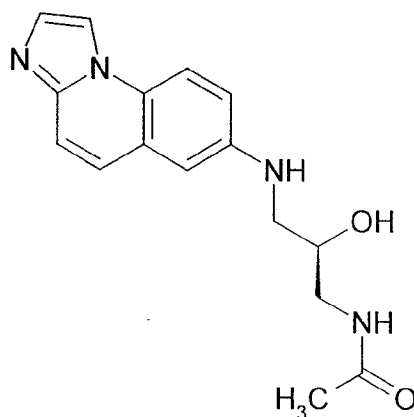
fbf. Schaum, leicht grau

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.

15 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.

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

fbf. Schaum

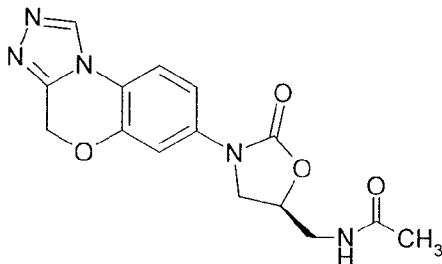
Ausbeute: 74 mg (35.3% d. Th.)

Zusätzlich werden 83 mg (64.5 %) Edukt zurückgewonnen.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

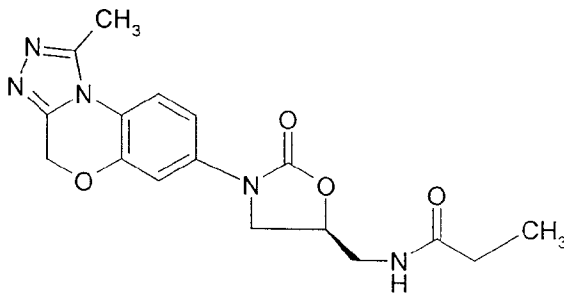
- 5 (5S)-3-(1,2,4-Triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on



- 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.

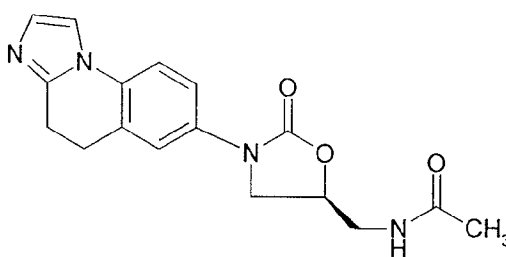
R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,64

fb. Schaum

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

5 **Beispiel 3**

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



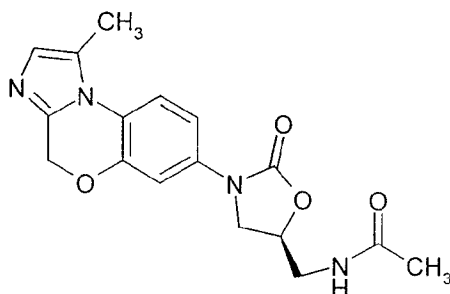
10 307 mg (0,814 mmol) der Verbindung aus Beispiel XLIII werden unter Argonatmosphäre in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, mit 298,3 mg (1,84 mmol) frischem Carbonyldiimidazol versetzt und zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit dem Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 10/1). Über Nacht wird bei Raumtemperatur 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

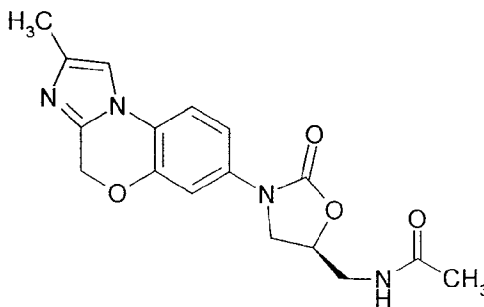
Ausbeute: 8 mg (18,5 % d.Th.)

10

Beispiel 5

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

15



20

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.

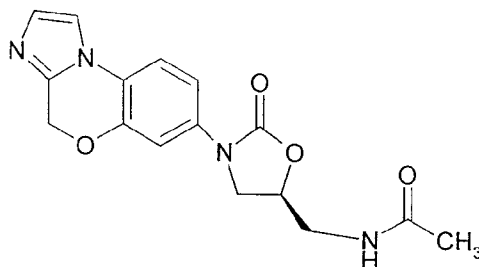
ubl. Kristalle, Fp: 205°C (Zers.)

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

Beispiel 6

5

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



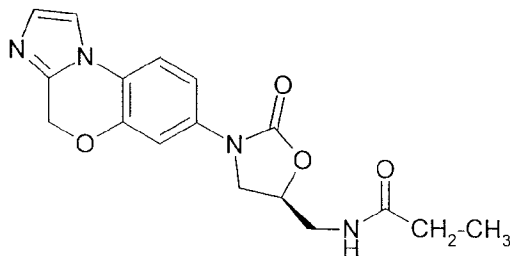
20 mg (0,063 mmol) der Verbindung aus Beispiel XV und 15 mg (0,095 mmol)
 10 Carbonyldiimidazol (CDI) werden in 2 ml abs. THF gelöst und 3 h erwärmt (Ölbad, 50°C). Man versetzt noch mit einer Spatelspitze CDI und erwärmt erneut. Nach dem Erkalten fällt man das Produkt mit Wasser aus und reinigt es säulenchromatographisch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

ubl. 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



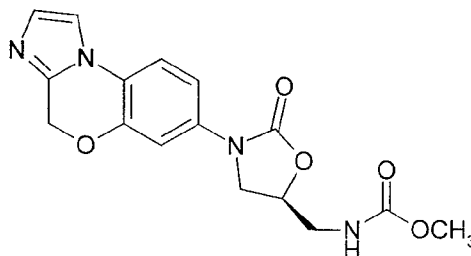
Analog der Vorschrift des Beispiels XV aus 0,2 g (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIV und 0,37 g (2 mmol) (S)-Propionylaminomethyl-oxiran und anschließendem Ringschluß mit Carbonyldiimidazol.

tbl. 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.

tbl. Kristalle, Fp.: 223°C (Zers.)

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

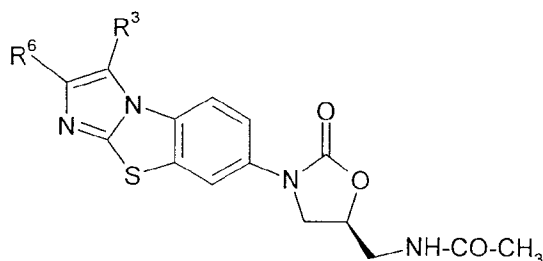
20 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Imidazobenzthiazole (Beispiele 9 - 15)

1 mmol (5S)-3-(2-Aminobenzthiazol-6-yl)-5-acetylaminomethyl-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 Dünnschichtchromatographic (Dichlormethan/Methanol = 20/1) gereinigt.

Tabelle 1:

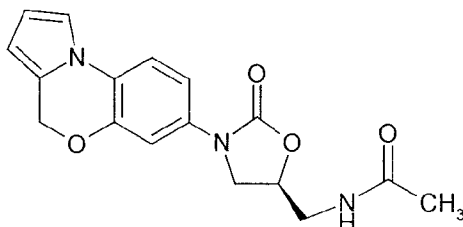
5



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

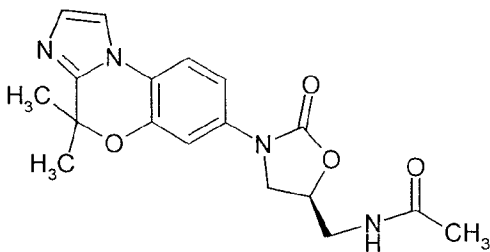
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,5

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

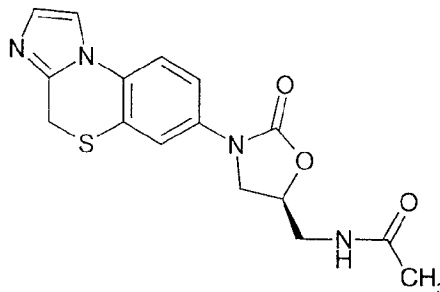
Die Herstellung erfolgt analog dem obigen Beispiel 1 aus 120 mg (0,363 mmol) der Verbindung aus Beispiel XX und 90 mg (0,545 mmol) CDI in 5 ml THF über Nacht bei 50°C.

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

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

Beispiel 18

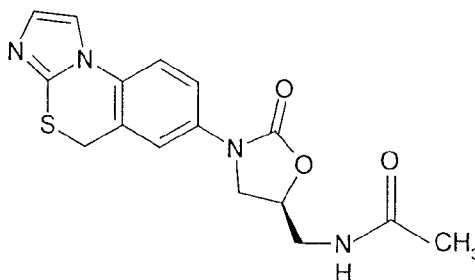
- 5 (5S)-3-(4H-Imidazo[2.1-c][1.4]-benzthiazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



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

10

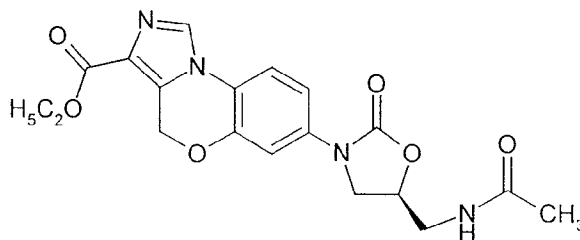
fbf. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,52

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.)

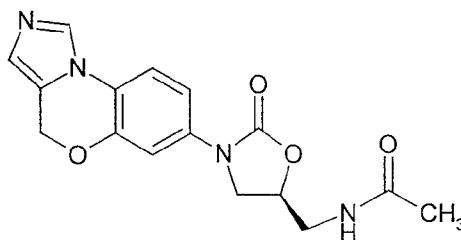
MS (ESI) = 401 (M + H); 423 (M + Na)

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 μ mol) des substituierten Acetamids aus Beispiel L und 8,7 mg (53,6 μ mol) CDI werden in 0,3 ml abs. DMF gelöst und 1 h bei 100°C gerührt. Dann gibt man weitere 5 mg (30,8 μ mol) 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

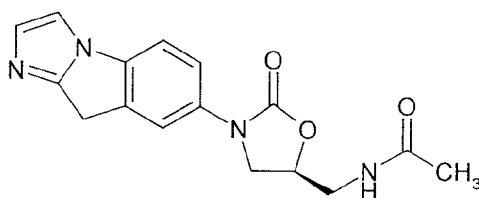
Ausbeute: 4,2 mg (35,8 % d. Th.) und 4,4, mg (40,7 %) Edukt

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; $R_f = 0,65$).

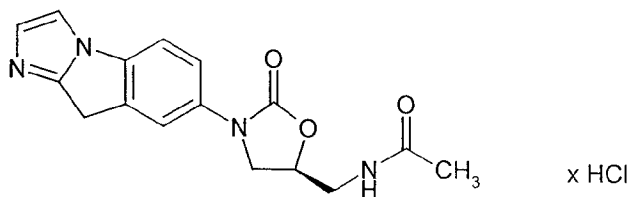
fb. Schaum

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



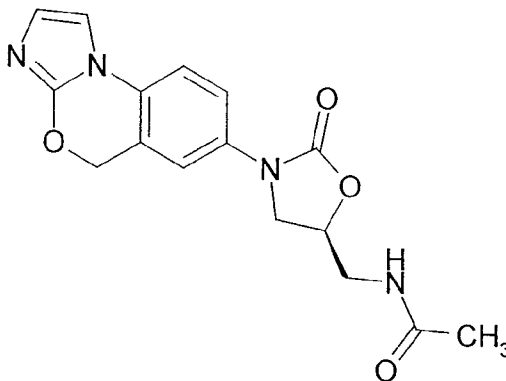
21 mg (67,2 μ mol) der Verbindung aus Beispiel 22 werden in wenig Methanol
 20 gelöst, mit Diethylether/Chlorwasserstoff versetzt und i. V. zur Trockne eingedampft.
 Der Rückstand wird mit Diethylether ausgerührt und der Niederschlag filtriert.

fb. Produkt

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

Beispiel 24

(5S)-3-(4H-Imidazo-[1,2-a][3,1]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylamino-methyl-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.

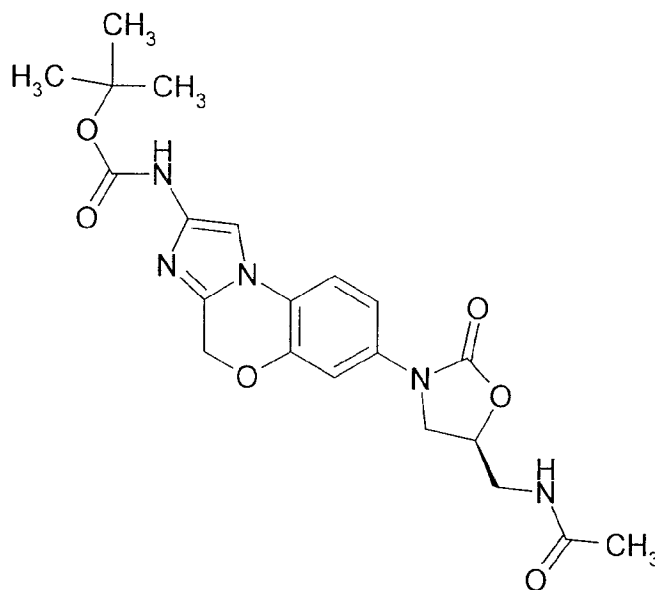
10 fbl. Schaum, Rf (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,44

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

15

Beispiel 25

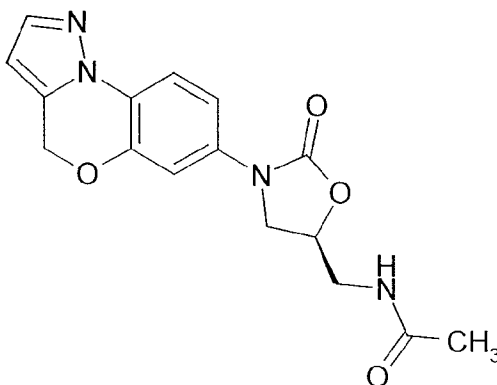
(5S)-3-(2-Tert.butylloxycarbonylamino-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on



- 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
- fb. Festprodukt
- Ausbeute: 1,9 mg (17.9 % d. Th.)

10 **Beispiel 26**

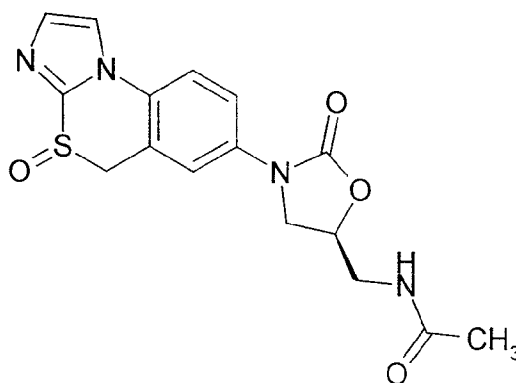
(5S)-3-(4H-Pyrazolo-[1,5-d][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



- 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, eingengt und mittels Dickschichtchromatographie gereinigt; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, Eluens: Methanol.
- 5
- Man erhält einen farblosen Schaum.
- 10 R_f (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

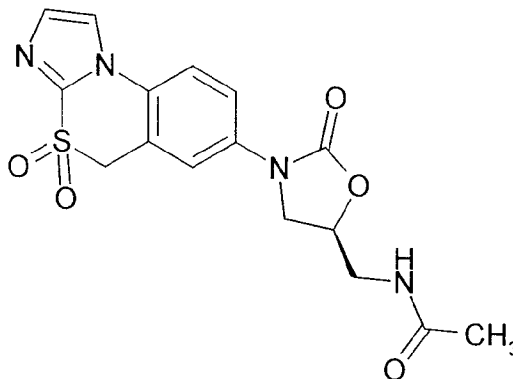


- 5 mg (0.015 mmol) der Verbindung aus Bsp. 19 werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 3,5 mg (0.01 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure versetzt und 2 h bei RT gerührt. Man schüttelt mit verdünnter Sodalösung aus, trocknet mit Magnesiumsulfat und reinigt mittels Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, R_f = 0,23, Eluens: Methanol.
- 20
- tbl. 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



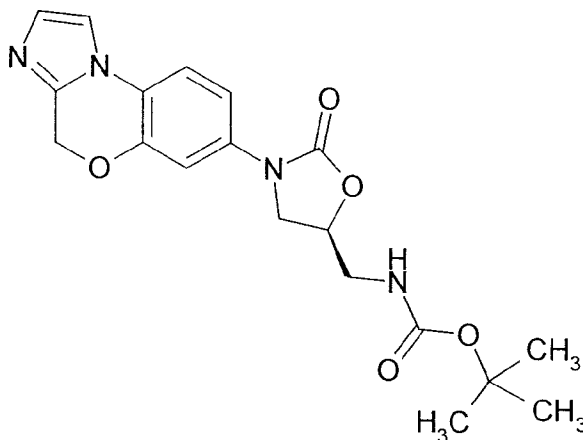
- 10 20 mg (58 μ mol) der Verbindung aus Bsp. 19 werden in 4 ml Dichlormethan gelöst, mit 33 mg (0.13 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Man wäscht mit verdünnter Sodalösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und reinigt mittels Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol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

fbl. 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.

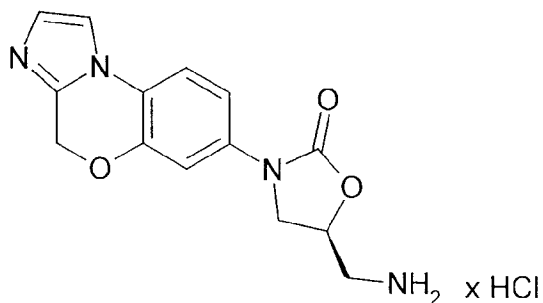
fbf. Schaum

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.

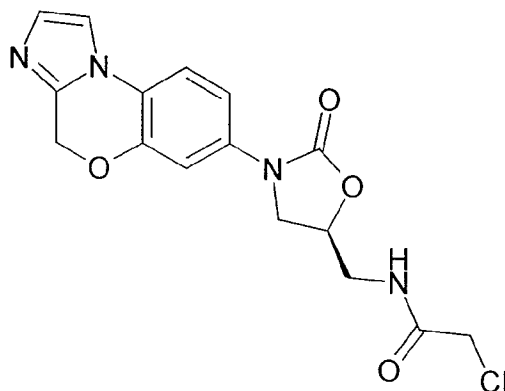
fb. Kristalle, Fp: > 200°C (Zers.)

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

Beispiel 31

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

10



50 mg (0.175 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 21,7 mg (15,3 µl; 0.19 mmol) Chloracetylchlorid versetzt und auf 0°C abgekühlt. Hierzu gibt man unter Rühren tropfenweise 38,9 mg (53,3 µl; 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.

15

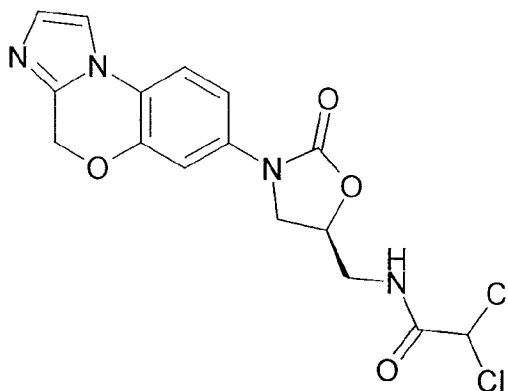
20 Rf (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,4

fb. 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

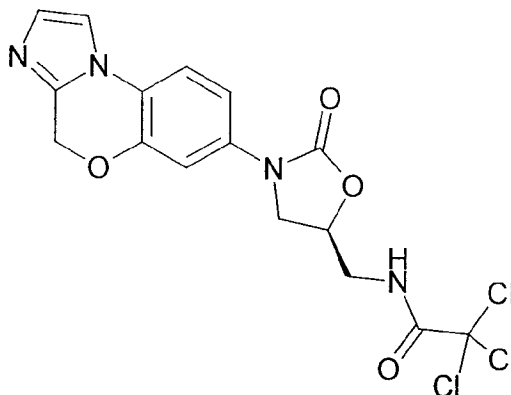
fbl. Festprodukt

15

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

Beispiel 33

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-trichloracetylaminomethyl-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) Trichloracetylchlorid 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

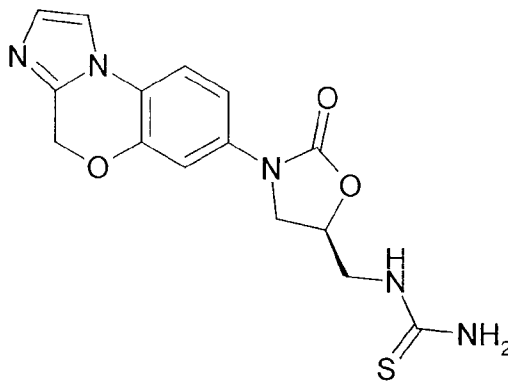
15 Rf (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,51

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 eingeeengt 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, R_f = 0,41.

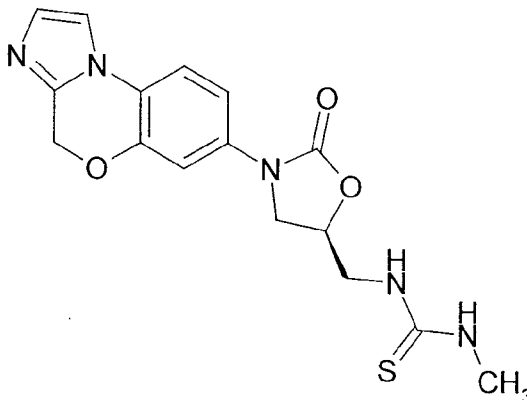
15

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

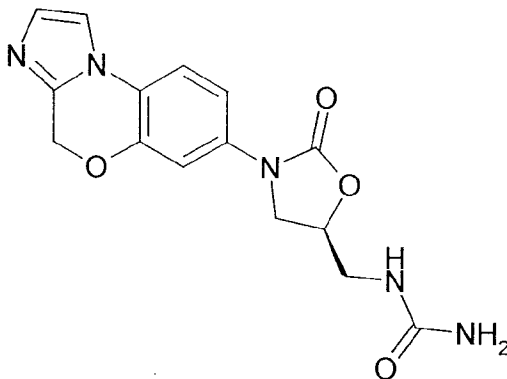
Hergestellt analog Bsp. 34 aus 0,3 g (1.05 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX,
186,3 mg (123,6 µl; 1.57 mmol) Thiophosgen, 314,6 mg (3.14 mmol) Calciumcarbo-
nat und 15 ml einer methanolischen Methylamin-Lösung; Säulenchromatographische
10 Trennung mit Kieselgel 60 und dem Laufmittel: Dichlormethan/Methanol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

fb. 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

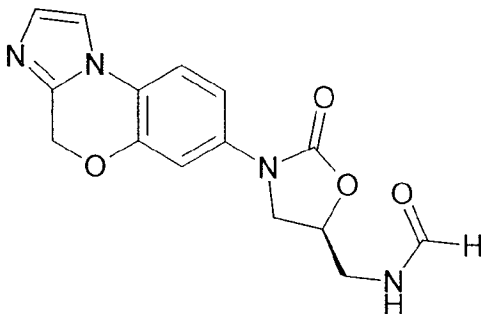
tbl. Kristalle, Fp: 246°C (Zers.)

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



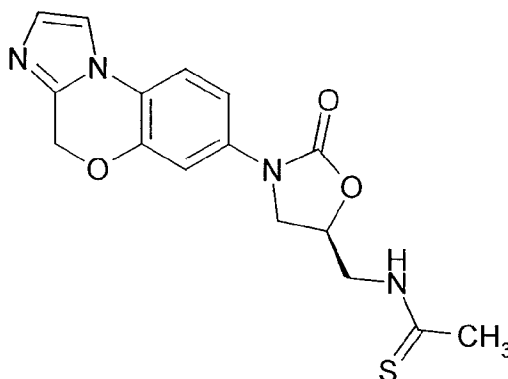
20 mg (0.07 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX und 0,5 ml (0,46 g; 6.15 mmol) Ameisensäureethylester werden über Nacht in einem 40°C warmen Ölbad zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen erfolgt eine dünnschichtchromatographische Trennung; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 4/1, Rf =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



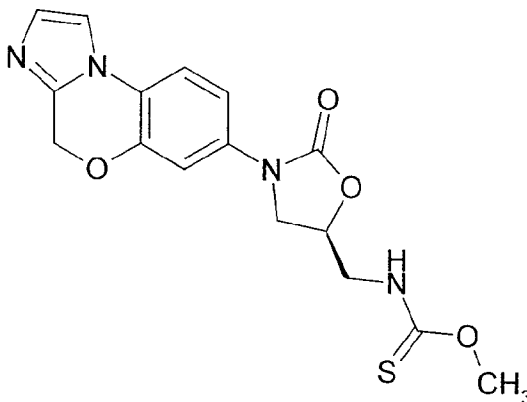
15 20 mg (0.07 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX und 50 mg (0.4 mmol) Dithioessigsäureethylester in 0,05 ml Dioxan werden 2 h in einem 60°C heißen Ölbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird alles dünnschichtchromatographisch gereinigt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1. Man erhält einen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

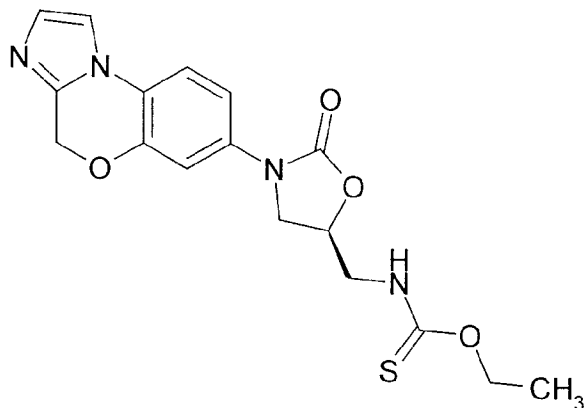
15 Rf (Dichlormethan/Methanol = 100/5) = 0,31

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

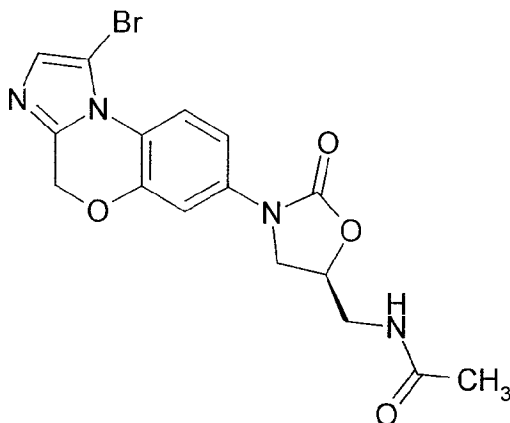
20 mg (62 μ mol) des Amin-Hydrochlorids aus Bsp. 30 werden in 1 ml Methanol aufgeschlämmt, mit 0,12 ml (0,124 mmol) 1 N Natronlauge und 9,78 mg (65,1 μ mol) Dimethylthiolothionocarbonat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Es wird alles zur Trockne eingengt und auf Kieselgelplatten aufgetrennt; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, Rf = 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

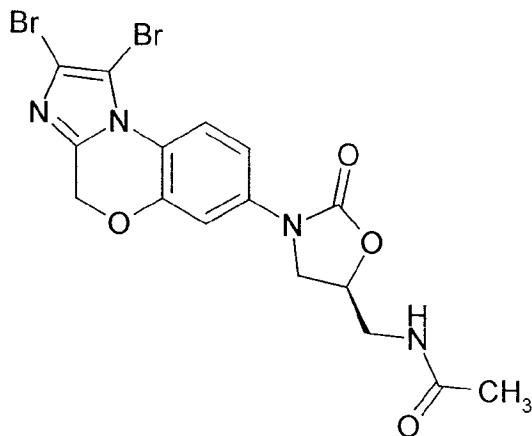


5

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

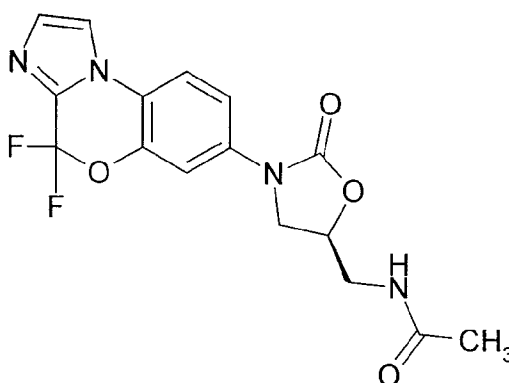
Ausbeute: 5 mg (7.0% d. Th.)

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 μ mol) 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

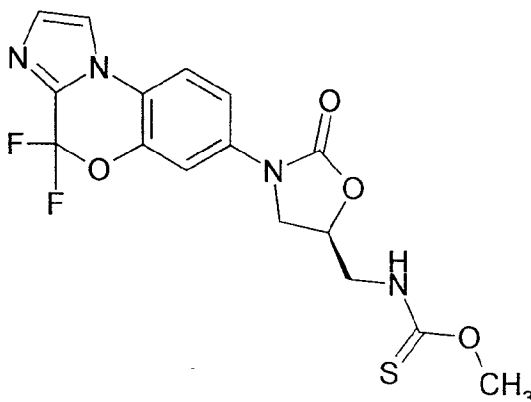
und 0.02 ml (22,2 mg; 0.22 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Man läßt 1 h bei RT nachrühren, dampft i.V. zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (s.o.).

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) Dimethylthiolothionocarbonat 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, Rf = 0,57

15

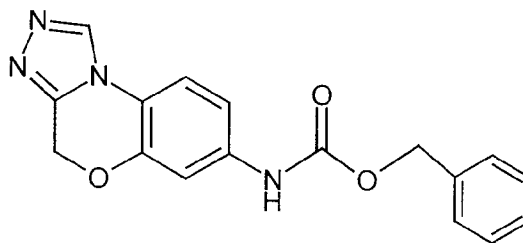
fbl. Festprodukt

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

20

Beispiel 45

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



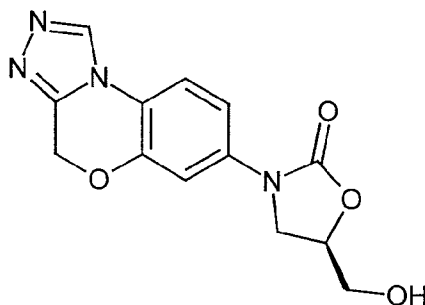
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel LXXXVI aus 0,28 g (1,49 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXVIII, 0,3 g (1,785 mmol) Chlorameisensäurebenzylester und
 5 3 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung in 2,1 ml Dioxan;
 fbl. Festprodukt

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-hydroxymethyl-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;

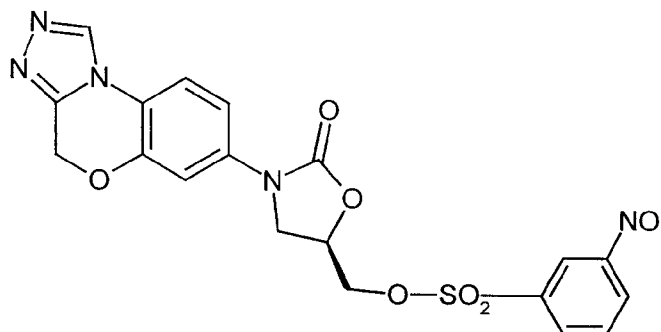
20 fbl. Festprodukt

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)

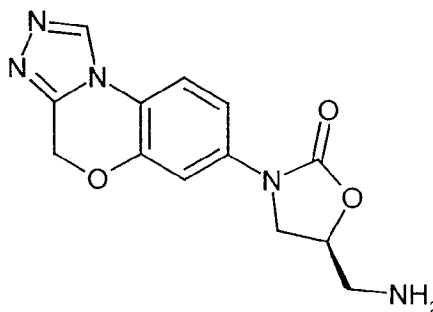
R_f (Dichlormethan / Methanol = 10 / 7) = 0,4

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

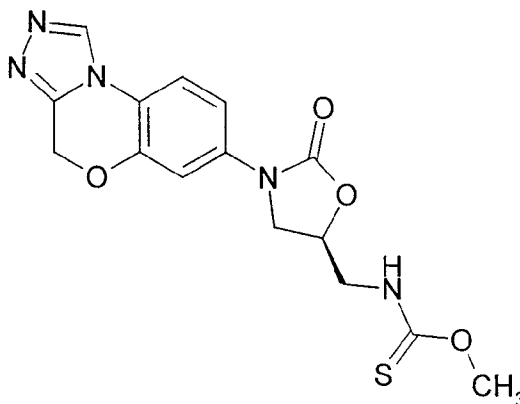
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel LXXXIX aus 75 mg (0,158 mmol) der obigen Verbindung (Beispiel 47) und 1,2 ml gesättigter Ammoniaklösung im wenig Isopropanol;

- 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

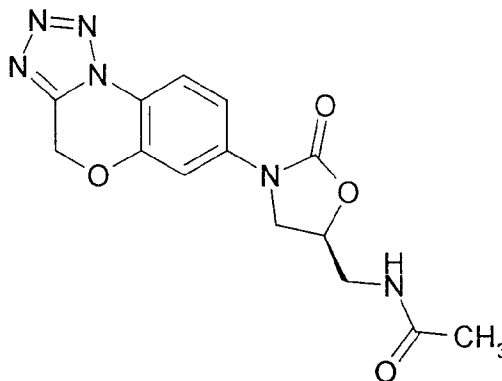
Hergestellt analog Bsp. 44 aus 40 mg (0.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel 48, 0,06 ml (0,04 g; 0.35 mmol) Hünig-Base und 30 mg (0.28 mmol) Dimethylthiothionocarbonat.

Rf (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-acetylaminoethyl-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

ubl. Festprodukt

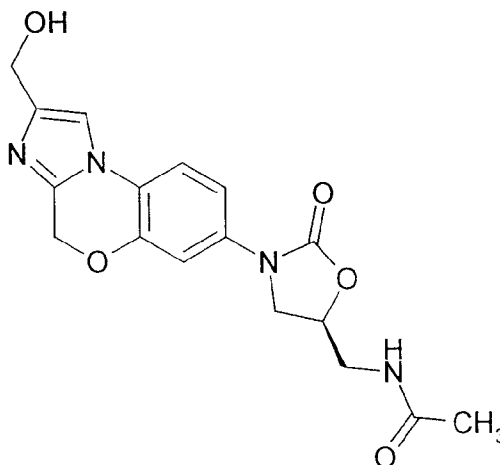
10

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-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on

15



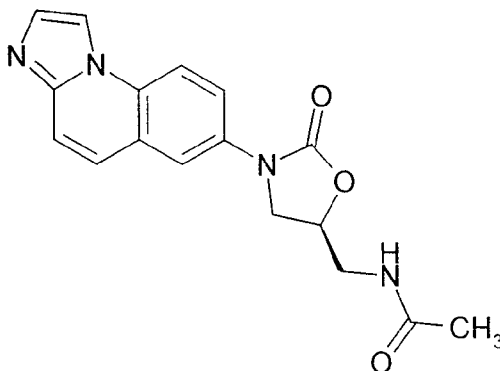
56 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Bsp. IC werden unter Argonatmosphäre in 9 ml abs. THF aufgenommen, auf 0°C abgekühlt und mit 113,1 µl einer 1,1 molaren Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in abs. THF (0.12 mmol) versetzt. Nach 3 h Rühren bei 0°C gibt man 3 ml einer 10%-igen Zitronensäure zu und trennt 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

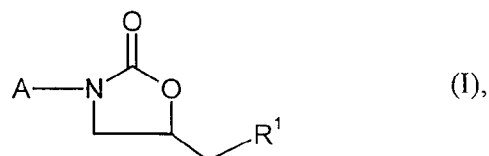
(5S)-3-(Imidazo-[1,2-a]-chinolin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



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

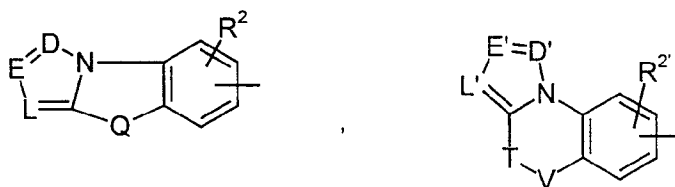
1. Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen der allgemeinen Formel (I)



5

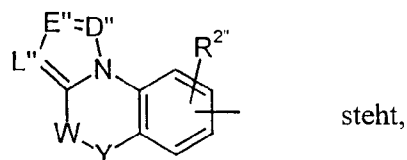
in welcher

A für Reste der Formeln



10

oder



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

20

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

25

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

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,

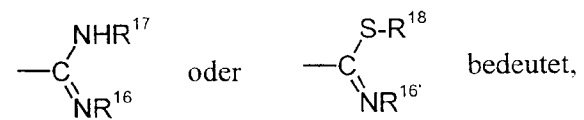
20 R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben,

oder

R⁹ Wasserstoff bedeutet

25 und

R¹⁰ einen Rest der Formel



worin

30

5 R¹⁶ 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 R¹⁷ und R¹⁸ 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 CR¹⁹ bedeuten,

15 worin

20 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

25 R²⁰ 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,
- R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,
- 15
- oder
- R²³ Wasserstoff bedeutet
- 20
- und
- R²⁴ Cyano oder einen Rest der Formel -CO-NR²⁵R²⁶ oder -CS-NR²⁷R²⁸ bedeutet,
- 25
- worin
- R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben,
- 30

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

worin

5

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

oder

10

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

15

und

R^{35} 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

R^{36} die oben angegebene Bedeutung von R^{35} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

- 5 R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,
- oder
- R³⁷ Wasserstoff bedeutet
- 10 und
- R³⁸ einen Rest der Formel -OR³⁹ bedeutet,
- worin
- 15 R³⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Al-
kyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen 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 $\text{—}\overset{\text{Z}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—R}^{46}$ 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 Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy 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
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,

10

15

20

oder

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,

25

30

oder

R⁴⁶ einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,

worin

5 R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

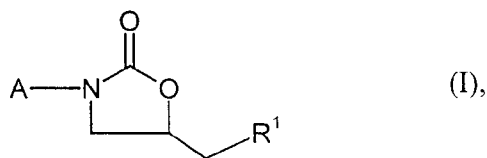
10

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

15

und deren Salze und N-Oxide.

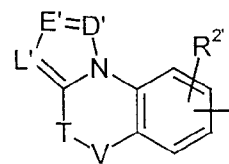
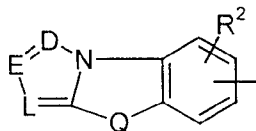
2. Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen der allgemeinen Formel (I)

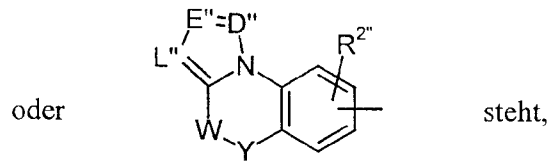


20

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

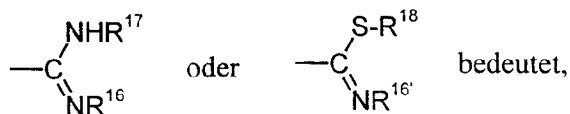
oder

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 substituiert ist,
- worin
- 10 R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
- oder
- 15 R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,
- worin
- 20 R²¹ Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 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 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
20 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
25 SO₂, SO, C=O oder CR²⁹R³⁰ bedeutet,

worin

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

30

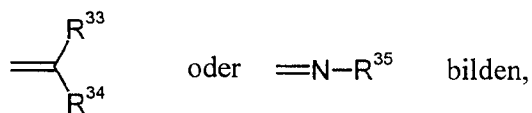
T einen Rest der Formel $CR^{31}R^{32}$ bedeutet,

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
- 15 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,
- 20 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
- R⁴⁰ und R⁴¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 10
- oder
- R⁴⁰ Wasserstoff bedeutet
- 15
- und
- R⁴¹ Hydroxy, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 20
- 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 $\text{---}\overset{\text{Z}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{---R}^{46}$ oder $\text{---P(O)(OR}^{47}\text{)(OR}^{48}\text{)}$ 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
 25 verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

30

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,

oder

10

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

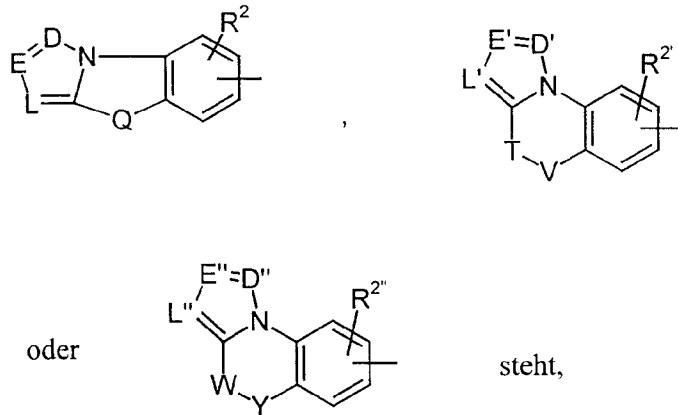
und deren Salze und N-Oxide.

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

in welcher

30

A für Reste der Formeln



oder

steht,

worin

5 R², 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 CR³ bedeuten,

10

worin

R³ Wasserstoff, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

E, E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR⁶ bedeuten,

20

worin

R⁶ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor oder Chlor bedeutet, oder

5 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,

oder

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

worin

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

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

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

25

worin

30

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

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,
- 5 worin
- 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,

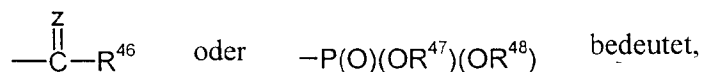
oder

25 R⁴⁴ Wasserstoff bedeutet,

und

R⁴⁵ einen Rest der Formel

30



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 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 die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

10

15

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.

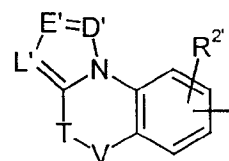
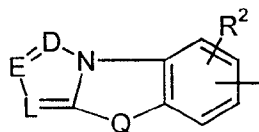
15

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

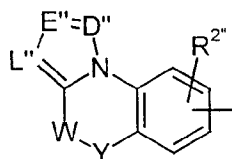
in welcher

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,

E, E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR⁶ bedeuten,

15

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 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
- 10 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,
- 15
- R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ bedeuten,
- 20
- worin
- 25 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,
- 30

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 sub-
stituiert ist,

worin

10 R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Al-
kyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl
oder Benzyl bedeutet,

15 oder

R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ be-
deutet,

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

- R³⁶ Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,
- Y einen Rest der Formel C=O oder -CR⁴⁰R⁴¹ bedeutet,
- 10 worin
- R⁴⁰ und R⁴¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 15 oder
- W und Y gemeinsam wahlweise für die Gruppe -CH=CH- stehen,
- 20 R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR⁴², -O-SO₂-R⁴³ oder -NR⁴⁴R⁴⁵ steht,
- worin
- 25 R⁴² Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁴³ 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 $\text{---}\overset{\text{Z}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{---R}^{46}$ 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,

worin

15 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

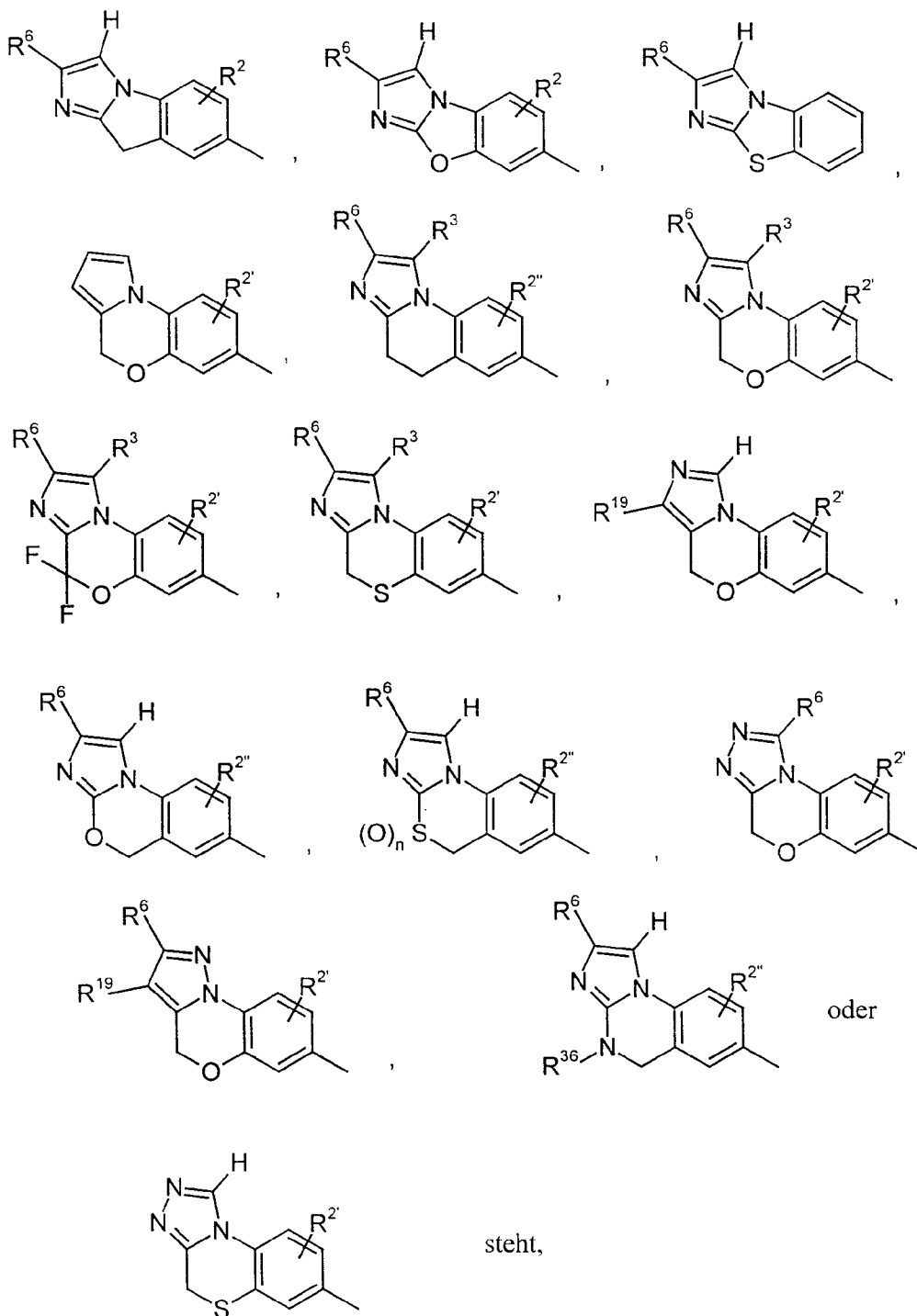
und deren Salze und N-Oxide.

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

25

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

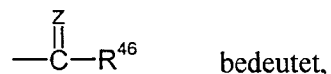
15

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,

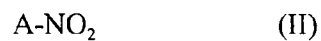
5 worin

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,

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



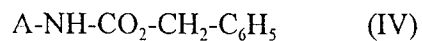
in welcher

30

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

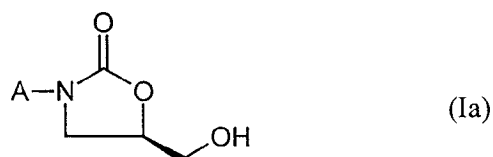
10

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

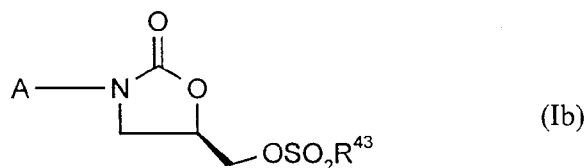
A die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

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

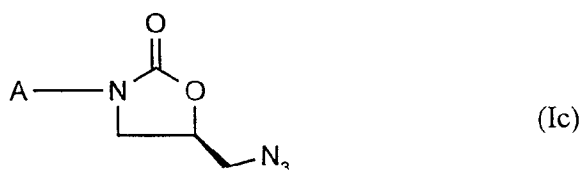
in welcher

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

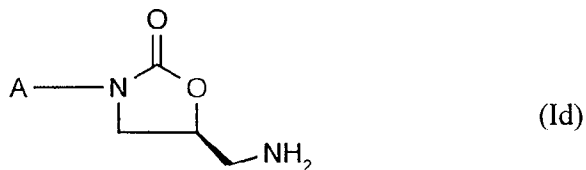
A die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

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

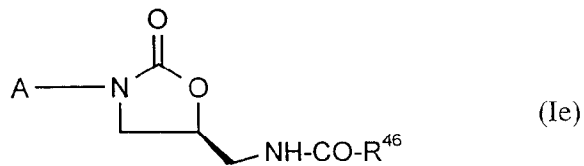
R^{46} die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat

und

Y für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest $-OCOR^{48}$ steht,

20

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



25

in welcher

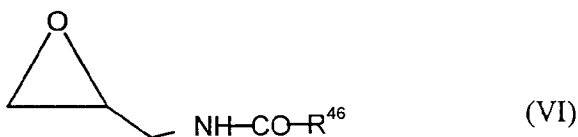
A und R⁴⁶ die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung haben,

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 umsetzt, die mit Carbonyl-diimidazol in inerten Lösemitteln zu enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) cyclisiert werden,

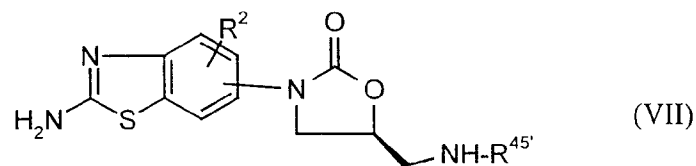
20

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 °	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

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

° Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search 22 June 1999	Date of mailing of the international search report 01/07/1999
--	---

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 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 ^o	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

Further documents are listed in the continuation of box C. 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 <h2 style="text-align: center;">22 June 1999</h2>	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 <h2 style="text-align: center;">Alfaro Faus, I</h2>
--	---

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: Internationales 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					
Recherchierter 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 ^o	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			
^o 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 "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Absenddatum 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 ^o	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

^o 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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22. Juni 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

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 EP 0874852 A	11-06-1997 04-11-1998



(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(43) Date of publication: **20.10.1999 Bulletin 1999/42** (51) Int Cl.⁶: **A61F 2/06**

(21) Application number: **99302918.0**

(22) Date of filing: **15.04.1999**

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
 Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

- **Llanos, Gerard H.**
Stewartsville, NJ 08886 (US)
- **Rakos, Ronald**
Monmouth Jct., NJ 08852 (US)
- **King, Kirsten**
Hoboken, NJ 07030 (US)

(30) Priority: **16.04.1998 US 61568**

(74) Representative: **Fisher, Adrian John**
CARPMAELS & RANSFORD
43 Bloomsbury Square
London WC1A 2RA (GB)

(71) Applicant: **Cordis Corporation**
Miami Lakes, Florida 33014 (US)

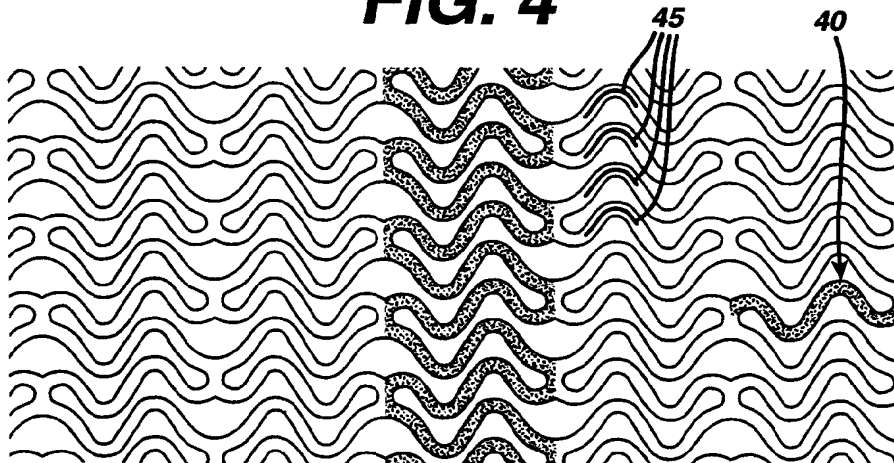
(72) Inventors:
 • **Wright, Carol**
Somerset, NJ 08873 (US)

(54) **Stent with local rapamycin delivery**

(57) Delivery of rapamycin locally, particularly from an intravascular stent, directly from micropores in the stent body or mixed or bound to a polymer coating ap-

plied on stent, to inhibit neointimal tissue proliferation and thereby prevent restenosis. This invention also facilitates the performance of the stent in inhibiting restenosis.

FIG. 4



Description

Field of the Invention:

[0001] Delivery of rapamycin locally, particularly from an intravascular stent, directly from micropores in the stent body or mixed or bound to a polymer coating applied on stent, to inhibit neointimal tissue proliferation and thereby prevent restenosis. This invention also facilitates the performance of the stent in inhibiting restenosis.

Background of the Invention:

[0002] Re-narrowing (restenosis) of an atherosclerotic coronary artery after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) occurs in 10-50% of patients undergoing this procedure and subsequently requires either further angioplasty or coronary artery bypass graft. While the exact hormonal and cellular processes promoting restenosis are still being determined, our present understanding is that the process of PTCA, besides opening the atherosclerotically obstructed artery, also injures resident coronary arterial smooth muscle cells (SMC). In response to this injury, adhering platelets, infiltrating macrophages, leukocytes, or the smooth muscle cells (SMC) themselves release cell derived growth factors with subsequent proliferation and migration of medial SMC through the internal elastic lamina to the area of the vessel intima. Further proliferation and hyperplasia of intimal SMC and, most significantly, production of large amounts of extracellular matrix over a period of 3-6 months results in the filling in and narrowing of the vascular space sufficient to significantly obstruct coronary blood flow.

[0003] Several recent experimental approaches to preventing SMC proliferation have shown promise although the mechanisms for most agents employed are still unclear. Heparin is the best known and characterized agent causing inhibition of SMC proliferation both in vitro and in animal models of balloon angioplasty-mediated injury. The mechanism of SMC inhibition with heparin is still not known but may be due to any or all of the following: 1) reduced expression of the growth regulatory protooncogenes *c-fos* and *c-myc*, 2) reduced cellular production of tissue plasminogen activator; are 3) binding and dequstration of growth regulatory factors such as fibrovalent growth factor (FGF).

[0004] Other agents which have demonstrated the ability to reduce myointimal thickening in animal models of balloon vascular injury are angiopeptin (a somatostatin analog), calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors (captopril, cilazapril), cyclosporin A, trapidil (an antianginal, antiplatelet agent), terbinafine (antifungal), colchicine and taxol (antitubulin antiproliferatives), and *c-myc* and *c-myb* antisense oligonucleotides.

[0005] Additionally, a goat antibody to the SMC mi-

toxin platelet derived growth factor (PDGF) has been shown to be effective in reducing myointimal thickening in a rat model of balloon angioplasty injury, thereby implicating PDGF directly in the etiology of restenosis. Thus, while no therapy has as yet proven successful clinically in preventing restenosis after angioplasty, the *in vivo* experimental success of several agents known to inhibit SMC growth suggests that these agents as a class have the capacity to prevent clinical restenosis and deserve careful evaluation in humans.

[0006] Coronary heart disease is the major cause of death in men over the age of 40 and in women over the age of fifty in the western world. Most coronary artery-related deaths are due to atherosclerosis. Atherosclerotic lesions which limit or obstruct coronary blood flow are the major cause of ischemic heart disease related mortality and result in 500,000-600,000 deaths in the United States annually. To arrest the disease process and prevent the more advanced disease states in which the cardiac muscle itself is compromised, direct intervention has been employed via percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) or coronary artery bypass graft (CABG).

[0007] PTCA is a procedure in which a small balloon-tipped catheter is passed down a narrowed coronary artery and then expanded to re-open the artery. It is currently performed in approximately 250,000-300,000 patients each year. The major advantage of this therapy is that patients in which the procedure is successful need not undergo the more invasive surgical procedure of coronary artery bypass graft. A major difficulty with PTCA is the problem of post-angioplasty closure of the vessel, both immediately after PTCA (acute reocclusion) and in the long term (restenosis).

[0008] The mechanism of acute reocclusion appears to involve several factors and may result from vascular recoil with resultant closure of the artery and/or deposition of blood platelets along the damaged length of the newly opened blood vessel followed by formation of a fibrin/red blood cell thrombus. Recently, intravascular stents have been examined as a means of preventing acute reclosure after PTCA.

[0009] Restenosis (chronic reclosure) after angioplasty is a more gradual process than acute reocclusion: 30% of patients with subtotal lesions and 50% of patients with chronic total lesions will go on to restenosis after angioplasty. While the exact mechanism for restenosis is still under active investigation, the general aspects of the restenosis process have been identified:

[0010] In the normal arterial wall, smooth muscle cells (SMC) proliferate at a low rate (<0.1%/day; ref). SMC in vessel wall exists in a 'contractile' phenotype characterized by 80-90% of the cell cytoplasmic volume occupied with the contractile apparatus. Endoplasmic reticulum, golgi bodies, and free ribosomes are few and located in the perinuclear region. Extracellular matrix surrounds SMC and is rich in heparin-like glycosylaminoglycans which are believed to be responsible for maintaining

SMC in the contractile phenotypic state.

[0011] Upon pressure expansion of an intracoronary balloon catheter during angioplasty, smooth muscle cells within the arterial wall become injured. Cell derived growth factors such as platelet derived growth factor (PDGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), epidermal growth factor (EGF), etc. released from platelets (i. e., PDGF) adhering to the damaged arterial luminal surface, invading macrophages and/or leukocytes, or directly from SMC (i.e., bFGF) provoke a proliferation and migratory response in medial SMC. These cells undergo a phenotypic change from the contractile phenotype to a 'synthetic' phenotype characterized by only few contractile filament bundles but extensive rough endoplasmic reticulum, golgi and free ribosomes. Proliferation/migration usually begins within 1-2 days post-injury and peaks at 2 days in the media, rapidly declining thereafter (Campbell et al., In: *Vascular Smooth Muscle Cells in Culture*, Campbell, J.H. and Campbell, G.R., Eds. CRC Press, Boca Ration, 1987, pp. 39-55); Clowes, A.W. and Schwartz, S.M., *Circ. Res.* 56:139-145, 1985).

[0012] Finally, daughter synthetic cells migrate to the intimal layer of arterial smooth muscle and continue to proliferate. Proliferation and migration continues until the damaged luminal endothelial layer regenerates at which time proliferation ceases within the intima, usually within 7-14 days postinjury. The remaining increase in intimal thickening which occurs over the next 3-6 months is due to an increase in extracellular matrix rather than cell number. Thus, SMC migration and proliferation is an acute response to vessel injury while intimal hyperplasia is a more chronic response. (Liu et al., *Circulation*, 79:1374-1387, 1989).

[0013] Patients with symptomatic reocclusion require either repeat PTCA or CABG. Because 30-50% of patients undergoing PTCA will experience restenosis, restenosis has clearly limited the success of PTCA as a therapeutic approach to coronary artery disease. Because SMC proliferation and migration are intimately involved with the pathophysiological response to arterial injury, prevention of SMC proliferation and migration represents a target for pharmacological intervention in the prevention of restenosis.

Summary of the Invention:

Novel Features and Applications to Stent Technology

[0014] Currently, attempts to improve the clinical performance of stents have involved some variation of either applying a coating to the metal, attaching a covering or membrane, or embedding material on the surface via ion bombardment. A stent designed to include reservoirs is a new approach which offers several important advantages over existing technologies.

Local Drug Delivery from a Stent to Inhibit Restenosis

[0015] In this application, it is desired to deliver a therapeutic agent to the site of arterial injury. The conventional approach has been to incorporate the therapeutic agent into a polymer material which is then coated on the stent. The ideal coating material must be able to adhere strongly to the metal stent both before and after expansion, be capable of retaining the drug at a sufficient load level to obtain the required dose, be able to release the drug in a controlled way over a period of several weeks, and be as thin as possible so as to minimize the increase in profile. In addition, the coating material should not contribute to any adverse response by the body (i.e., should be non-thrombogenic, non-inflammatory, etc.). To date, the ideal coating material has not been developed for this application.

[0016] An alternative would be to design the stent to contain reservoirs which could be loaded with the drug. A coating or membrane of biocompatible material could be applied over the reservoirs which would control the diffusion of the drug from the reservoirs to the artery wall.

[0017] One advantage of this system is that the properties of the coating can be optimized for achieving superior biocompatibility and adhesion properties, without the addition requirement of being able to load and release the drug. The size, shape, position, and number of reservoirs can be used to control the amount of drug, and therefore the dose delivered.

Description of the Drawings:

[0018] The invention will be better understood in connection with the following figures in which Figures 1 and 1A are top views and section views of a stent containing reservoirs as described in the present invention;

Figures 2a and 2b are similar views of an alternate embodiment of the stent with open ends;

Figures 3a and 3b are further alternate figures of a device containing a grooved reservoir; and

Figure 4 is a layout view of a device containing a reservoir as in Figure 3.

Detailed Description of the Invention

[0019] Pharmacological attempts to prevent restenosis by pharmacologic means have thus far been unsuccessful and all involve systemic administration of the trial agents. Neither aspirin-dipyridamole, ticlopidine, acute heparin administration, chronic warfarin (6 months) nor methylprednisolone have been effective in preventing restenosis although platelet inhibitors have been effective in preventing acute reocclusion after an-

gioplasty. The calcium antagonists have also been unsuccessful in preventing restenosis, although they are still under study. Other agents currently under study include thromboxane inhibitors, prostacyclin mimetics, platelet membrane receptor blockers, thrombin inhibitors and angiotensin converting enzyme inhibitors. These agents must be given systemically, however, and attainment of a therapeutically effective dose may not be possible; antiproliferative (or anti-restenosis) concentrations may exceed the known toxic concentrations of these agents so that levels sufficient to produce smooth muscle inhibition may not be reached (Lang et al., 42 *Ann. Rev. Med.*, 127-132 (1991); Popma et al., 84 *Circulation*, 1426-1436 (1991)).

[0020] Additional clinical trials in which the effectiveness for preventing restenosis of dietary fish oil supplements, thromboxane receptor antagonists, cholesterol lowering agents, and serotonin antagonists has been examined have shown either conflicting or negative results so that no pharmacological agents are as yet clinically available to prevent post-angioplasty restenosis (Franklin, S.M. and Faxon, D.P., 4 *Coronary Artery Disease*, 232-242 (1993); Serruys, P.W. et al., 88 *Circulation*, (part 1) 1588-1601, (1993).

[0021] Conversely, stents have proven useful in preventing reducing the proliferation of restenosis. Stents, such as the stent 10 seen in layout in Figure 4, balloon-expandable slotted metal tubes (usually but not limited to stainless steel), which when expanded within the lumen of an angioplastied coronary artery, provide structural support to the arterial wall. This support is helpful in maintaining an open path for blood flow. In two randomized clinical trials, stents were shown to increase angiographic success after PTCA, increase the stenosed blood vessel lumen and to reduce the lesion recurrence at 6 months (Serruys et al., 331 *New Eng Jour. Med*, 495, (1994); Fischman et al., 331 *New Eng Jour. Med*, 496-501 (1994). Additionally, in a preliminary trial, heparin coated stents appear to possess the same benefit of reduction in stenosis diameter at follow-up as was observed with non-heparin coated stents. Additionally, heparin coating appears to have the added benefit of producing a reduction in sub-acute thrombosis after stent implantation (Serruys et al., 93 *Circulation*, 412-422, (1996). Thus, 1) sustained mechanical expansion of a stenosed coronary artery has been shown to provide some measure of restenosis prevention, and 2) coating of stents with heparin has demonstrated both the feasibility and the clinical usefulness of delivering drugs to local, injured tissue off the surface of the stent.

[0022] Numerous agents are being actively studied as antiproliferative agents for use in restenosis and have shown some activity in experimental animal models. These include: heparin and heparin fragments (Clowes and Karnovsky, 265 *Nature*, 25-626, (1977); Guyton, J. R. et al. 46 *Circ. Res.*, 625-634, (1980); Clowes, A.W. and Clowes, M.M., 52 *Lab. Invest.*, 611-616, (1985); Clowes, A.W. and Clowes, M.M., 58 *Circ. Res.*, 839-845

(1986); Majesky et al., 61 *Circ Res.*, 296-300, (1987); Snow et al., 137 *Am. J. Pathol.*, 313-330 (1990); Okada, T. et al., 25 *Neurosurgery*, 92-898, (1989) colchicine (Currier, J.W. et al., 80 *Circulation*, 11-66, (1989); taxol (ref), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors (Powell, J.S. et al., 245 *Science*, 186-188 (1989), angiotensin (Lundergan, C.F. et al., 17 *Am. J. Cardiol.* (Suppl. B); 132B-136B (1991), Cyclosporin A (Jonasson, L. et al., 85 *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2303 (1988), goat-anti-rabbit PDGF antibody (Ferns, G.A.A., et al., 253 *Science*, 1129-1132 (1991), terbinafine (Nemecek, G.M. et al., 248 *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1167-11747 (1989), trapidil (Liu, M.W. et al., 81 *Circulation*, 1089-1093 (1990), interferon-gamma (Hansson, G.K. and Holm, 84 *J. Circulation*, 1266-1272 (1991), steroids (Colburn, M. D. et al., 15 *J. Vasc. Surg.*, 510-518 (1992), see also Berk, B.C. et al., 17 *J. Am. Coll. Cardiol.*, 111B-1 17B (1991), ionizing radiation (ref), fusion toxins (ref) antisense oligonucleotides (ref), gene vectors (ref), and rapamycin (see below).

[0023] Of particular interest in rapamycin. Rapamycin is a macrolide antibiotic which blocks IL-2- mediated T-cell proliferation and possesses antiinflammatory activity. While the precise mechanism of rapamycin is still under active investigation, rapamycin has been shown to prevent the G₁ to S phase progression of T-cells through the cell cycle by inhibiting specific cell cyclins and cyclin-dependent protein kinases (Siekierka, *Immunol. Res.* 13: 110-116, 1994). The antiproliferative action of rapamycin is not limited to T-cells; Marx et al. (*Circ Res* 76:412-417, 1995) have demonstrated that rapamycin prevents proliferation of both rat and human SMC *in vitro* while Poon et al. have shown the rat, porcine, and human SMC migratin can also be inhibited by rapamycin (*J Clin Invest* 98: 2277-2283, 1996). Thus, rapamycin is capable of inhibiting both the inflammatory response known to occur after arterial injury and stent implantation, as well as the SMC hyperproliferative response. In fact, the combined effects of rapamycin have been demonstrated to result in a diminished SMC hyperproliferative response in a rat femoral artery graft model and in both rat and porcine arterial balloon injury models (Gregory et al., *Transplantation* 55:1409-1418, 1993; Gallo et al., in press, (1997)). These observations clearly support the potential use of rapamycin in the clinical setting of post-angioplasty restenosis.

[0024] Although the ideal agent for restenosis has not yet been identified, some desired properties are clear: inhibition of local thrombosis without the risk systemic bleeding complications and continuous and prevention of the dequale of arterial injury, including local inflammation and sustained prevention smooth muscle proliferation at the site of angioplasty without serious systemic complications. Inasmuch as stents prevent at least a portion of the restenosis process, an agent which prevents inflammation and the proliferation of SMC combined with a stent may provide the most efficacious treatment for post-angioplasty restenosis.

Experiments

[0025] Agents: Rapamycin (sirolimus) structural analogs (macrocyclic lactones) and inhibitors of cell-cycle progression.

Delivery Methods:

[0026] These can vary:

- Local delivery of such agents (rapamycin) from the struts of a stent, from a stent graft, grafts, stent cover or sheath.
- Involving comixture with polymers (both degradable and nondegrading) to hold the drug to the stent or graft.
- or entrapping the drug into the metal of the stent or graft body which has been modified to contain micropores or channels, as will be explained further herein.
- or including covalent binding of the drug to the stent via solution chemistry techniques (such as via the Carmeda process) or dry chemistry techniques (e. g. vapour deposition methods such as rf-plasma polymerization) and combinations thereof.
- Catheter delivery intravascularly from a tandem balloon or a porous balloon for intramural uptake
- Extravascular delivery by the pericardial route
- Extravascular delivery by the advential application of sustained release formulations.

[0027] Uses: for inhibition of cell proliferation to prevent neointimal proliferation and restenosis.

prevention of tumor expansion from stents
prevent ingrowth of tissue into catheters and shunts inducing their failure.

1. Experimental Stent Delivery Method - Delivery from Polymer Matrix:

[0028] Solution of Rapamycin, prepared in a solvent miscible with polymer carrier solution, is mixed with solution of polymer at final concentration range 0.001 weight % to 30 weight % of drug. Polymers are biocompatible (i.e., not elicit any negative tissue reaction or promote mural thrombus formation) and degradable, such as lactone-based polyesters or copolyesters, e.g., polylactide, polycaprolacton-glycolide, polyorthoesters, polyanhydrides; poly-aminoacids; polysaccharides; polyphosphazenes; poly(ether-ester) copolymers, e.g., PEO-PLLA, or blends thereof. Nonabsorbable biocom-

patible polymers are also suitable candidates. Polymers such as polydimethylsiloxane; poly(ethylene-vinylacetate); acrylate based polymers or copolymers, e.g., poly(hydroxyethyl methylmethacrylate, polyvinyl pyrrolidone; fluorinated polymers such as polytetrafluoroethylene; cellulose esters.

[0029] Polymer/drug mixture is applied to the surfaces of the stent by either dip-coating, or spray coating, or brush coating or dip/spin coating or combinations thereof, and the solvent allowed to evaporate to leave a film with entrapped rapamycin.

2. Experimental Stent Delivery Method - Delivery from Microporous Depots in Stent Through a Polymer Membrane Coating:

[0030] Stent, whose body has been modified to contain micropores or channels is dipped into a solution of Rapamycin, range 0.001 wt% to saturated, in organic solvent such as acetone or methylene chloride, for sufficient time to allow solution to permeate into the pores. (The dipping solution can also be compressed to improve the loading efficiency.) After solvent has been allowed to evaporate, the stent is dipped briefly in fresh solvent to remove excess surface bound drug. A solution of polymer, chosen from any identified in the first experimental method, is applied to the stent as detailed above. This outerlayer of polymer will act as diffusion-controller for release of drug.

3. Experimental Stent Delivery Method - Delivery via lysis of a Covalent Drug Tether

[0031] Rapamycin is modified to contain a hydrolytically or enzymatically labile covalent bond for attaching to the surface of the stent which itself has been chemically derivatized to allow covalent immobilization. Covalent bonds such as ester, amides or anhydrides may be suitable for this.

4. Experimental Method - Pericardial Delivery

[0032] A: Polymeric Sheet Rapamycin is combined at concentration range previously highlighted, with a degradable polymer such as poly(caprolactone-glycolide) or non-degradable polymer, e.g., polydimethylsiloxane, and mixture cast as a thin sheet, thickness range 10µ to 1000p. The resulting sheet can be wrapped perivascularly on the target vessel. Preference would be for the absorbable polymer.

[0033] B: Conformal coating: Rapamycin is combined with a polymer that has a melting temperature just above 37°C, range 40°-45°C. Mixture is applied in a molten state to the external side of the target vessel. Upon cooling to body temperature the mixture solidifies conformally to the vessel wall. Both non-degradable and absorbable biocompatible polymers are suitable.

[0034] As seen in the figures it is also possible to mod-

ify currently manufactured stents in order to adequately provide the drug dosages such as rapamycin. As seen in Figures 1a, 2a and 3a, any stent strut 10, 20, 30 can be modified to have a certain reservoir or channel 11, 21, 31. Each of these reservoirs can be open or closed as desired. These reservoirs can hold the drug to be delivered. Figure 4 shows a stent 40 with a reservoir 45 created at the apex of a flexible strut. Of course, this reservoir 45 is intended to be useful to deliver rapamycin or any other drug at a specific point of flexibility of the stent. Accordingly, this concept can be useful for "second generation" type stents.

[0035] In any of the foregoing devices, however, it is useful to have the drug dosage applied with enough specificity and enough concentration to provide an effective dosage in the lesion area. In this regard, the reservoir size in the stent struts must be kept at a size of about 0.0005" to about 0.003". Then, it should be possible to adequately apply the drug dosage at the desired location and in the desired amount.

[0036] These and other concepts will be disclosed herein. It would be apparent to the reader that modifications are possible to the stent or the drug dosage applied. In any event, however, the any obvious modifications should be perceived to fall within the scope of the invention which is to be realized from the attached claims and their equivalents.

Claims

1. A stent comprising:
 - a generally thin walled cylinder, said cylinder containing a plurality of struts, said struts expandable dependent on the amount of force applied to said strut, and said struts having a generally uniform thickness; and a channel formed in at least one of said struts, said channel having a closed perimeter on all sides and an open top, and said channel smaller in all dimensions than said strut, said channel containing a therapeutic agent applied therein.
2. A stent according to claim 1 wherein said channel has a generally rectangular perimeter.
3. A stent according to claim 2 wherein said therapeutic agent is rapamycin coated to said channel.
4. The stent of claim 3 wherein said channel is rectangular in shape.
5. The stent of claim 3 containing struts with said channels.
6. The stent of claim 3 wherein said channel is laser cut into said strut.
7. The stent of claim 1 wherein the therapeutic agent

is rapamycin.

8. A stent comprising a generally thin walled structure containing a plurality of struts, the struts expandable to assume the shape of a lumen into which the stent is emplaced, said struts having a thickness, and a channel formed in at least one of said struts, said channel having a closed perimeter on all sides and an open top, and said channel smaller in all dimensions than said strut, said channel containing a therapeutic agent applied therein.

FIG. 1

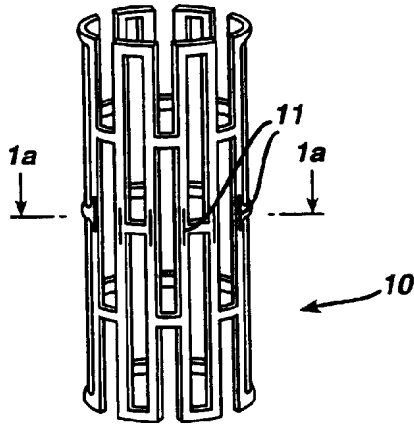


FIG. 1a

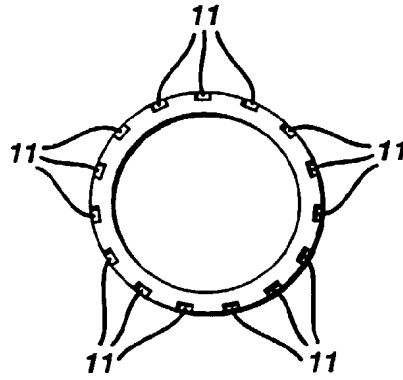


FIG. 2a

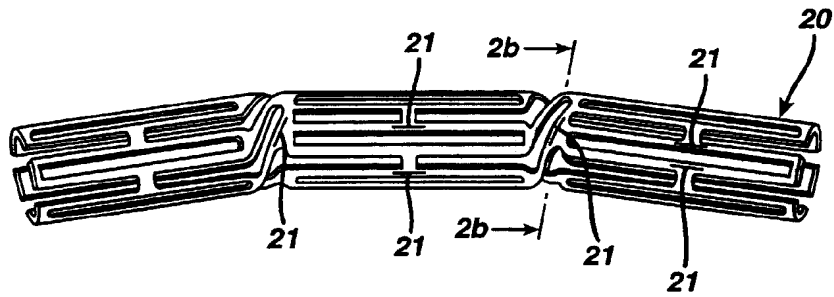


FIG. 2b

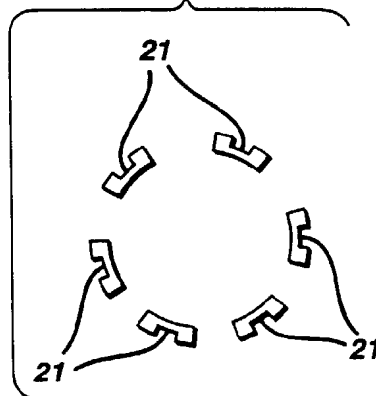


FIG. 3a

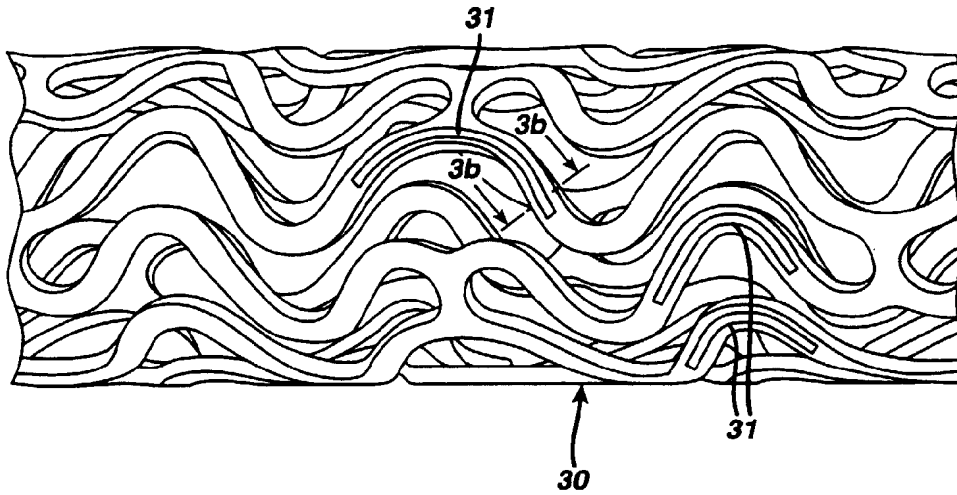


FIG. 3b

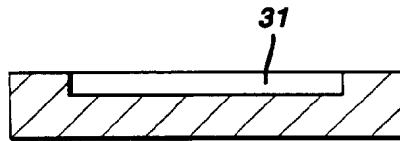
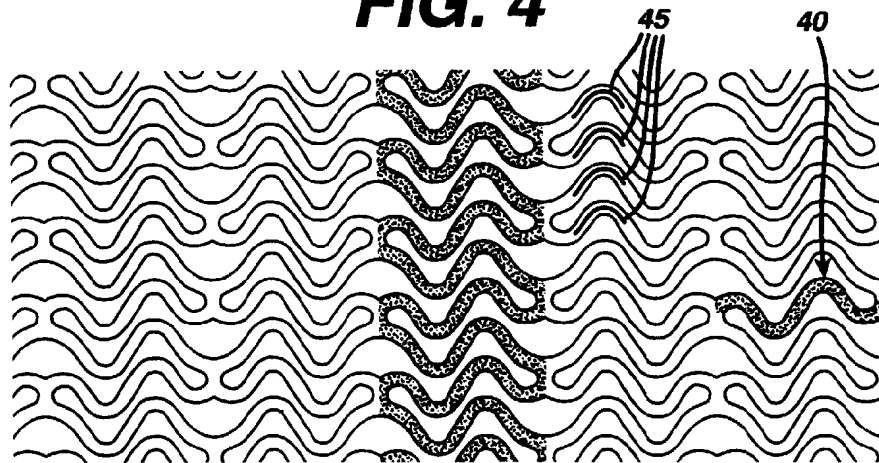


FIG. 4





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	ML	Mali	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	MN	Mongolia	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MR	Mauritania	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexico	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NL	Netherlands	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norway	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NZ	New Zealand	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	PL	Poland		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakstan	RO	Romania		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
CZ	Czech Republic	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Germany	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
DK	Denmark	LR	Liberia	SG	Singapore		
EE	Estonia						

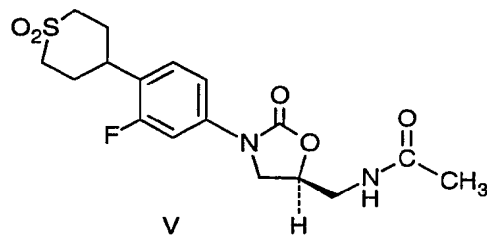
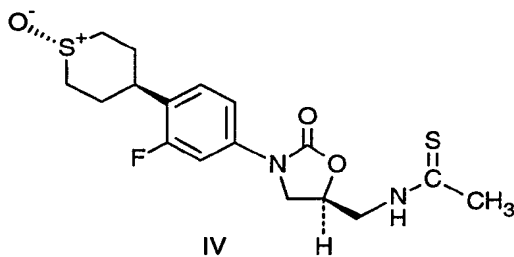
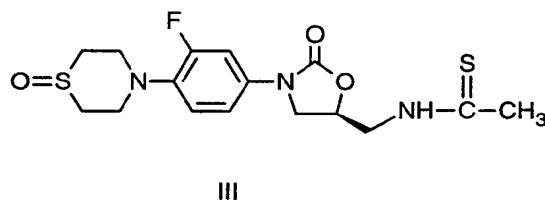
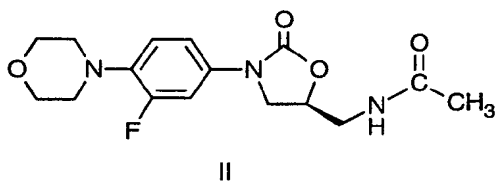
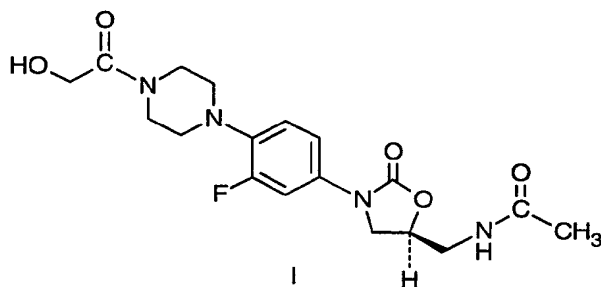
ENHANCEMENT OF OXAZOLIDINONE ANTIBACTERIAL AGENTS
ACTIVITY BY USING ARGININE DERIVATIVES

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.

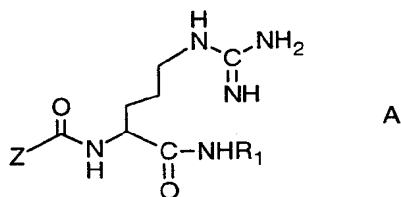
INFORMATION DISCLOSURE

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



30

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.

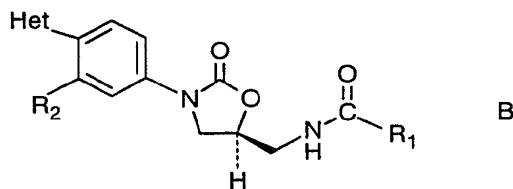
The term "aryl" refers to phenyl or naphthyl;

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-Larginyl- 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.

5

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
- 10 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.

15 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
20 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).
25 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).

30 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.

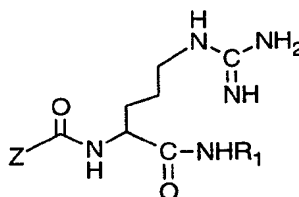
III. RESULTS

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
 5 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,
 10 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;

15 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,
 20 d) C₁₋₄ alkythio,
 e) halo, or
 f) thienyl, furanyl, or pyridyl;

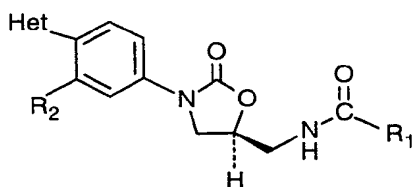
W is H, -NH₂, C₁₋₄ alkylamino, C₁₋₄ dialkylamino, halo, hydroxyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkythio, or azaheterocycle;

25 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
 30 of structure B



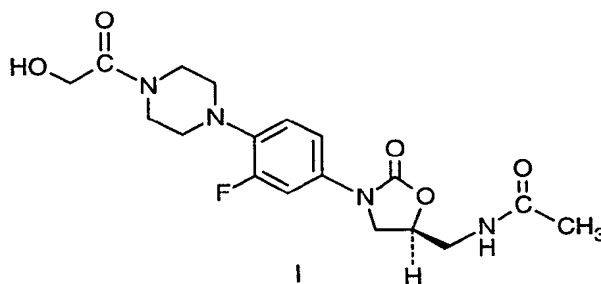
B

wherein R₁ is methyl, ethyl, cyclopropyl, or dichloromethyl;

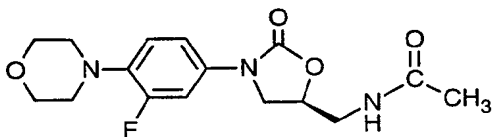
R₂ is hydrogen or fluoro; and

- 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.

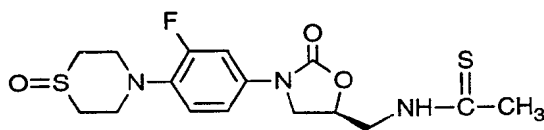
3. The method of claim 2 wherein the oxazolidinone antibacterial agent is a compound of structures I, II, III, IV or V.



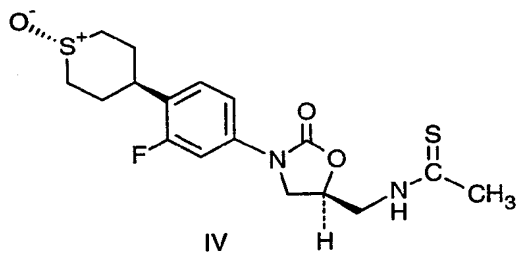
I



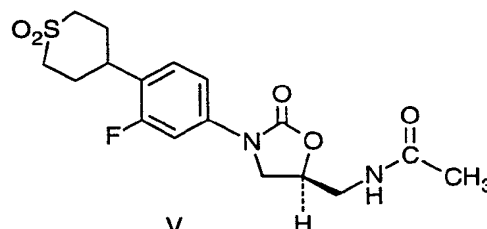
II



III



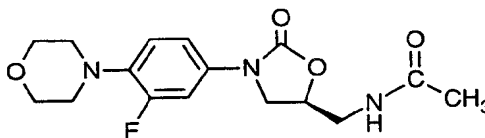
IV



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

PC1/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

4 October 1999

Date of mailing of the international search report

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	07-11-1996
		CA 2217865 A	24-10-1996
		EP 0823942 A	18-02-1998
		JP 11503913 T	06-04-1999

WO 9917791 A	15-04-1999	AU 6578598 A	27-04-1999



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/16</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/16748</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. März 2000 (30.03.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/06882</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 17. September 1999 (17.09.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 42 753.0 18. September 1998 (18.09.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KANIKANTI, Venkata-Rangarao [IN/DE]; Quettinger Strasse 24A, D-51381 Leverkusen (DE). RUPP, Roland [DE/DE]; Haferbusch 21, D-51467 Bergisch Gladbach (DE). BREN- DEL, Erich [DE/DE]; Im Wöll 10, D-42657 Solingen (DE). WEISEMANN, Claus [DE/US]; 204 Kellyridge Drive, Apex, NC 27502 (US). CHANTRAINE, Ernst [DE/DE]; Hebbornerstrasse 152, D-51467 Bergisch Gladbach (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE- SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(54) Title: MULTIPLE UNIT CONTROLLED FOOD EFFECT-INDEPENDENT RELEASE PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND METHOD FOR PREPARING THE SAME</p> <p>(54) Bezeichnung: AGITATIONSUNABHÄNGIGE PHARMAZEUTISCHE MULTIPLE-UNIT-RETARDZUBEREITUNGEN UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to orally applicable multiple unit controlled-release dosage forms with controlled food effect-independent active substance release and to a method for producing the same using a selected erodible hydrophilic polymer (HPC) and limiting the maximum size of the substance-containing polymer particle to ≤ 3 mm.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft oral applizierbare Multiple-Unit-Retarddosisformen mit kontrollierter Agitations-unabhängiger Wirkstofffreisetzung und Verfahren zu ihrer Herstellung unter Verwendung eines ausgewählten erodierbaren hydrophilen Polymers (HPC) und Limitierung der Maximalgröße der Wirkstoff-enthaltenden Polymerpartikel auf ≤ 3 mm.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

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

Agitationsunabhängige pharmazeutische Multiple-Unit-Retardzubereitungen
und Verfahren zu ihrer Herstellung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft oral applizierbare Multiple-Unit-Retarddosisformen mit kontrollierter und Agitations-unabhängiger Freisetzung und Verfahren zu ihrer Herstellung unter Verwendung eines ausgewählten erodierbaren hydrophilen Polymers.

10 Für viele Arzneimittel ist es wünschenswert, dass sie nach einmal täglicher Verabreichung eine kontrollierte, langanhaltende und gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffs gewährleisten. Auf diese Weise kann die gewünschte Plasmakonzentration ohne große Schwankungen über einen längeren Zeitraum aufrecht erhalten werden und somit die Arzneimittelsicherheit und die Patienten-Compliance erhöht werden.

15 Formulierungen, die den Wirkstoff auf diese Weise über einen definierten Zeitraum freisetzen, werden als Retardformulierungen bezeichnet. Es sind bereits verschiedene Techniken zu ihrer Herstellung bekannt.

Sehr häufig werden für diesen Zweck Single-Unit-Matrixtabletten eingesetzt, die den

20 Wirkstoff in einer Matrix aus Polymeren und einigen pharmazeutischen Hilfsstoffen enthalten. Das Polymer kann entweder hydrophil oder hydrophob sein oder eine Mischung daraus darstellen. Mittlerweile sind Matrixtabletten mit hydrophilen Polymeren sehr beliebt geworden, da diese vergleichsweise preiswert, nichttoxisch, auf herkömmlichen Anlagen verarbeitbar sind, usw.

25 Eine weitere Methode ist das Ummanteln von Zubereitungsformen mit gepufferten bzw. pH-abhängigen Umhüllungen, die eine kontrollierte Freisetzung in bestimmten Bereichen des Magen-Darm-Traktes gewährleisten soll.

30 Während die Erosions-Matrixtabletten anfällig sind gegenüber mechanischer Beanspruchung, insbesondere hydrodynamischen Belastungen, sind die pH-gesteuerten

Formulierungen anfällig gegenüber pH-Wert-Änderungen im Magen-Darm-Trakt. Während sich die Tablette durch den Magen-Darm-Trakt bewegt, variiert sowohl der pH-Wert, als auch die mechanische Beanspruchung, insbesondere auch in Abhängigkeit von Art und Menge der Füllung des Magens und des Verdauungstraktes. Diese Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung wird als „Agitationsabhängigkeit“ oder als „Food-Effekt“ bezeichnet. Es zeigt sich, dass die Freisetzungsrates der meisten Retardformulierungen abhängig ist von der Nahrungsaufnahme und somit unterschiedliche Wirkprofile auftreten in Abhängigkeit davon, ob die Einnahme des Arzneimittels vor, während oder nach einer Mahlzeit erfolgt.

10

Es gibt zahlreiche Versuche die unerwünschte Variabilität dieses „Food-Effekts“ auszuschalten bzw. zu minimieren. Für erosionskontrollierte Zubereitungen wurde ein annähernd agitationsunabhängiges Single-Unit-System beschrieben, das jedoch technisch sehr aufwendig und daher inpraktikabel ist (vgl. W.D. Lindner et al. Farm., 51 (1996) 263). Als weitere Möglichkeit einer agitationsunabhängigen Zubereitung wurde ein Single-Unit-osmotisches Pumpsystem beschrieben und teilweise erfolgreich vermarktet. Hierbei wird der Wirkstoff durch definierte Öffnungen oder Poren einer Kammer nach außen gepreßt, wobei der Preßdruck durch ein quellendes Polymer erzeugt wird, dessen Wasseraufnahme osmotisch gesteuert wird (vgl. US-Pat 4 449 983, US-Pat 4 203 400 und US-Pat 4 327 725).

20

Die Probleme und Nachteile der bisher vorgeschlagenen und eingesetzten agitationsunabhängigen Retardformulierungen sind bekannt und unter anderem in der Beschreibung von EP 0 425 298.A2 dargelegt. Gemäß dieser Anmeldung wird versucht die Agitationsunabhängigkeit von salzbildenden Wirkstoffen durch unterschiedliches Ummanteln mit schwerlöslichen Polymeren zu erreichen. Die Nachteile dieses Verfahrens liegen ebenfalls in den technisch aufwendigen Verfahrensmaßnahmen und in der Tatsache, dass nur bestimmte salzbildende und somit leicht lösliche Wirkstoffe eingesetzt werden können.

30

Als Multiple-Unit-Formulierung werden solche Formulierungen bezeichnet, die im Gegensatz zu sogenannten Single-Unit-Formulierungen wie Tabletten aus mehreren kleinen Partikeln wie z.B. Pellets, Granulaten, Minitabletten oder Körnern bestehen, die z.B. in einer Kapsel enthalten sind. Im Magen-Darm-Trakt liegen diese Partikel dann unabhängig voneinander vor. Solche Multiple-Unit-Formulierungen weisen eine Reihe von Vorteilen im Vergleich zu Single-Unit-Formulierungen auf. Sie sorgen für eine gleichmäßigere Absorption des Wirkstoffs und für geringere inter- und intraindividuelle Schwankungen der pharmacokinetischen Profile. Weiterhin lassen sich so in einfacher Weise verschiedene Wirkstoffe und Dosierungen z.B. in Kapseln einbringen. Diese Formulierungen können so den unterschiedlichen medizinischen Anforderungen ohne großen Aufwand angepaßt werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist darin zu sehen, agitationsunabhängige Multiple-Unit-Retardformulierungen, d.h. Formulierungen ohne störenden Food-Effekt für alle Arten von Wirkstoffen, insbesondere für schwerlösliche Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, die in einfacher Weise hergestellt werden können.

Multiple-Unit-Retardformulierungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind Formulierungen, die im USP Paddletest mit Apparat II 80 % des Wirkstoffs innerhalb von 4 bis 14 Stunden, vorzugsweise innerhalb von 6 bis 12 Stunden freisetzen, bezogen auf die gesamte Wirkstoffmenge in der Formulierung.

Agitationsunabhängig gemäß der vorliegenden Erfindung sind Formulierungen, die im USP XXII Paddletest mit 900 ml Freisetzungsmedium, pH 6,8 bei einer Rührgeschwindigkeit von 50 UpM und von 150 UpM eine maximale Freisetzungsdifferenz von $\pm 10\%$, vorzugsweise $\pm 5\%$ aufweisen.

Die Rührgeschwindigkeit des Paddletests nach USP wurden ausgewählt im Hinblick auf die Publikation B. Abrahamsson et al., Eur. J. Pharm. Sci., 46 (1998) 69, wonach die mechanische Beanspruchung einer Tablette im Magen-Darm-Trakt etwa mit den

Bedingungen zu vergleichen ist, die einer Rührbewegung im Paddletest mit bis ca. 150 U/min entsprechen.

Diese Aufgabe läßt sich erfindungsgemäß dadurch lösen, dass man

5

a) als hydrophiles Polymer Hydroxypropylcellulose (HPC) mit einem mittleren Molekulargewicht von 250 000 bis 1 200 000, vorzugsweise 350 000 bis 1 150 000 in einer Menge von 40 bis 95 Gew.-%, vorzugsweise 45 bis 90 Gew.-%, bezogen auf das Wirkstoff-Polymergemisch, und einem molaren Substitutionsgrad von ≥ 3 als retardierendes Erosionsmaterial einsetzt und

10

b) die Wirkstoff-Polymer-Kombination in kleine Partikel wie Pellets, Granulate oder Minitabletten mit einem maximalen Durchmesser von 0,2 bis 3,0 mm, vorzugsweise von 0,5 bis 2 mm, überführt,

15

Es kann auch HPC mit einem mittleren Molekulargewicht von 700 000 bis 1 200 000, vorzugsweise 850 000 bis 1 150 000 eingesetzt werden.

Unter maximalem Durchmesser wird hierbei die größte Längenausdehnung des Partikels verstanden; sie liegt erfindungsgemäß bei 0,2 bis 3 mm.

20

Gewünschtenfalls können die Minipartikel lackiert werden und auch weitere übliche pharmazeutische Hilfsstoffe hinzugefügt werden.

25

Diese retardierten Minipartikel können in einfacher Weise in den gewünschten Doseinheiten als Multiple-Unit-Retarddosisformen hergestellt und verabreicht werden, wie z.B. in Hardgelatinekapselformen, als Sachets oder zu Tabletten umgearbeitet werden, die unmittelbar nach Verabreichung wieder in die Minipartikel zerfallen und sich somit wie eine Multiple-Unit-Dosisform verhalten.

30

Bei Kenntnis des Standes der Technik war es nicht naheliegend, dass durch die Auswahl des oben genannten erodierbaren hydrophilen Polymers HPC und gleichzeitiger Limitierung der Maximalgröße der Wirkstoff-enthaltenden Polymerpartikel auf höchstens 3 mm Durchmesser eine agitationsunabhängige Retardformulierung hergestellt werden kann. Es war vielmehr zu erwarten, dass gerade leicht erodierbare hydrophile Polymere einen besonders starken Agitationseffekt bzw. Foodeffekt zeigen würden. Es ist z.B. bekannt, dass Nifedipin-enthaltende Matrixtabletten mit Durchmessern von 9 oder 10 mm, die HPC oder HPMC (Hydroxypropylmethylcellulose) als hydrophiles Polymer enthalten, stark agitationsabhängig sind und einen starken Food-Effekt zeigen. (Vgl. Adalat CC[®]; EP 0 299 211 und B. Abrahamsson et al, J. Controlled Rel., 52 (1998) 301).

Andererseits sind auch Minitabletten zur oralen Anwendung seit einiger Zeit bekannt und beschrieben (vgl. Colombo et al., Acta Technol. Legis. med. 1992, 3 (3), 137). Es ist aber bisher nicht bekannt, dass die erfindungsgemäßen Partikel mit einem maximalem Durchmesser von 3 mm agitationsunabhängige Retardformulierungen darstellen.

Zur Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe ist die Kombination beider Elemente a) und b) erforderlich. Eigene Versuche mit Minierosionstabletten, welche als Wirkstoff Nifedipin enthalten, die zwar einem Durchmesser von 2 mm besitzen, aber als erodierbares Polymer eine Mischung aus Hydroxyethylcellulose (HEC) und Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) enthalten, zeigen eine signifikante Agitationsabhängigkeit.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass durch die Kombination der Auswahl des erodierbaren hydrophilen Polymers HPC und die Reduzierung der Größe der einzusetzenden Minipartikel auf maximal 3 mm Durchmesser in einfacher und effektiver Weise agitationsunabhängige Multiple-Unit-Retardformulierungen erhalten werden können.

Nach orientierenden Tests zeigten die erfindungsgemäßen Formulierungen praktisch keine Nahrungsmittelabhängigkeit.

5 Die Herstellung der erfindungsgemäß einzusetzenden Pellets, Granulate, Minitabletten oder Körner erfolgt nach üblichen Methoden. Neben den herkömmlichen Formulierungsmethoden, in denen HPC mit dem Wirkstoff und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen unter Verwendung von Wasser oder organischen Lösungsmitteln granuliert wird, kann auch die Verwendung von Schmelzextrusionsmethoden in vorteil-

10 hafter Weise eingesetzt werden. Solche Schmelzextrusionsmethoden sind seit langem bekannt. Variationen dieser Schmelzextrusion werden auch in der jüngeren Patentliteratur vorgeschlagen (vgl. DE 195 04 831.8, EP 240 904, US-PS 5 456 923, EP 544 144 und insbesondere WO 96/25149).

15 Viele der bisher bekannten Methoden der Schmelzextrusion weisen gegenüber den erfindungsgemäß einsetzbaren Methoden eine Reihe von Nachteilen auf. So werden zur Herstellung eines Extrudates häufig mindestens zwei Polymere, z.B. ein wasserlösliches und ein wasserunlösliches verwendet. Durch die Notwendigkeit von zusätzlichen Weichmachern oder anderen Hilfsstoffen kann das Verhältnis Hilfs-

20 stoff/Arzneistoff ungünstig beeinflusst werden, so dass das fertige Produkt sehr voluminös und auch teuer ist. Gemäß der vorliegenden Erfindung können die agitations- und nahrungsunabhängigen Formulierungen bereits durch einfaches Mischen und Extrudieren des gewünschten Wirkstoffs mit HPC erhalten werden.

25 Gewünschtenfalls können natürlich auch für die erfindungsgemäßen Multiple-Unit-Retard-Formulierungen weitere Hilfsstoffe eingesetzt werden wie z.B. Magnesiumstearat oder Filmüberzüge oder Lackierungen, die das Aneinanderkleben der Partikel verhindern. Diese Hilfsstoffe haben jedoch keinen direkten Einfluß auf die agitationsunabhängige oder keinen Food-Effekt aufweisende Retardwirkung der erfindungsgemäßen Zubereitung.

30

Es ist auch möglich, für die Herstellung der Minitabletten neben dem wesentlichen Polymer HPC weitere hydrophile und wasserunlösliche Polymere wie z.B. Poly-methacrylatester einzusetzen. Ein Beispiel ist das bekannte Ammonio Methacrylat
5 Copolymer Typ B (Eudragit® RS PO).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung von Multiple-Unit-Retarddosisformen, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein therapeutisch wirksamer Stoff und HPC mit einem mittleren MG von 250 000 bis
10 1 200 000 als hydrophiles thermoplastisches, aber pharmazeutisch unbedenkliches Polymer sowie gegebenenfalls weitere übliche pharmazeutische Hilfsstoffe, die jedoch nicht zum Retardeffekt beitragen, gemischt, granuliert und tablettiert oder gemischt, extrudiert und granuliert werden zu Partikeln mit einem maximalen Teilchendurchmesser von 3 mm und diese dann in eine geeignete orale Applikationsform
15 überführt werden.

Beim Extrusionsverfahren werden therapeutisch wirksame Arzneistoffe und das Polymer entweder gleichzeitig, ohne vorheriges Mischen, oder als Mischung, nach vorherigem Mischen, in einem normalen Extruder, bevorzugterweise einem Doppel-schneckenextruder, gefördert, welcher vorher auf eine Temperatur erhitzt wurde, bei
20 der das Polymer und der Arzneistoff nicht abgebaut werden. Hierbei beträgt der Temperaturbereich an der Austrittsdüse des Extruders 50 bis 220°C, vorzugsweise 80 bis 210°C und besonders 100-180°C. Im Bereich des Produkteintritts in den Extruder beträgt die Temperatur um 25°C. Die Temperatur im Zwischenbereich des Extruders
25 liegt zwischen der Temperatur im Produkteintrittsbereich des Extruders und der Temperatur an der Austrittsdüse des Extruders.

Die homogene Mischung erweicht während des Durchlaufs durch den Extruder und wird am Ende durch eine Platte, die mindestens eine Düse mit einem definierten
30 Durchmesser von ca. 0,2 bis 3,0 mm, vorzugsweise von 0,5 bis 2,0 mm enthält,

gepreßt. Die extrudierten Stränge, die beim Austritt aus der Extruderdüse noch weich sind und bei Raumtemperatur schnell fest werden, werden unmittelbar nach ihrem Austritt zu Granulat mit einem Teilchendurchmesser von ca. 0,2 bis 3 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm, geschnitten. Alternativ werden die extrudierten Stränge sofort (on-line) granuliert (z.B. Wasser-Ring-Granulation oder Unterwasser-Granulation oder Luft-Granulation) oder sofort in Stücke geschnitten. Bevorzugt ist die Luftgranulation. Die erhaltenen Extrudate können direkt in Hartgelatine kapseln gefüllt werden. Als besondere Ausführungsform hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die erhaltenen Extrudate vor ihrer Einfüllung in Gelatine kapseln noch zu lackieren, vorzugsweise mit einem wasserunlöslichen aber wasserdurchlässigen und nicht gelbildenden Polymer.

Diese Retarddosisform gemäß der vorliegenden Erfindung ist nicht anfällig gegenüber mechanischer Beanspruchung bzw. hydrodynamischer Belastung im Magen-Darm-Trakt; die Rate der Wirkstofffreisetzung hängt daher nicht von der mechanischen Beanspruchung und der hydrodynamischen Belastung ab, der das Produkt ausgesetzt ist und ist unabhängig vom Füllungsgrad des Magens. Die Retarddosisform weist also keinen Food-Effekt auf.

Die lackierten Extrudate können mit konventionellen Hilfsstoffen (z.B. mikrokristalliner Cellulose, Ac-Di-Sol[®] usw.) zu Tabletten verpreßt werden. Diese Tabletten zerfallen rasch nach ihrer Verabreichung, so dass sich die Tablette wie eine Multi-Unit-Dosisform verhält.

Die Formulierung gemäß der vorliegenden Erfindung kann auch mit bekannten Tablettierungsprozessen hergestellt werden, bei denen die Inhaltsstoffe z.B. in bekannter Weise granuliert, gleitfähig gemacht und zu Mikrotabletten von einem Durchmesser ≤ 3 mm, vorzugsweise ≤ 2 mm komprimiert werden.

Die agitationsunabhängige Retardierung wird, wie bereits erwähnt, im Gegensatz zu den Formulierungen nach dem Stand der Technik bei der vorliegenden Erfindung durch die Kombination a) des verwendeten Polymers HPC und b) den maximalen Durchmesser erreicht, während die Beschichtung lediglich dazu dient, die Dosisform vor dem Verkleben zu schützen.

Bei dem zu verwendenden Wirkstoff kann es sich um beliebige oral zu verabreichende Arzneistoffe handeln, wie z.B. Antiinfektiva, Kreislaufmittel, Antimykotika, Antidepressiva, Antidementika, Antiepileptika, Antiphlogistika, Analgetika, Antiasthmatica, Antithrombotika, Antitumormittel, Antimalariamittel, nichtsteroidale entzündungshemmende Mittel (NSAID), Diuretika, Antiarrhythmica, blutzuckersenkende Mittel, ACE-Hemmer, Sedativa, Decongestiva, Antihistaminika oder Lipidsenker. Lipidsenker können unter anderem Apo B-Inhibitoren oder MTP-Inhibitoren sein. Von besonderem Interesse sind die Apo B-Inhibitoren gemäß EP 705 831, auf die hier ausdrücklich Bezug genommen wird. Von ganz besonderem Interesse ist die Substanz 2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)acetamid. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung werden nur diejenigen Arzneistoffe eingearbeitet, die sich unter den Temperaturen und Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die zu verabreichende Wirkstoff-menge pro Dosis Einheit kann je nach Art des Arzneistoffs und der Freisetzungsrates innerhalb weiter Grenzen variiert werden. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, auf einen Gew.-Teil Wirkstoff 0,8 bis 10 Gew.-Teile, vorzugsweise 1 bis 5 Gew.-Teile, des gelbildenden Polymers einzusetzen.

Im Gegensatz zu den bisher bekannten Techniken wird zur Retardation gemäß der vorliegenden Erfindung nur ein einziges Polymer benötigt. Die gewünschte Freisetzungsrates erhält man durch Variation der Herstellungsparameter. Die Arzneistoff-freisetzungsrates wird z.B. beeinflusst durch die Arzneistoffkonzentration im Endprodukt oder durch Verfahrensparameter der Extrusion, wie die Schnecken-geometrie,

die Extrusionsrate, die Extrusionstemperatur, der Durchmesser und die Oberfläche des Extrudats, die Viskosität und Molekulargewicht des Polymeren, usw.

5 Wie bereits erwähnt können auch weitere übliche Hilfsstoffe verwendet werden, die bei der Herstellung von festen Dosisformen in der Pharmazie üblich und aus der Literatur bekannt sind. Keiner dieser Hilfsstoffe ist jedoch notwendig um die erfindungsgemäß gewünschte Verzögerung der Freisetzung des Arzneistoffs und die Agitationsunabhängigkeit wesentlich zu beeinflussen. Diese Hilfsstoffe dienen vielmehr nur dazu, das Verfahren flexibler zu machen.

10

Man lackiert die Extrudate oder Minitabletten gegebenenfalls z.B. mit pH-unabhängigen wäßrigen Dispersionen wie einer Ethylcellulose-Dispersion (z.B. Aquacoat EC 30 Trademark of FMC) oder einem Poly(ethylacrylat, -methylemethacrylat) 2:1 (z.B. Eudragit NE 30 D Trademark of Röhm Pharma). Außerdem kann ein Weichmacher wie z.B. Triethylcitrat oder Tween 20 verwendet werden, damit der Lackfilm bei der Lagerung nicht spröde wird. In die Lacksuspension kann zusätzlich Magnesiumstearat als Antiklebmittel eingearbeitet werden. HPMC dient als Porenbildner. Der Lack hat im wesentlichen keinen Einfluß auf die Freisetzungsrates, ausgenommen, dass es während der ersten 1-2 Stunden nach der Verabreichung zu einer Verzögerung des Einsetzens der Freisetzung kommen kann (Lag-Zeit).

15

20

Als typische Lacksuspensionen für Minitabletten und Extrudate seien genannt:

(Alle Angaben in Gew.-%)

25

A. 30 - 60 % (bevorzugt 40 %) Eudragit® NE 30 D Dispersion; 3 - 10 % (bevorzugt 5 %) HPMC 3 cP; 0,05 - 0,5 % (bevorzugt 0,1 %) Tween 20; 1 - 7,5 % (bevorzugt 2,5 %) Magnesiumstearat und vollentsalztes Wasser bis 100 %.

B. 15 - 30 % (bevorzugt 25 %) Aquacoat® EC 30 D Dispersion; 3 - 10 % (bevorzugt 4 - 5 %) HPMC 15 cP; 0,5 - 4 % (bevorzugt 2 %) Triethylcitrat und vollentsalztes Wasser bis 100 %.

5 Die Lacksuspensionen z.B. werden hergestellt, indem man zunächst HPMC und den Weichmacher getrennt in Wasser löst und dann mit der Dispersion des Filmbildners mischt. Bei Anwesenheit von Magnesiumstearat wird dieses vor der Zugabe der Eudragit-NE-30-D-Dispersion in der wäßrigen Lösung von HPMC und Weichmacher dispergiert.

10

Die gegebenenfalls lackierten Partikel der erfindungsgemäßen Wirkstoff-Polymerkombination wie Pellets, Granulate, Minitabletten oder Körner können nach üblichen Methoden in Kapseln gefüllt, zu Tabletten gepreßt oder zu sonstigen bekannten Verabreichungsformen oder Fertigarzneimitteln weiterverarbeitet werden.

15

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

Einfluß der Paddle-Apitation auf die Wirkstofffreisetzung

Die Wirkstofffreisetzung aus den erfindungsgemäßen Beispielen 16 und 17 sowie aus dem Vergleichsbeispiel A über die Zeit wurde in einem USP XXII-Paddle-Test untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei den Beispielen 16 und 17 die Wirkstofffreisetzung bei 50 und 150 Umdrehungen pro Minute (UpM) über einen Zeitraum von 14 Stunden (also bis zur vollständigen Freisetzung) um maximal 5 % auseinanderlag, während beim Vergleichsbeispiel A Freisetzungsdifferenzen von bis zu 50 % auftraten.

10

Vergleichsbeispiel A

19,4 Gew. Teile Hydroxypropylmethylcellulose (Viskosität 100 000 cP, Typ 2208) und 45,3 Gew.- Teile Hydroxyethylcellulose (Viskosität 15 000 cP) werden mit einer wäßrigen Suspension von Nifedipin (30 Gew.-Teile) und Hydroxypropylcellulose (2 Gew.-Teile) einer Viskosität <10 cP granuliert. Das erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gleitfähig gemacht und zu 2 mm Minitabletten von 6,4 mg komprimiert. Die Minitabletten werden auf herkömmliche Weise mit einer wäßrigen Dispersion von Eudragit NE 30 D, Magnesiumstearat, Tween 20®, Hydroxypropylmethylcellulose 3 cP und Wasser lackiert. Pro kg Minitabletten werden 0,6 kg Lacksuspension A aufgesprüht. Einige lackierte Minitabletten mit einem Äquivalent von 30 mg Nifedipin werden verkapselt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

5 3 kg des Arzneistoffs Nifedipin werden mit 7 kg hochviskosem HPC (MG 400 000 von Nippon Soda, Japan) gemischt. Die Mischung wird auf einem Doppelschneckenextruder mit zwei Austrittsdüsen mit einem Durchmesser von 2 mm verarbeitet. Das Material wird bei einer Düsentemperatur von 150°C extrudiert. Die Temperatur der verschiedenen Untereinheiten im Extruderzylinder wird auf eine Temperatur eingestellt, die mindestens etwa 10°C unter der Düsentemperatur liegt. Das Extrudat wird in etwa 2 mm lange Zylinder geschnitten und in einer Wirbelschichtlackieranlage lackiert. Pro kg Extrudat werden 0,6 kg der Lacksuspension A aufgesprüht. Die Lackierung erfolgt unter üblichen Bedingungen.

15 Beispiel 2

Analog Beispiel 1, jedoch werden 2 kg Nifedipin mit 8 kg des gleichen Polymertyps gemischt.

20 Beispiel 3

Analog Beispiel 1, jedoch beträgt die Düsentemperatur 160°C.

Beispiel 4

25

Analog Beispiel 1, jedoch beträgt der Düsendurchmesser 1,4 mm.

Beispiel 5

Analog Beispiel 1, jedoch beträgt der Düsendurchmesser 0,8 mm.

5 **Beispiel 6**

Analog Beispiel 1, jedoch wurden die extrudierten Stränge zunächst in etwa 3 mm lange Zylinder geschnitten.

10 **Beispiel 7**

Analog Beispiel 1, jedoch wurden die etwa 2 mm langen geschnittenen Zylinder nicht lackiert.

15 **Beispiel 8**

Analog Beispiel 1, jedoch beträgt die Düsentemperatur 140°C.

Beispiel 9**20**

Analog Beispiel 1, jedoch wird als Polymer HPC mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 850 000 (Fa. Hercules, USA) verwendet.

Beispiel 10**25**

Analog Beispiel 1, jedoch wird als Polymer HPC mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 1 000 000 (Fa. Hercules, USA) verwendet.

Beispiel 11

Analog Beispiel 1, jedoch wird als Arzneistoff Nisoldipin verwendet.

5 **Beispiel 12**

Analog Beispiel 1, jedoch wird als Arzneistoff Nimodipin verwendet, HPC (MG 400 000, Nippon Soda, Japan) eingesetzt, und die Düsentemperatur beträgt 110°C.

10 **Beispiel 13**

Die gleiche Zusammensetzung wie in Beispiel 1 wird in einer kommerziell erhältlichen Extrusions- und Granulationsvorrichtung unter den gleichen Extrusionsbedingungen extrudiert und dann durch das Wasser-Ring-Verfahren sofort granuliert und getrocknet. Die entstandenen Extrudate waren leicht gerundet und dadurch besser verarbeitbar.

Beispiel 14

20 Die gleiche Zusammensetzung wie in Beispiel 1 wird in einer kommerziell erhältlichen Extrusionsvorrichtung extrudiert mit einer Düsenplatte 40 x 0,8 mm oder 36 x 1,3 mm Bohrungen, und dann durch Luft-Granulation sofort on-line granuliert und getrocknet. Die entstandenen Extrudate waren besser verarbeitbar. Die Granulate wurden wie in Beispiel 1 lackiert.

25**Beispiel 15**

Die gleiche Zusammensetzung wie in Beispiel 1 wird durch einen Extruder mit Austrittsdüsen mit einem Durchmesser von 1 mm extrudiert, der extrudierte Strang durch

Besprühen mit Wasser gekühlt und sofort granuliert und getrocknet. Die erhaltenen Extrudate werden wie in Beispiel 1 beschrieben, weiterverarbeitet.

Beispiel 16

5

250 Teile (Gew.) Hydroxypropylcellulose (MG 1 000 000; Viskosität 1 500 bis 3 000 cP (1 % w/v; 25°C)) werden mit einer wäßrigen Suspension von Nifedipin (30 Teile) und Hydroxypropylcellulose (2 Teile) einer Viskosität <10 cP granuliert. Das erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat (1,5 Teile) gleitfähig gemacht und zu

10 2 mm-Minitabletten von 6,5 mg komprimiert. Die Minitabletten werden auf herkömmliche Weise mit einer wäßrigen Dispersion von Eudragit NE 30 D, Magnesiumstearat, Tween 20®, Hydroxypropylmethylcellulose 3 cP und Wasser lackiert. Pro kg Minitabletten werden 0,6 kg Lacksuspension A aufgesprüht. Einige lackierte Minitabletten mit einem Äquivalent von 30 mg Nifedipin werden verkapselt.

15

Beispiel 17

Hydroxypropylcellulose entsprechend Beispiel 16 (42,6 Teile) wird mit Eudragit® RS PO (40,8 Teile) vermischt und mit einer wäßrigen Suspension von Nifedipin (30

20 Teile) und Hydroxypropylcellulose (2 Teile) einer Viskosität <10 cP granuliert. Das erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat (1,5 Teile) gleitfähig gemacht und zu 2 mm-Minitabletten von 6,5 mg komprimiert. Die Minitabletten (2 mm Durchmesser) werden analog Beispiel 16 lackiert.

25

Beispiel 18

1 kg 2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-yl-methyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)acetamid werden mit 2 kg HPC (MG 250 000-400 000, Nippon Soda, Japan) gemischt. Die Mischung wird auf einem Doppelschneckenextruder mit zwei Austrittsdüsen mit einem Durchmesser von 2 mm

30

verarbeitet. Das Material wird bei einer Düsentemperatur von 215°C extrudiert. Das Extrudat wird in etwa 2 mm lange Zylinder geschnitten und in einer Wirbelschichtlackieranlage analog Beispiel 1 lackiert.

- 5 Falls nicht ausdrücklich anders angegeben, soll der Begriff „Teile“ in der vorliegenden Anmeldung immer als „Gew.-Teile“ verstanden werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer oral applizierbaren Multiple-Unit-Retarddosiformulierung mit kontrollierter Agitations-unabhängiger Freisetzung, dadurch gekennzeichnet, dass man den hydrophilen Polymer HPC mit einem mittleren Molekulargewicht von 250 000 bis 1 200 000 in einer Menge von 40 bis 95 Gew.-%, bezogen auf das Wirkstoff-Polymergemisch und einem molaren Substitutionsgrad von mindestens 3 als retardierendes Erosionsmaterial mit mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff kombiniert und diese Wirkstoff-Polymerkombination in kleine Partikel mit einem Durchmesser von 0,2 bis 3,0 mm überführt und diese bei der Herstellung von wirksamen oralen Applikationsformen und Fertigarzneimittel verwendet.
5
2. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man HPC in einer Menge von 45 bis 90 Gew.-% einsetzt.
10
3. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man HPC mit einem mittleren Molekulargewicht von 350 000 bis 1 150 000 einsetzt.
15
4. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wirkstoff-Polymerkombination in kleine Partikel mit einem maximalen Durchmesser von 0,5 bis 2 mm überführt.
20
5. Verfahren zur Herstellung von Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Partikel der Wirkstoff-Polymerkombination durch Schmelzextrusion und Granulation herstellt.
25

6. Verfahren zur Herstellung von Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Partikel der Wirkstoff-Polymerkombination durch herkömmliche Tablettierungsmethoden herstellt.
- 5 7. Verfahren zur Herstellung von Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wirkstoff-Polymerkombinationspartikel in Form von Pellets, Granulaten, Minitabletten oder Körnern herstellt und diese in einer wirksamen Dosierung in Kapseln füllt.
- 10 8. Verfahren zur Herstellung von Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wirkstoff-Polymerkombinationspartikel zusätzlich lackiert.
- 15 9. Verwendung von HPC mit einem mittleren Molekulargewicht von 250 000 bis 1 200 000 bei der Herstellung von Agitations-unabhängigen pharmazeutischen Retard-Zubereitungen, erhältlich gemäß Anspruch 1.
- 20 10. Verwendung von HPC mit einem mittleren Molekulargewicht von 350 000 bis 1 150 000 als wesentlichem Retardierungspolymer und gegebenenfalls geringer Mengen weiterer hydrophiler Polymere wie Polymethacrylester bei der Herstellung von Agitations-unabhängigen Retard-Zubereitungen gemäß Anspruch 1.
- 25 11. Verwendung von Wirkstoff-Polymerkombinationspartikeln gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Fertigarzneimitteln in Form von Kapseln oder Tabletten.
12. Oral applizierbare Multiple-Unit-Retarddosisformulierungen mit kontrollierter Agitations-unabhängiger Freisetzung erhältlich gemäß Anspruch 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/06882

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/16

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 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.
X	EP 0 205 282 A (EUROCELTIQUE) 17 December 1986 (1986-12-17) claims 1,8,14 column 2, line 19 - line 30 examples 1-7	1, 3-6, 8-12
A	ACQUIER, R., ET AL.: "Hydroxypropyl cellulose et liberation des principes actifs I. Influence de la masse moleculaire du polymere et de sa concentration" S.T.P PHARMA SCIENCES, vol. 2, no. 6, 1992, pages 469-474, XP000865524 the whole document	1-12

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

19 January 2000

Date of mailing of the international search report

31/01/2000

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

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/06882

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>ACQUIER, R.; ET AL.: "Approche du comportement des hydroxypropylcelluloses en presence d'eau, en fonction de la masse moleculaire et de la concentration" PHARMACEUTICA ACTA HELVETIAE, vol. 67, no. 11, 1992, pages 315-320, XP000863695 Bern, CH the whole document</p> <p style="text-align: right;">-----</p>	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...formation on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/06882

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 205282	A	17-12-1986	AT 127687 T	15-09-1995
			AU 595801 B	12-04-1990
			AU 5828486 A	18-12-1986
			CA 1277913 A	18-12-1990
			DE 3650390 D	19-10-1995
			DE 3650390 T	04-04-1996
			DK 273086 A	12-12-1986
			ES 555899 A	16-07-1987
			FI 862479 A, B,	12-12-1986
			IL 78991 A	26-07-1990
			JP 2513999 B	10-07-1996
			JP 61286321 A	16-12-1986
			KR 8902949 B	14-08-1989
			NO 862287 A, B,	12-12-1986
			PT 82746 A, B	01-07-1986
			US 4940587 A	10-07-1990

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06882

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K9/16

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 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.
X	EP 0 205 282 A (EUROCELTIQUE) 17. Dezember 1986 (1986-12-17) Ansprüche 1,8,14 Spalte 2, Zeile 19 - Zeile 30 Beispiele 1-7 ----	1,3-6, 8-12
A	ACQUIER, R., ET AL.: "Hydroxypropyl cellulose et liberation des principes actifs I. Influence de la masse moleculaire du polymere et de sa concentration" S.T.P PHARMA SCIENCES, Bd. 2, Nr. 6, 1992, Seiten 469-474, XP000865524 das ganze Dokument ----- -/--	1-12

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 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
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 19. Januar 2000	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 31/01/2000
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 Ventura Amat, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	ACQUIER, R.; ET AL.: "Approche du comportement des hydroxypropylcelluloses en presence d'eau, en fonction de la masse moleculaire et de la concentration" PHARMACEUTICA ACTA HELVETIAE, Bd. 67, Nr. 11, 1992, Seiten 315-320, XP000863695 Bern, CH das ganze Dokument -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06882

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 205282 A	17-12-1986	AT 127687 T	15-09-1995
		AU 595801 B	12-04-1990
		AU 5828486 A	18-12-1986
		CA 1277913 A	18-12-1990
		DE 3650390 D	19-10-1995
		DE 3650390 T	04-04-1996
		DK 273086 A	12-12-1986
		ES 555899 A	16-07-1987
		FI 862479 A, B,	12-12-1986
		IL 78991 A	26-07-1990
		JP 2513999 B	10-07-1996
		JP 61286321 A	16-12-1986
		KR 8902949 B	14-08-1989
		NO 862287 A, B,	12-12-1986
		PT 82746 A, B	01-07-1986
		US 4940587 A	10-07-1990

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



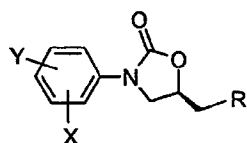
(43) International Publication Date
14 June 2001 (14.06.2001)

PCT

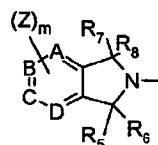
(10) International Publication Number
WO 01/42242 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 413/10, 471/04, 487/04, 498/04, A61K 31/422, 31/437, 31/4985, 31/519, 31/424, A61P 31/04 // (C07D 471/04, 209:00, 487:04, 209:00)
- (21) International Application Number: PCT/US00/21093
- (22) International Filing Date: 2 August 2000 (02.08.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/148,621 12 August 1999 (12.08.1999) US
- (71) Applicant: ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. [US/US]; U.S. Route #202, P.O. Box 300, Raritan, NJ 08869-0602 (US).
- (72) Inventors: PAGET, Steven; 2 Camdon Road, Belle Mead, NJ 08502 (US). HLASTA, Dennis; 5008 Davis Drive, Doylestown, NJ 18901 (US).
- (74) Agents: CIAMPORCERO, Audley, A. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (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, 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), 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.*

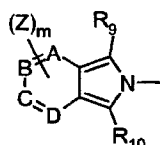
(54) Title: ANTIBACTERIAL HETEROBICYCLIC SUBSTITUTED PHENYL OXAZOLIDINONES



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: Bicyclic heterocyclic substituted phenyl oxazolidinone compounds of formula (I): wherein Y is a radical of formulae (II) or (III) in which the substituents have the meaning indicated in the description. These compounds are useful as antibacterial agents.

WO 01/42242 A1

ANTIBACTERIAL HETEROBICYCLIC SUBSTITUTED PHENYL OXAZOLIDINONES

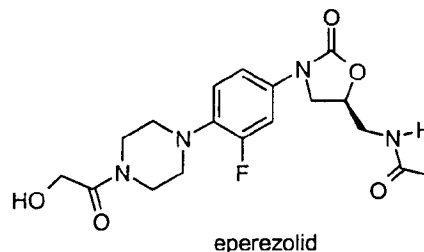
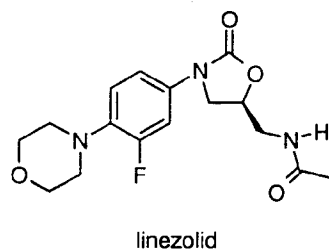
5

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to the field of phenyl oxazolidinone compounds having antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, pharmaceutical compositions containing the compounds, and methods of treating bacterial infections with the compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Oxazolidinones have been identified, within the last twenty years, as a new class of antibacterials which are active against numerous multidrug-resistant gram positive organisms. Particularly problematic pathogens include methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), glycopeptide-intermediate resistant *Staphylococcus aureus* (GISA), vancomycin-resistant *enterococci* (VRE) and penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. As a class, oxazolidinones exhibit a unique mechanism of action. Studies have shown that these compounds selectively bind to the 50S ribosomal subunit and inhibit bacterial translation at the initiation phase of protein synthesis. Exemplary members of oxazolidinones are linezolid (see WO 95/07271) and eperezolid.



U.S. Pat. No. 5,792,765 to Riedl et al. discloses a series of substituted oxazolidinones (cyanoguanidine, cyanoamidines, and amidines) useful as antibacterial medicaments.

U. S. Patent No. 5,910,504 to Hutchinson discloses a series of hetero-
aromatic ring substituted phenyl oxazolidinones, including indolyl substituted
compounds useful as antibacterial agents.

5

WO 98/54161 (Hester et al.) discloses amides, thioamides, ureas, and
thioureas which are antibacterial agents.

WO 95/07271 (Barbachyn et al.) discloses oxazine and thiazine
oxazolidinone derivatives such as linezolid and its analogs which are useful
antimicrobial agents, effective against a number of human and veterinary
pathogens, including gram-positive aerobic bacteria such as multiple-resistant
staphylococci, streptococci and enterococci as well as anaerobic organisms
such as *Bacteroides spp.* and *Clostridia spp.* species, and acid-fast organisms
such as *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* and
Mycobacterium spp.

15

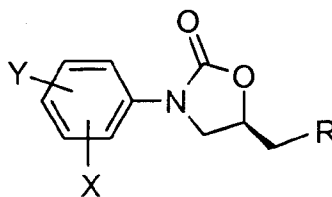
WO 93/09103 (Barbachyn et al.) discloses substituted aryl- and
heteroarylphenyloxazolidinones which are useful as antibacterial agents.

20

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention provides phenyl oxazolidinone compounds of Formula I:

25

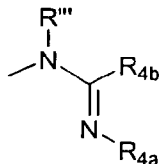


30

Formula I

wherein:

R is selected from the group consisting of OH, N₃, OR', O-Aryl, O-Heteroaryl
OSO₂R'', -NR'''R''''', or



wherein:

- 5 (i) R' is straight-chain or branched acyl having up to 6 carbon atoms or benzyl;
 (ii) R'' is straight-chain or branched alkyl, having up to 5 carbon atoms, phenyl
 or tolyl; and
 (iii) R''' and R'''' are independently selected from the group consisting of H,
 cycloalkyl having 3 to 6 carbon atoms, phenyl or tert-butoxycarbonyl,
 10 fluorenyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, straight-chain or branched alkyl
 having up to 6 carbon atoms which is optionally substituted by cyano or
 alkoxycarbonyl having up to 4 carbon atoms, -CO₂-R₁, -CO-R₁, -CO-SR₁, -
 CS-R₁, P(O)(OR₂)(OR₃), and -SO₂-R₄, in which
- 15 R₁ is selected from the group consisting of H, cycloalkyl having 3 to 6
 carbon atoms, trifluoromethyl or phenyl, benzyl, or acyl each having up to
 5 carbon atoms, straight-chain or branched alkyl having up to 6 carbon
 atoms, said alkyl optionally substituted by straight-chain or branched
 20 alkoxy carbonyl having up to 5 carbon atoms, OH, cyano, up to 3 halogen
 atoms, and -NR₅ R₆ in which R₅ and R₆ are identical or different and are
 selected from H, phenyl or straight-chain or branched alkyl having up to 4
 carbon atoms;
- R₂ and R₃ are identical or different and are selected from hydrogen or
 25 straight-chain or branched alkyl having up to 4 carbon atoms; and
- R₄ is selected from straight-chain or branched alkyl having up to 4 carbon
 atoms or phenyl and;

R_{4a} is CN, COR_{4c}, COOR_{4c}, CONHR_{4c}, CO-NR_{4c} R_{4d}, SO₂R_{4c}, SO₂NHR_{4c}, SO₂-NR_{4c} R_{4d}, or NO₂;

5 R_{4b} is H, alkyl, OR_{4c}, SR_{4c}, amino, NHR_{4c}, NR_{4c}R_{4d}, C1-C8-alkylaryl or mono-, di-, tri-, and per-halo C1-C8-alkyl;

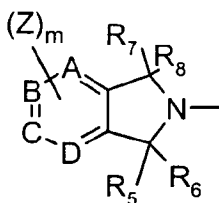
R_{4c} and R_{4d} are independently selected from H, alkyl, aryl, or in the case of any NR_{4c}R_{4d} group R_{4c} and R_{4d} taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a unsubstituted or substituted pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholinyl group;

10

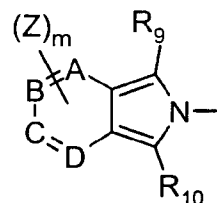
X is 0 to 4 members independently selected from the group consisting of halogen, OH, mercapto, nitro, halo-C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈ alkoxy, thio-C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈ alkyl-amino, di(C₁₋₈-alkyl-)amino, formyl, carboxy, alkoxycarbonyl, C₁₋₈ alkyl-CO-O-, C₁₋₈ alkyl-CO-NH-, carboxamide, aryl, substituted-aryl, heteroaryl, substituted-heteroaryl, CN, amine, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₈ alkyl optionally substituted with one or more members selected from the group consisting of F, Cl, OH, C₁₋₈ alkoxy and C₁₋₈ acyloxy; and

15

20 Y is a radical of Formulae II or III:



Formula II



Formula III

wherein

30

R₅, R₆, R₇, and R₈ are each independently H, alkyl, CN, nitro, C₁₋₈ alkyl, halo-C₁₋₈-alkyl, formyl, carboxy, alkoxycarbonyl, carboxamide, aryl, substituted-aryl, heteroaryl, substituted-heteroaryl, or R₅ and R₆ and/or R₇ and R₈ together form an oxo group;

4

R₉, and R₁₀ are each independently H, halogen, alkyl, OH, CN, mercapto, nitro, C₁₋₈ alkyl, halo-C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈ alkoxy, thio-C₁₋₈-alkyl, amino, C₁₋₈-alkyl-amino, di(C₁₋₈-alkyl-)amino, formyl, carboxy, alkoxycarbonyl, C₁₋₈-alkyl-CO-O-, C₁₋₈-alkyl-CO-NH-, carboxamide, aryl, substituted-aryl, heteroaryl, substituted-heteroaryl, or amine;

A, B, C, and D are selected from C, S, O, and N to form any five to ten membered aromatic or heteroaromatic ring, said heteroaromatic ring having one to four members selected from the group consisting of S, O, and N;

Z is selected from halogen, alkyl, aryl, substituted-aryl, heteroaryl, substituted-heteroaryl, CN, CHO, COalkyl, amine, (dialkylamino)alkyl, said dialkylamino consisting of straight-chain or branched alkyl having up to 6 carbon atoms or phenyl or constituting a ring of 2 to 5 carbons having 0 to 2 atoms selected from S, O and N or alkoxy, or NHCO-(C₁-C₈-alkyl); and

m is 0 or 1,

and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

Compounds of the above formula are useful as antibacterial agents for the treatment of bacterial infections in humans and animals.

The present invention is also directed to a method of treating a subject having a condition caused by or contributed to by bacterial infection, which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of the compound of Formula I.

The present invention is further directed to a method of preventing a subject from suffering from a condition caused by or contributed to by bacterial infection, which comprises administering to the subject a

prophylactically effective dose of the pharmaceutical composition of a compound of Formula I.

Other objects and advantages will become apparent to those skilled in the art from a review of the ensuing specification.

DETAILED DESCRIPTION

Relative to the above description of the phenyl oxazolidinone compounds of the present invention, the following definitions apply.

Unless specified otherwise, the terms "alkyl", "alkenyl", and "alkynyl" may be straight or branched groups with 1-8 carbon atoms.

"Acyl" means an organic radical having the designated number of carbon atoms, derived from an organic acid by the removal of a hydroxyl group having the formula RCO, as in the case of acetyl where R is CH₃.

"Aryl" is an unsubstituted carbocyclic aromatic group including, but not limited to, phenyl, 1- or 2-naphthyl and the like. "Heteroaryl" refers to a cyclic aromatic radical having from five to ten atoms in the ring; where one to three ring atoms are independent heteroatoms such as S, O, and N, and the remaining ring atoms are carbon, for example, a pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thienyl, furanyl, quinoliny, or isoquinoliny, radical and the like.

"Substituted aryl" or "substituted heteroaryl" refers to an aryl or heteroaryl substituted by independent replacement of 1-3 of the hydrogen atoms thereon with halogen, OH, CN, mercapto, nitro, C₁₋₈-alkyl, halo-C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈-alkoxy, thio-C₁₋₈-alkyl, amino, C₁₋₈-alkyl-amine, di(C₁₋₈-alkyl-)amino, formyl, carboxy, alkoxycarbonyl, C₁₋₈-alkyl-CO-O-, C₁₋₈-alkyl-CO-NH-, or carboxamide. Further, substituted-heteroaryl may be substituted with a

mono-oxo to give, for example, a 4-oxo-1-H-quinoline. Substituted-heteroaryl may also be substituted with a substituted-aryl or a second substituted-heteroaryl to give, for example, a 4-phenyl-imidazol-1-yl or a 3-pyridinyl-imidazol-1-yl, and the like.

5

The term "halo" or "halogen" means fluoro, chloro, bromo and iodo. (mono-, di-, tri-, and per-) halo-alkyl is an alkyl radical substituted by independent replacement of the hydrogen atoms thereon with halogen. P denotes phosphorus.

10

The compounds of the instant invention are asymmetric in the oxazolidinone ring at the 5- position and thus exist as optical antipodes. As such, all possible optical antipodes, enantiomers or diastereomers resulting from additional asymmetric centers that may exist in optical antipodes, racemates and racemic mixtures thereof are also part of this invention. The antipodes can be separated by methods known to those skilled in the art such as, for example, fractional recrystallization of diastereomeric salts of enantiomerically pure acids. Alternatively, the antipodes can be separated by chromatography on a Pirkle column.

20

The phrase "pharmaceutically acceptable salts" denotes salts of the free base which possess the desired pharmacological activity of the free base and which are neither biologically nor otherwise undesirable. These salts may be derived from inorganic or organic acids. Examples of inorganic acids are hydrochloric acid, nitric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, or phosphoric acid. Examples of organic acids are acetic acid, propionic acid, glycolic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, malic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, methyl sulfonic acid, salicylic acid and the like. Suitable salts are furthermore those of inorganic or organic bases, such as KOH, NaOH, Ca(OH)₂, Al(OH)₃, piperidine, morpholine, ethylamine, triethylamine and the like.

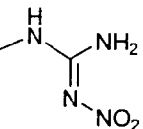
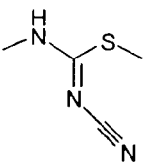
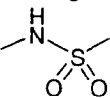
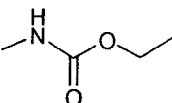
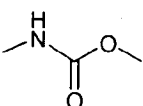
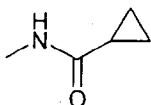
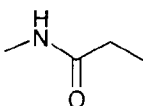
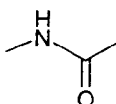
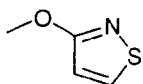
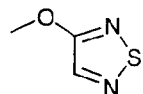
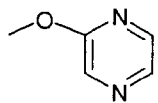
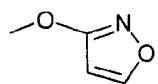
30

Also included within the scope of the invention are the hydrated forms of the compounds which contain various amounts of water, for instance, the hydrate, hemihydrate and sesquihydrate forms.

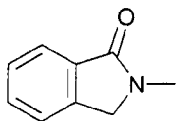
5 The term "subject" includes, without limitation, any animal or artificially modified animal. In the preferred embodiment, the subject is a human.

 The term "drug-resistant" or "drug-resistance" refers to the characteristics of a microbe to survive in presence of a currently available
10 antimicrobial agent at its routine, effective concentration.

 The compounds of the present invention possess antibacterial activity against Gram-positive and certain Gram-negative bacteria. They are useful as antibacterial agents for the treatment of bacterial infections in humans and
15 animals. Particularly, these compounds have antimicrobial activity against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *Moraxella catarrhalis*, and *H. influenzae*. More particularly, these compounds are useful against resistant bacteria such as MRSA and GISA, and have a low susceptibility to acquired resistance mechanisms. Compounds of Formula I
20 which are most preferred for such purposes are those in which R is any of the following:

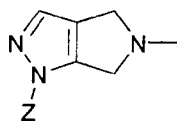
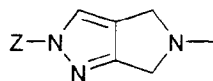
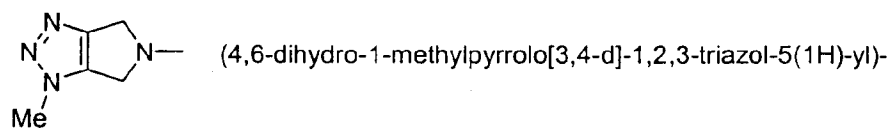
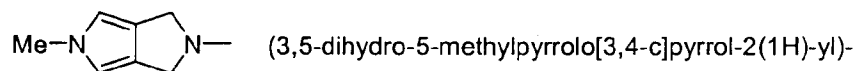
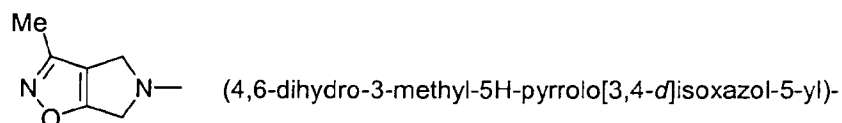
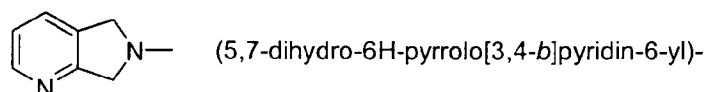
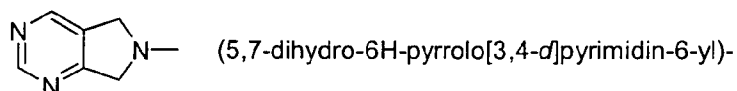
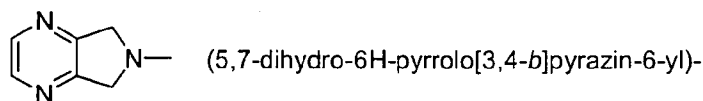
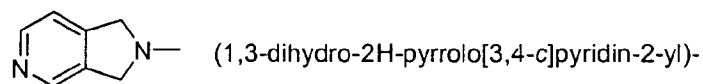
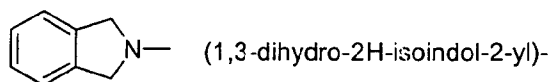


In addition Compounds of Formula I which are most preferred for such purposes are those in which Y is any of the following:



isoindolone-;

9



5

Particular examples of the present invention include the following compounds:

10

N-[[[(5*S*)-3-[4-(1,3-Dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;

N-[[[(5*S*)-3-[4-(1,3-Dihydro-2*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-2-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;

5 *N*-[[[(5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(5-oxido-2*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-2-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;

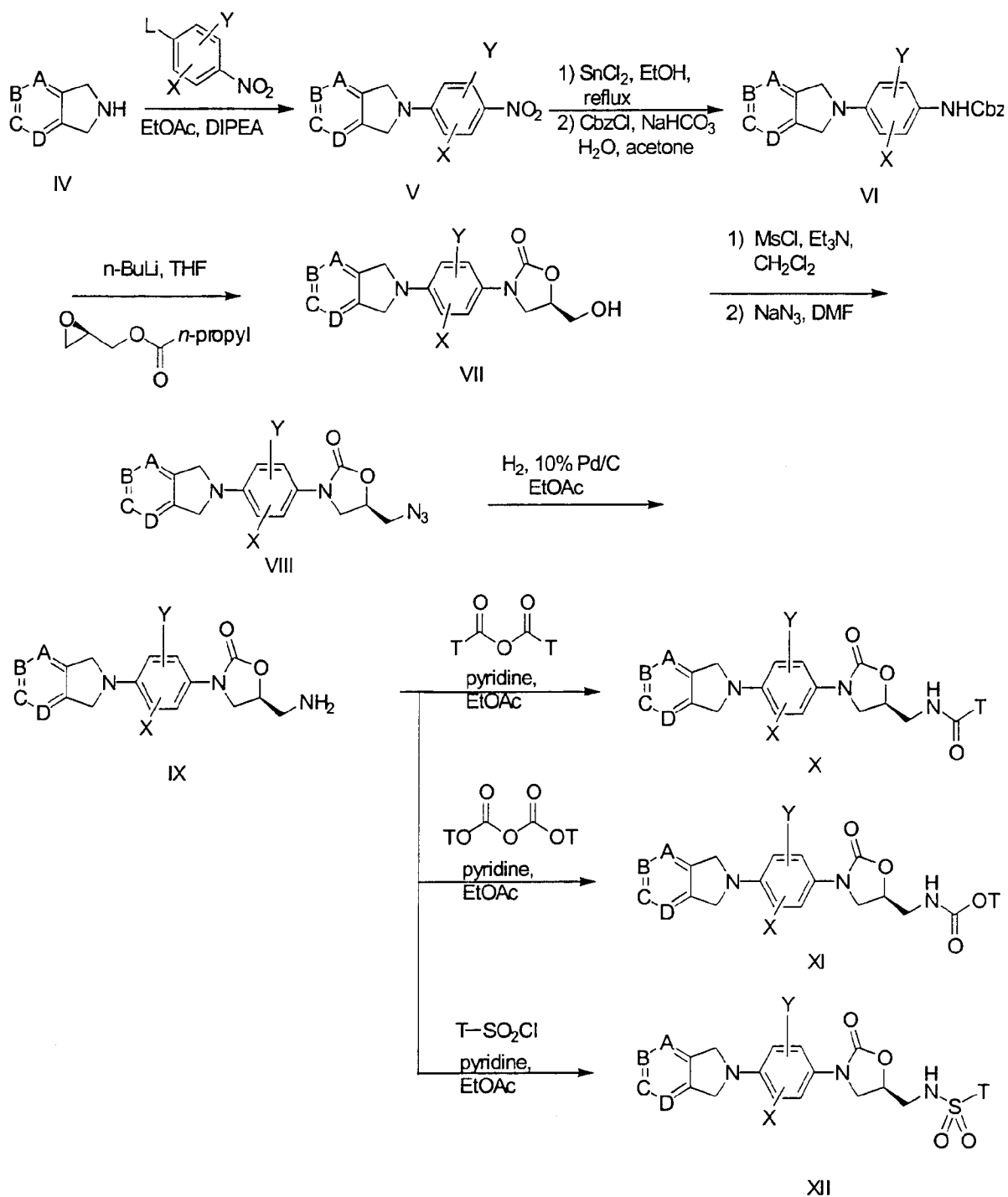
N-[[[(5*S*)-3-[4-(5,7-dihydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide;

10 *N*-[[[(5*S*)-3-[4-(1,3-dihydro-1-oxo-2*H*-isoindol-2-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide; and

(5*R*)-3-[4-(5,7-Dihydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl)-3-fluorophenyl]-5-(hydroxymethyl)-2-oxazolidinone.

The compounds of Formula I that are the subject of this invention may be prepared from readily available starting materials such as isoindole (Gawley
15 et al., *J. Org. Chem.*, 1988, 53:5381), 6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridine and 6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridine (US Pat. No. 5,371,090 to Petersen et al.) in accordance with synthetic methods well known in the art. Representative procedures are outlined in Scheme I-V:

20



Scheme I

5

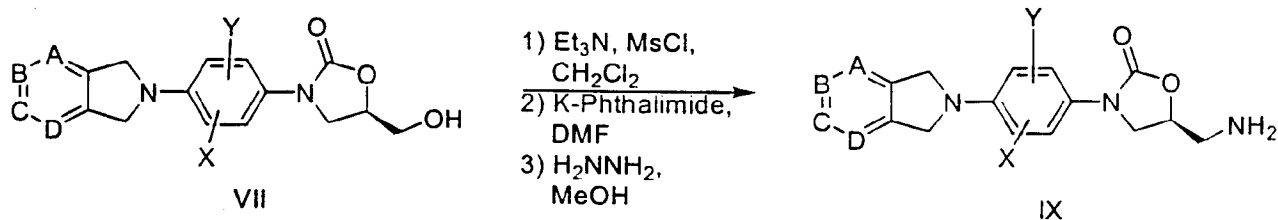
In accordance with Scheme I, bicyclic heterocycles of general formula IV are treated with a substituted nitrobenzene derivative (L is an appropriate leaving group such as a halogen or trifluoromethanesulfonyloxy) in a suitable base

and solvent, such as diisopropylamine and ethyl acetate, to give the substituted nitrophenyl compound V.

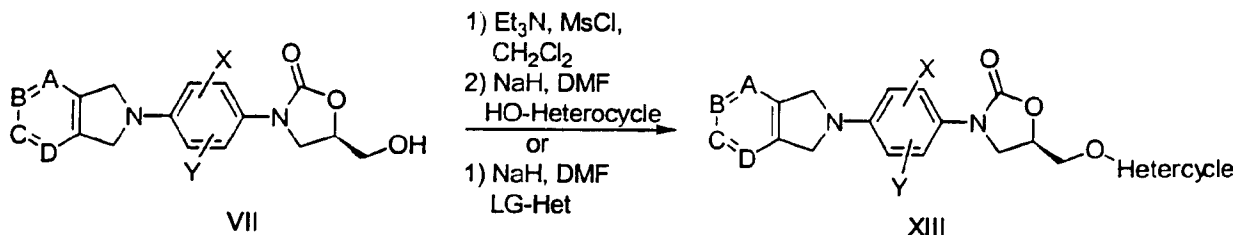
The nitrobenzene derivative V is then reduced to the aniline by an appropriate reaction, for instance by treatment with SnCl_2 or by catalytic hydrogenation in the presence of a suitable catalyst, such as palladium on carbon. The aniline is then treated with benzyl or methyl chloroformate and sodium bicarbonate to form the corresponding benzyl or methyl carbamate derivative VI.

The Cbz aniline VI is then deprotonated with a lithium base such as *n*-butyllithium and reacted with (R)-glycidyl butyrate to afford the oxazolidinone VII. The hydroxymethyl group can then be converted to an amide as shown in Scheme I by preparation of the mesylate, conversion to azide VIII, and reduction to amine IX by an appropriate procedure such as hydrogenation. Alternatively displacement of a mesylate (Scheme II) or appropriate leaving group such as tosylate or chlorine with potassium phthalimide and removal of the phthaloyl protecting group by hydrazinolysis would provide amine IX. The amine IX can be converted to amide X by an acylation reaction using techniques known in the art, such as treatment with acetic anhydride in the presence of a base such as pyridine. Alternatively, amine IX can be converted to a carbamate XI by treatment with methylchloroformate and pyridine, or reacted with a sulfonyl chloride in an inert solvent in the presence of an organic base like pyridine to form a sulfonamide XII

Scheme II



Scheme III



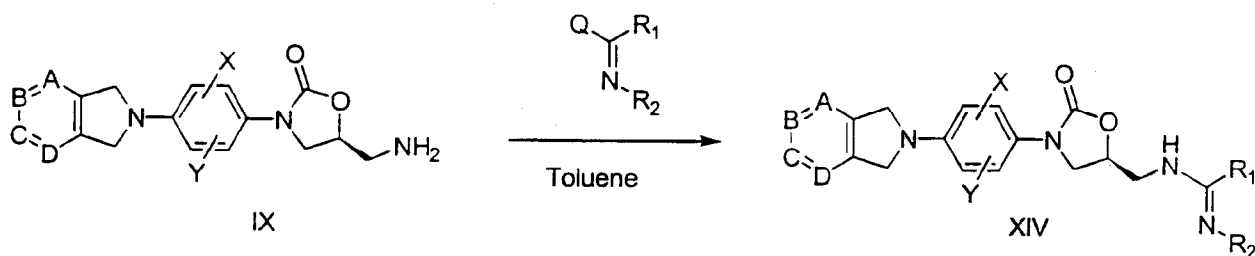
5

For the formation of oxazolidinone in which R = O-Heteroaryl (XIII), the oxazolidinone carbinol VII can be converted to the corresponding mesylate or other appropriate leaving group and reacted with HO-Het (a suitable hydroxyl containing heterocycle), either in the presence of base or with HO-Het as a preformed alkoxide, in an appropriate solvent, for example DMF or acetonitrile (Scheme III). Alternatively, Mitsunobu conditions can be used to couple VII with HO-Heterocycle by treating with triphenylphosphine and diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) in an appropriate solvent, such as THF, at a suitable temperature, preferably room temperature. Reaction conditions and leading references can be found in Gravestock et al, WO99/64416.

Furthermore, by treating VII with a suitable, non-nucleophilic base, for example NaH, the displacement of a leaving group (LG), such as chlorine or bromine, can be effected from an appropriately reactive aza-heterocycle (LG-Het)(Scheme III).

20

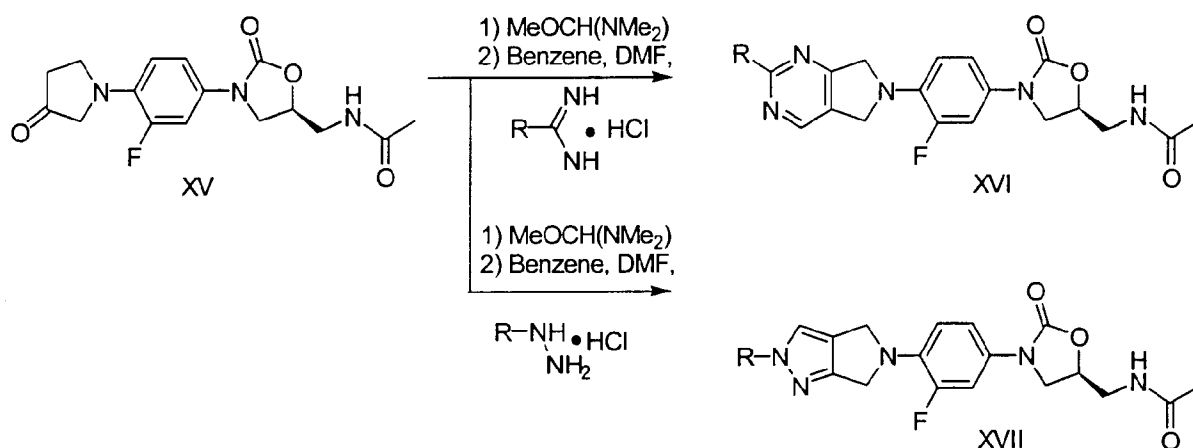
Scheme IV



14

Compounds of structure XIV can be prepared as shown in Scheme IV. Amine IX can be converted to various functionalized amidines by reaction with activated imines, where Q is a leaving group such as methylthio or methoxy, in a suitable solvent, for example toluene or methanol, with or without a catalyst (such AgNO₃) present at a temperature range of 0-110 °C.

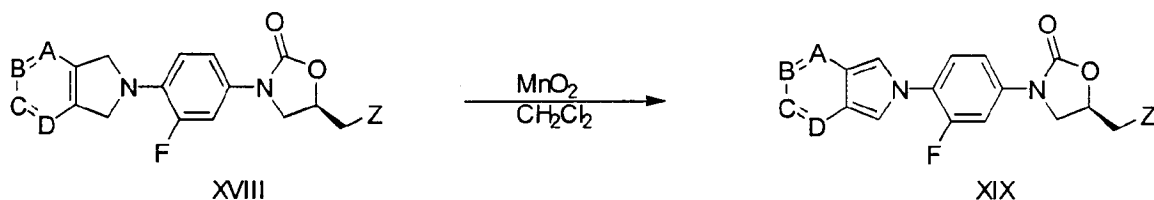
Scheme V



10 In accordance with Scheme V pyrrolidinone XV (prepared as in WO96/13502) is first reacted with methoxy-bis(dimethylamine) or other activated dimethylformamide reagent and, second, heated in a suitable solvent (for example DMF and benzene) with either substituted amidines, to form pyrrolopyrimidines oxazolidinones such as XVI, or substituted hydrazines, to
 15 form pyrrolopyrazole oxazolidinones such as XVII. Formation of the enamine, alkoxymethylene or alkoxycarbonyl derivatives of pyrrolidinone XV, according to Brighty et al in US 5037834A, would also allow access to these systems.

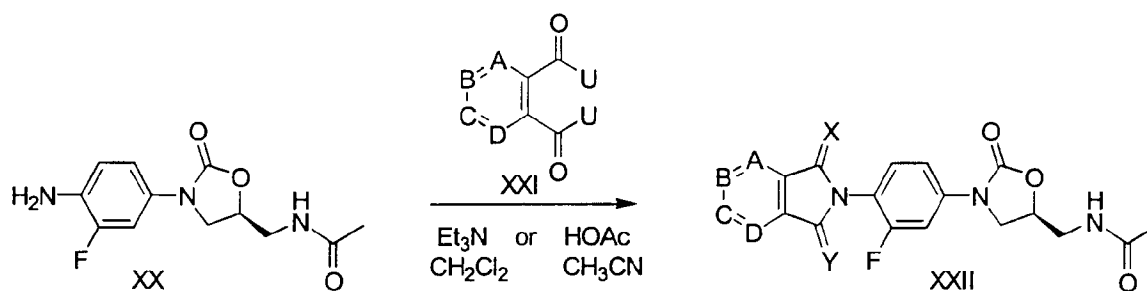
20

Scheme VI



As shown in Scheme VI compounds with the structure XIX can be achieved by oxidation of the various compounds, XVIII, using an appropriate oxidant (for example manganese dioxide, peroxyacetic acid, DDQ or air) in a suitable solvent such as methylene chloride.

Scheme VII



Oxo-derivatives of structure XXII in Scheme VII, ($X = O$, $Y = H_2$ or $X = H_2$, $Y = O$) can be constructed by reacting 1,2-aryl dicarboxaldehydes (where XXI, $U = H$) with aniline XX (prepared as in WO96/23788) in the presence of acids, such as acetic acid, in a suitable solvent such as methylene chloride. The di-oxo-derivatives (structure XXII where $X = Y = O$) are prepared from the reaction of aniline XX with selected 1,2-aryl dicarbonyl reagents with a suitable leaving group (XXI where $U = Cl, Br, etc.$).

Definitions

All temperatures are in degrees Centigrade

Brine refers to an aqueous saturated sodium chloride solution

DMF refers to N,N-dimethylformamide

THF refers to tetrahydrofuran

Cbz refers to carbobenzyloxy

n-BuLi refers to n-butyl lithium

5 MS refers to mass spectrometry expressed as m/e or mass/charge unit

[M + H] refers to the positive ion of a parent plus a hydrogen atom

Ether refers to diethyl ether

rt refers to room temperature

Mp refers to melting point

10 CH₂Cl₂ refers to methylene chloride

NaOH refers to sodium hydroxide

MeOH refers to methanol

EtOAc refers to ethyl acetate

ppt refers to a precipitate

15

These compounds have antimicrobial activity against susceptible and drug resistant bacterial pathogens such as *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Enterococcus spp.*, *Moraxella catarrhalis* and *H.*
20 *influenzae*. These compounds are particularly useful against drug resistant Gram-positive cocci such as methicillin-resistant *S. aureus* and vancomycin-resistant enterococci. These compounds are useful in the treatment of community-acquired pneumonia, upper and lower respiratory tract infections, skin and soft tissue infections, hospital-acquired lung infections, bone and
25 joint infections, and other bacterial infections.

Minimal inhibitory concentration (MIC) has been an indicator of in vitro antibacterial activity widely used in the art. The in vitro antimicrobial activity of the compounds was determined by the microdilution broth method following
30 the test method from the National Committee for Laboratory Standards (NCCLS). This method is described in the NCCLS Document M7-A4, Vol.17, No.2, "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically--Fourth Edition", which is incorporated herein by reference.

In this method two-fold serial dilutions of drug in cation adjusted Mueller-Hinton broth are added to wells in microdilution trays. The test organisms are prepared by adjusting the turbidity of actively growing broth cultures so that the final concentration of test organism after it is added to the wells is approximately 5×10^4 CFU/well.

Following inoculation of the microdilution trays, the trays are incubated at 35°C for 16-20 hours and then read. The MIC is the lowest concentration of test compound that completely inhibits growth of the test organism. The amount of growth in the wells containing the test compound is compared with the amount of growth in the growth-control wells (no test compound) used in each tray. As set forth in Table 1, some compounds of the present invention were tested against a variety of pathogenic bacteria resulting in a range of activities, from 1 to ≥ 128 $\mu\text{g/mL}$ depending on the organism tested. *S. aureus* OC2878 is a MRSA and *E. faecium* OC3312 is a vancomycin resistant enterococcus.

Table 1. MIC Values of Some Compounds of Formula I

Compound No.	MIC (mg/mL) in Test Strains		
	<i>S. aureus</i> OC4172	<i>S. aureus</i> OC2878	<i>E. faecium</i> OC3312
1	2	2	2
2	2	1	4
3	0.5	0.25	0.5
4	1	0.5	1
5	>32	>32	>32
6	64	32	32
7	>32	8	16
8	8	4	8
9	>32	>32	>32
10	>32	8	64
11	2	1	2
12	8	2	4

13	2	1	2
14	32	16	16
15	2	2	2
16	8	8	8
17	4	2	2
18	16	16	16
19	8	4	8
20	4	2	4
21	>64	>64	>64
22	2	2	2
23	8	8	8
24	8	8	8
25	64	>128	32
26	1	0.5	1
27	8	4	8
28	0.5	0.5	0.5
29	>32	8	16
30	>128	>128	>128
31	>16	>16	>16
32	4	2	2
33	32	32	32
34	8	2	4
35	0.5	0.25	2
36	1	0.5	1
37	1	1	0.5
38	2	2	1
39	1	2	1
40	1	1	1
41	2	2	2
42	2	2	2
43	1	1	1
44	1	1	1

45	4	4	4
46	4	4	8
47	32	16	32
48	8	8	8
49	16	4	8

This invention further provides a method of treating bacterial infections, or enhancing or potentiating the activity of other antibacterial agents, in a subject having conditions caused by or contributed to by bacterial infection, which comprises administering to the animals a compound of the invention alone or in admixture with another antibacterial agent in the form of a medicament according to the invention. The terms of "treating" and "treatment" include administering, either simultaneously, separately or sequentially, a pharmaceutically effective amount of a composition containing one or more of the compounds disclosed herein to a subject that desires inhibition of bacterial growth. The pharmaceutically effective amount of the compound used to practice the present invention for treatment varies depending on the manner of administration, the age, weight, and general health of the subject treated, and ultimately will be decided by physicians or veterinarians.

The compounds of the present invention may be administered to a subject such as a human by any route appropriate to the condition to be treated, suitable routes including oral, rectal, nasal, topical (including buccal and sublingual), vaginal and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous, intradermal, intrathecal and epidural). The preferred route may vary with, for example, the condition of the recipient as well as the ease of preparation and administration.

When the compounds are employed for the above utility, they may be combined with one or more pharmaceutically acceptable carriers, e.g., solvents, diluents, and the like, and may be administered orally in such forms

as tablets, capsules, dispersible powders, granules, or suspensions containing for example, from about 0.5% to 5% of suspending agent, syrups containing, for example, from about 10% to 50% of sugar, and elixirs containing, for example, from about 20% to 50% ethanol, and the like, or
5 parenterally in the form of sterile injectable solutions or suspensions containing from about 0.5% to 5% suspending agent in an isotonic medium. These pharmaceutical preparations may contain, for example, from about 0.5% up to about 90% of the active ingredient in combination with the carrier, more usually between 5% and 60% by weight.

10

Compositions for topical application may take the form of liquids, creams or gels, containing a therapeutically effective concentration of a compound of the invention admixed with a dermatologically acceptable carrier.

15

In preparing the compositions in oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed. Solid carriers include starch, lactose, dicalcium phosphate, microcrystalline cellulose, sucrose and kaolin, while liquid carriers include sterile water, polyethylene glycols, non-ionic
20 surfactants and edible oils such as corn, peanut and sesame oils, as are appropriate to the nature of the active ingredient and the particular form of administration desired. Adjuvants customarily employed in the preparation of pharmaceutical compositions may be advantageously included, such as flavoring agents, coloring agents, preserving agents, and antioxidants, for
25 example, vitamin E, ascorbic acid, BHT and BHA.

The preferred pharmaceutical compositions from the standpoint of ease of preparation and administration are solid compositions, particularly tablets and hard-filled or liquid-filled capsules. Oral administration of the
30 compounds is preferred. These active compounds may also be administered parenterally or intraperitoneally. Solutions or suspensions of these active compounds as a free base or pharmacological acceptable salt can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as hydroxypropyl-cellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene

glycols and mixtures thereof in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations may contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

5 The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be
10 preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils.

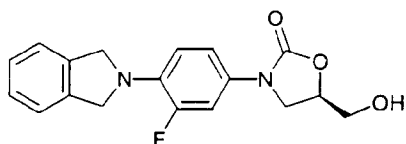
15 The effective dosage of active ingredient employed may vary depending on the particular compound employed, the mode of administration and the severity of the condition being treated. However, in general, satisfactory results are obtained when the compounds of the invention are administered at a daily dosage of from about 0.1 mg/kg to about 400 mg/kg of
20 animal body weight, preferably given in divided doses two to four times a day, or in sustained release form. For most large mammals the total daily dosage is from about 0.07 g to 7.0 g, preferably from about 100 mg to 1000 mg. Dosage forms suitable for internal use comprise from about 100 mg to 500 mg of the active compound in intimate admixture with a solid or liquid
25 pharmaceutically acceptable carrier. This dosage regimen may be adjusted to provide the optimal therapeutic response. For example, several divided doses may be administered daily or the dose may be proportionally reduced as indicated by the exigencies of the therapeutic situation.

30 The production of the above-mentioned pharmaceutical compositions and medicaments is carried out by any method known in the art, for example, by mixing the active ingredient(s) with the diluent(s) to form a pharmaceutical composition (e.g. a granulate) and then forming the composition into the medicament (e.g. tablets).

The following examples describe in detail the chemical synthesis of representative compounds of the present invention. The procedures are illustrations, and the invention should not be construed as being limited by chemical reactions and conditions they express. No attempt has been made to optimize the yields obtained in these reactions, and it would be obvious to one skilled in the art that variations in reaction times, temperatures, solvents, and/or reagents could increase the yields.

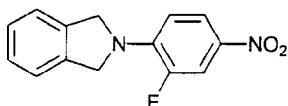
10 **Example 1**

(5*R*)-3-[4-(1,3-Dihydro-1-oxo-2*H*-isoindol-2-yl)-3-fluorophenyl]-5-(hydroxymethyl)-2-oxazolidinone



Isoindoline was synthesized employing the method of R. E. Gawley, S. R. Chemburkar, A. L. Smith, T. V. Anklekar *J. Org. Chem.* 1988, 53, 5381.

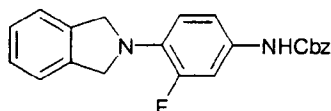
Step 1:



To 3,4-difluoronitrobenzene (3.02 mL, 27.3 mmols) in ethyl acetate at rt was added diisopropylethylamine (5.03 mL, 28.9 mmols) and then isoindoline (3.50 g, 29.4 mmols) and stirred overnight. A yellow precipitate (ppt) formed and was collected on a filter, washed with water and ether and dried in a vacuum oven (30°C) to provide the product as a bright yellow solid (6.69 g, 95% yield). Mp = 200-202°C. MS (M + 1) = 327 m/z.

25

Step 2:



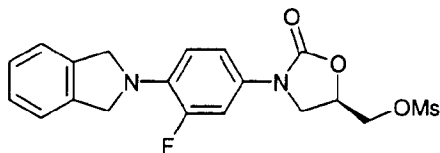
To the above nitro compound (2.62 g, 10.2 mmols) in ethanol (100 mL) was added SnCl₂ (9.84 g, 50.9 mmols) and was refluxed for 16 hrs. After cooling to rt the reaction mixture was added to 10% aq. NaOH (300 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (6x50 mL). The combined organic washings were washed with
 5 brine (100 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated to give 2.63 g of an olive green solid (aniline), which was used without further purification. To this aniline in acetone (150 mL) and water (20 mL) was added NaHCO₃ (1.84 g, 21.9 mmols) and then benzylchloroformate (1.68 mL, 11.8 mmols). After stirring overnight the mixture was poured into ice water (100 mL) and the
 10 resulting tan precipitate was collected on a filter, washed with water and dried in a vacuum to give the Cbz aniline as a tan solid (3.50 g, 95% yield). Mp = 146-148 °C. MS (M + 1) = 363 m/z.

Step 3:

To the above Cbz aniline (0.74 g, 2.04 mmols) in THF (10 mL) at -78 °C was
 15 added *n*-BuLi (2.5 M, 0.82 mL, 2.05 mmols) dropwise. After stirring for 40 min, (R)-glycidyl butyrate (0.31 mL, 2.10 mmols) in THF (0.5 mL) was added dropwise and the resulting mixture was allowed to warm to RT overnight. A white precipitate had formed and was collected on a filter and washed with water and ether. Chromatography on silica gel with 25% ethyl acetate/hexane
 20 as eluent provided the product as a white solid (0.58 g, 87% yield). MS (M + 1) = 329 m/z.

Example 2

(5*R*)-3-[4-(1,3-Dihydro-1-oxo-2*H*-isoindol-2-yl)-
 25 3-fluorophenyl]-5-[[[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-2-oxazolidinone

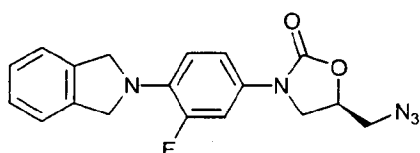


To the oxazolidinone carbinol from Example 1 (0.58 g, 1.78 mmols), in DMF
 30 (10 mL) and acetonitrile (10 mL) at 0 °C was added triethylamine (0.74 mL, 5.31 mmols) and, after 10 min, methanesulfonyl chloride (0.28 mL, 3.62 mmols). After allowing the reaction mixture to warm to RT over an hour

starting material was still present so cooling and addition of triethyl amine (0.37 mL, 2.65 mmols) and methanesulfonyl chloride (0.14 mL, 1.81 mmols) was repeated. The mixture was poured into water (50 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (6 X 20 mL), washed with brine (4 x 10mL), dried over Na₂SO₄,
 5 concentrated to afford the crude product as a brown oil (0.95 g). MS (M + 1) = 407 m/z.

Example 3

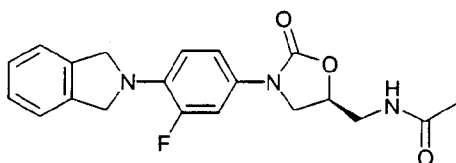
(5*R*)-5-(Azidomethyl)-3-[4-(1,3-dihydro-1-oxo-
 10 2*H*-isoindol-2-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxazolidinone



To the mesylate from Example 2 (0.95 g, 1.78 mmols) in DMF (25 mL) was added sodium azide (0.47 g, 7.23 mmols) and heated to 70°C for 16 hrs. After
 15 cooling to rt water was added and the mixture extracted with ethyl acetate (6X25 mL), washed with brine (4x10 mL), dried over Na₂SO₄, concentrated to give 0.48 g of a tan solid. MS (M + 1) = 354 m/z.

Example 4

20 *N*-[[[(5*S*)-3-[4-(1,3-Dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-
 3-fluorophenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

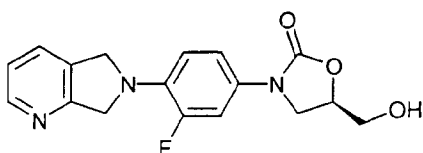


Compound 1

25 The azide from Example 3 in ethyl acetate (25 mL) was placed in a Paar flask and nitrogen bubbled through for 15 min whereupon 10% Pd/C (0.15 g, 0.14 mmol) was added. The mixture was pressurized with 50 psi of H₂ (g) and shaken for 16 hrs whereupon an additional amount of 10% Pd/C (0.15 g, 1.4 mmols) was added and the mixture shaken for an additional 6 hrs (at this

point MS (M + 1) = 328 m/z). After placing the mixture under nitrogen, pyridine (0.22 mL, 2.72 mmol) and then Ac₂O (0.51 mL, 5.30 mmol) were added and the mixture stirred for 2 hrs. The mixture was filtered through celite, washing with ethyl acetate (100 mL), concentrated, and chromatographed on silica (gradient elution 1%-5% MeOH/CH₂Cl₂) and then triturated with ethyl acetate (3X3 mL) to give 0.19 g of a white solid (Compound 1, 29% yield for 4 steps). Mp = 240-242 °C. MS (M + 1) = 370 m/z.

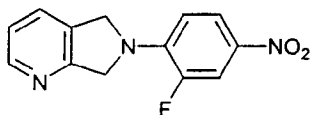
Example 5



10

Compound 2

Step 1:

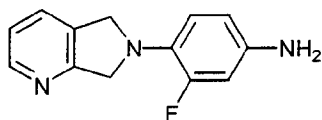


6,7-Dihydro-6-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridine: To 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridine dihydrochloride salt (as described by Petersen, et al. (Bayer) EP0520277A2)(42.8 g, 222 mmols) in DMF (1.2 L) was added 2,4-difluoronitrobenzene (25 mL, 224 mmols). The mixture was heated to 60 °C and DIPEA (195 mL, 1.12 mols) was added dropwise from an addition funnel over 2 hrs. After heating overnight the reaction mixture was cooled to rt, poured into water (3 L), filtered and dried in a vacuum oven (50 °C) to provide a yellow-green solid (53.8 g, 94% yield). MS (M + 1) = 260 m/z.

15

20

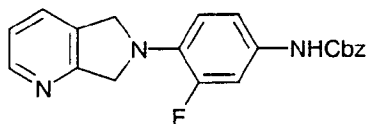
Step 2:



6,7-Dihydro-6-(2-fluoro-4-aminophenyl)-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridine

To the above nitro compound (53.8 g, 208 mmol) in THF (175 mL) and
5 methanol (600 mL) was added ammonium formate (59.0 g, 907 mmol).
Nitrogen was bubbled through the reaction for approximately 30 minutes
whereupon 10% Pd/C (2.20 g, 21 mmols) was added. After stirring overnight
at rt under an atmosphere of nitrogen the reaction mixture was filtered through
a pad of Celite, washing thoroughly with methanol (400 mL), and
10 concentrated to a volume of ca. 200 mL. Water (300 mL) was added and the
mixture extracted with ethyl acetate (5X200 mL). The combined organic
layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered, and utilized directly in
the next step without further purification. MS (M + 1) = 230 m/z.

Step 3:



15

6,7-Dihydro-6-(2-fluoro-4-(Aminocarboxybenzyl)phenyl)-5H-pyrrolo[3,4-
b]pyridine The above aniline (~208 mmols) in acetone (1 L) and water (160
mL) was cooled to 0°C whereupon sodium bicarbonate (37.4 g, 445 mmols)
was added followed by the dropwise addition of benzylchloroformate (34.2
20 mL, 228 mmols). The reaction mixture was allowed to warm to room
temperature and stirred overnight whereupon a ppt formed. The reaction was
poured into ice water (2 L) and the resulting precipitate was collected by
filtration. The solid was washed with water and dried in a vacuum oven (50 °C)
to afford the Cbz derivative (73.0 g, 97% yield) as a salmon colored powder.
25 MS (M + 1) = 364 m/z.

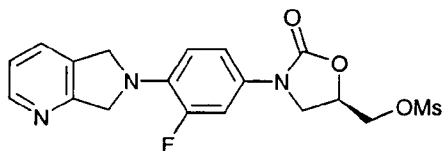
Step 4:

(Compound 2). The above Cbz derivative (40.8 g, 112 mmols) in THF (1 L)
was cooled to -78 °C under a nitrogen atmosphere. To this mixture was
30 added n-BuLi (2.5 M, 45.8 mL, 114.5 mmols) dropwise via syringe over fifteen
minutes. The reaction was warmed to room temperature and allowed to stir

for 45 minutes before again being cooled to -78°C . At this point (R)-glycidyl butyrate (17.2 mL, 117 mmols) was added and the reaction mixture allowed to warm to rt overnight during which time a precipitate formed. The ppt was collected, washed with several portions of ether (5X100 mL) and dried in a vacuum oven (50°C) to afford 40.6 g of the ether solvate of the lithium alkoxide as a tan fluffy powder. This material was then washed with several portions of water (4X200 mL) and dried in a vacuum oven (50°C) to afford the oxazolidinone alcohol (34.1 g, 92% yield) as a tan granular solid. Mp = $208-212^{\circ}\text{C}$, decomp. MS (M + 1) = 330 m/z.

10

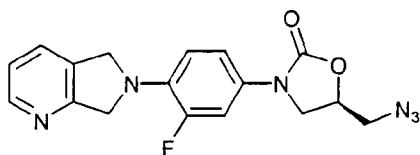
Example 6



15

Oxazolidinone Mesylate. The above oxazolidinone carbinol (from Example 4) (33.8 g, 103 mmols) was suspended in DMF (1.25 L, previously degassed with nitrogen) at rt under a nitrogen atmosphere. Triethylamine (50 mL, 360 mmols) was added followed by the dropwise addition of methanesulfonyl chloride (13.5 mL, 174 mmols). After stirring for 3 hrs the reaction mixture was poured into water (200 mL) and methylene chloride (1 L) added. A ppt was filtered off, washed with water (3X200 mL) and dried in a vac oven (50°C) to afford the mesylate as a tan solid (28.1 g, 67%). The organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated to also afford the mesylate (11.7 g, 28% yield) as a tan solid. Both were characterized with MS (M + 1) = 408 m/z.

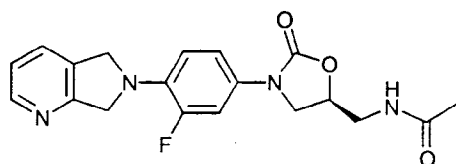
25

Example 7

- 5 Oxazolidinone Azide. The above mesylate (from Example 5) (27.8 g, 68.2 mmols) and sodium azide (17.7 g, 271 mmols) in anhydrous DMF (1 L), previously degassed with nitrogen, were heated 95 °C for 6 hr under a nitrogen atmosphere. After cooling, the mixture was poured into stirred ice water (2 L) and formed a flocculant white ppt. The ppt was collected on a filter and
10 washed with water (4X200 mL), dried in a vac oven (50 °C) to afford the azide as a light beige solid (22.7 g, 94% yield). Mp = 175-180 °C, decomp. MS (M + 1) = 355 m/z.

Example 8

15

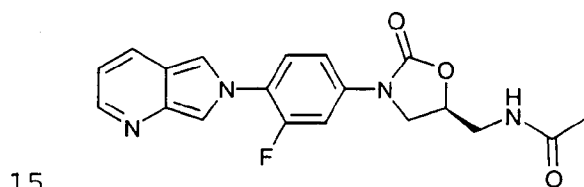
**Compound 3**

20

- Oxazolidinone Acetamide. The above azide (from Example 6)(21.67 g, 61.16 mmol) dissolved in DMF (400 mL) and THF (500 mL) was degassed with nitrogen for 30 minutes whereupon 10% Pd/C (4.74 g, 4.4 mmols) was added and the reaction hydrogenated on a Parr apparatus (60 psi of hydrogen) for
25 14 hr. The reaction mixture was removed from the Parr apparatus and placed under a nitrogen atmosphere whereupon pyridine (5.44 mL, 67.3 mmols) and acetic anhydride (6.35 mL, 67.3 mmols) were added. After stirring for 1 hr the

reaction mixture was filtered through a pad of Celite, washing thoroughly with methanol and then copious amounts of 50% MeOH/CH₂Cl₂ (ca. 2 L). The filtrate was evaporated to afford the crude acetamide in DMF. The mixture was slowly added to water (2 L) and the ppt collected on a filter, washed with
5 water (5X400 mL) and dried in a vac oven (50 °C) to provide the acetamide as an analytically pure white solid (14.2 g, 63% yield). The combined filtrates were extracted with methylene chloride (5X200 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated. Water was added to the residue and the resulting ppt was filtered off and dried in a vac oven (50 °C) to afford a second crop of the
10 acetamide as a light tan, fluffy solid (5.61 g, 25%). For the analytically pure material Mp = 229-230 °C, decomp. MS (M + 1) = 371 m/z.

Example 9

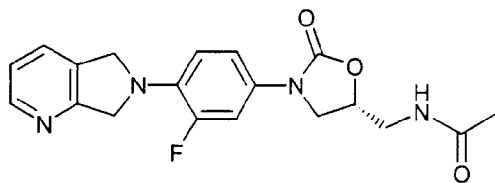


Compound 4

The above acetamide from Example 8 (2.51 g, 6.78 mmols) was taken up in CH₂Cl₂ and MnO₂ added (23.9 g, 234 mmols). After stirring overnight the
20 reaction mixture was filtered through celite, concentrated and chromatography on silica with 10% MeOH/CH₂Cl₂ as eluent to afford the product as a light yellow solid (0.48 g, 19% yield). Mp = 220-225 °C decomp. MS (M + 1) = 369 m/z.

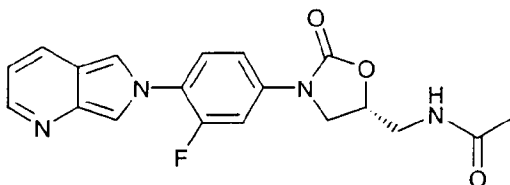
25

Example 10



Compound 5

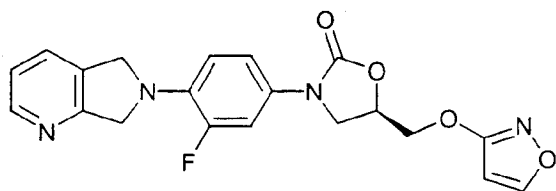
Compound 5 was prepared as in Example 8 except (S)-glycidyl butyrate was
 5 employed in the oxazolidinone formation. The product was isolated as a light
 tan solid. Mp = 227-230 °C decomp. MS (M + 1) = 371 m/z.

Example 11

10 Compound 6 oxidized enantiomer

Compound 6 was prepared as in Example 9 and isolated as a light yellow
 solid. Mp = 181-185 °C decomp. MS (M + 1) = 369 m/z.

15

Example 12

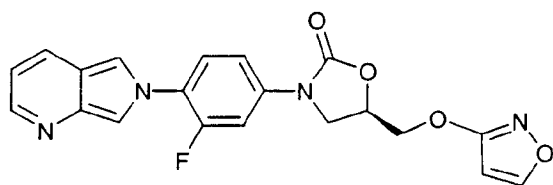
Compound 7

20 To 5-hydroxyisoxazole (prepared as in *Chem Pharm Bull* **1966**, 14(11), 1277)
 (0.174 g, 2.04 mmols) in DMF was added NaH (60% in oil)(0.105 g, 2.62
 mmols). After stirring for 30 min the mesylate (from Example 6) (0.744g, 1.82

mmols) was added in one portion and the mixture stirred at 60 °C overnight. After cooling to rt water was added and a ppt was collected on a filter, air dried and chromatographed on silica with 2.5% MeOH/CH₂Cl₂ as eluent to afford the product as a white solid (0.140 g, 19 % yield). Mp = 182-185 °C.

5 MS (M + 1) = 397 m/z.

Example 13



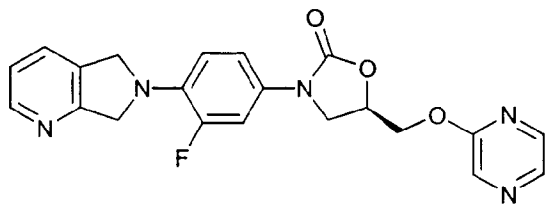
Compound 8

10

To the above oxazolidinone (from Example 12) (0.264 g, 6.66 mmols) was taken up in CH₂Cl₂ and MnO₂ added (1.66 g, 16.2 mmols) in two portions over two days. After stirring for two days the reaction mixture was filtered through celite, concentrated and chromatographed on silica with 10% MeOH/CH₂Cl₂ as eluent to afford the product as a light yellow solid (0.086 g, 32% yield). Mp = 133-135 °C. MS (M + 1) = 395 m/z.

15

20 Example 14



Compound 9

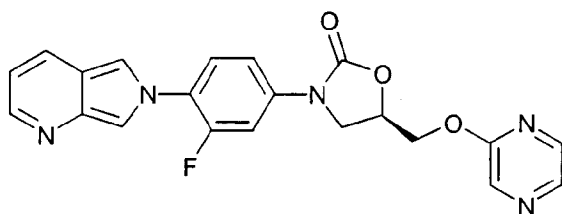
To NaH (60% by wt in oil)(0.03 g, 0.76 mmol) in DMF (5 mL) was added oxazolidinone carbinol (from Example 5) (0.23 g, 0.71 mmol) in four portions. After stirring for 30 min 2-chloropyrazine (0.065 mL, 0.71 mmol) was added

25

via syringe and stirred overnight at rt. Water was added and a ppt was collected on a filter, air dried and chromatographed on silica with 5% MeOH/CH₂Cl₂ as eluent to afford the product as a white solid (0.067 g, 23 % yield). Mp = 225-230 °C. MS (M + 1) = 408 m/z.

5

Example 15



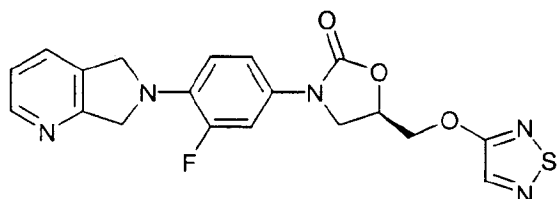
Compound 10

10

The above oxazolidinone (from Example 14) (0.024 g, 0.058 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added MnO₂ (0.07 g, 0.7 mmol). After stirring overnight the reaction mixture was filtered through Celite and concentrated to afford the product as a very light yellow solid (0.015 g, 64% yield). Mp = 192-194 °C.

15 MS (M + 1) = 406 m/z.

Example 16



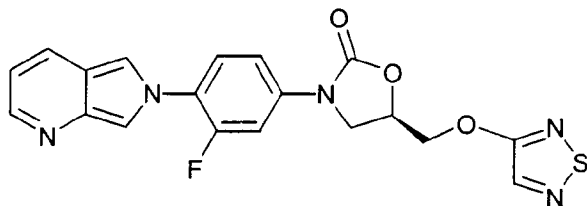
20 Compound 11

To a suspension of the oxazolidinone carbinol (prepared in Example 5) (330 mg, 1.0 mmol), triphenylphosphine (260 mg, 1.1 mmols) and 4-hydroxy-1, 2, 5-thiadiazole (100 mg, 1.0 mmol) (as prepared in U.S Patent 3,391,150 [7/2/68]) in THF (8 mL) was added diisopropylazodicarboxylate (0.20 mL, 1.1 mmols). After stirring overnight at rt the reaction mixture was filtered, washed

25

with methanol, and air dried to afford a yellow crystalline solid (60 mg, 15% yield). Mp = 185-187 °C. MS (M + 1) = 414 m/z.

Example 17



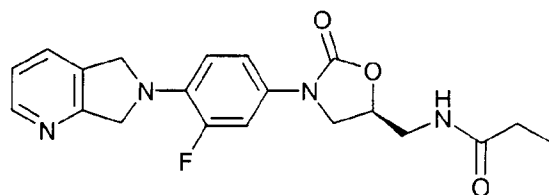
5

Compound 12

To the oxazolidinone (prepared in Example 16) (160 mg, 0.39 mmol) suspended in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added MnO₂ (four additions of 150 mg over four days). The reaction mixture was filtered through a plug of Celite, washed with CH₂Cl₂ (15 mL), and concentrated under reduced pressure to afford the product as a white crystalline solid (63 mg, 40% yield). Mp = 185-188 °C. MS (M + 1) = 412 m/z.

15

Example 18

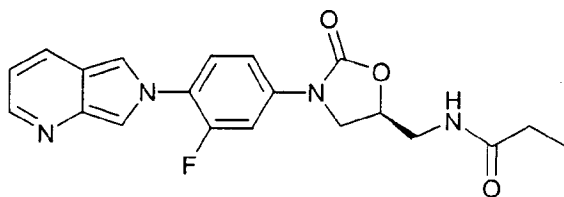


Compound 13

20

To the amine (as prepared in Example 8) (100 mg, 0.30 mmol) and potassium carbonate (100 mg, 0.72 mmol) suspended in methanol (1.0 mL), was added propionyl chloride (50 mg, 0.54 mmol). After stirring overnight at 80 °C the reaction mixture was cooled and water was added. A precipitate was filtered off, washed with methanol and air dried to afford the product as a brown crystalline solid (15 mg, 13 % yield). Mp = 110-112 °C. MS (M + 1) = 385 m/z.

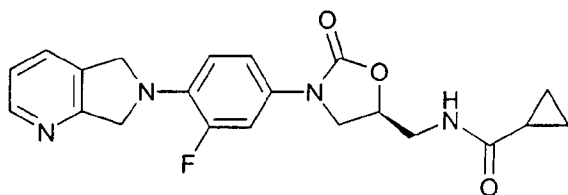
25

Example 19

Compound 14

5

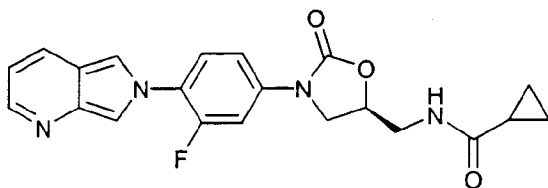
To the amide (prepared in Example 18) (15 mg, 0.04 mmol) suspended in CH_2Cl_2 (1.0 mL), was added MnO_2 (200 mg) at rt. After stirring overnight, the reaction mixture was filtered through a plug of Celite, washed with CH_2Cl_2 (10 mL), and concentrated under reduced pressure to afford the product as an
10 light brown crystalline solid (1.6 mg, 8 % yield). MS ($M + 1$) = 383 m/z.

Example 20

15 Compound 15

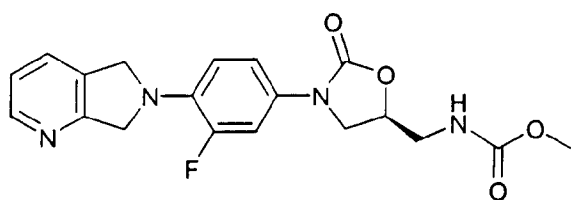
To the amine (as prepared in Example 8) (60 mg, 0.18 mmol) and potassium acetate (60 mg, 0.61 mmol) suspended in methanol (1.0 mL), was added cyclopropyl carbonyl chloride (120 mg, 1.15 mmols). After stirring at rt
20 overnight, the reaction mixture was filtered, rinsed with methanol, and then concentrated to dryness under reduced pressure. The resulting solid residue was triturated with water and filtered to afford the product as a brown crystalline solid (36 mg, 50 % yield). Mp = 235-240°C. MS ($M + 1$) = 397 m/z.

25 **Example 21**



Compound 16

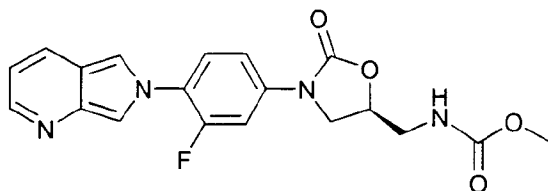
To the amide (prepared in Example 20) (36 mg, 0.09 mmol) suspended in CH_2Cl_2 (1.0 mL), was added MnO_2 (three portions of 100 mg over three days) at rt. The reaction mixture was filtered through a plug of Celite, washed with CH_2Cl_2 (10 mL), and concentrated under reduced pressure to afford the product as an off-white crystalline solid (3 mg, 8 % yield). MS ($M + 1$) = 395 m/z.

10 **Example 22**

Compound 17

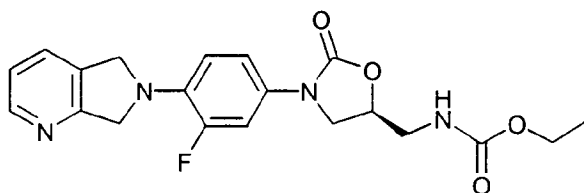
To the amine (prepared in Example 8) (60 mg, 0.18 mmol) and potassium acetate (60 mg, 0.61 mmol) suspended in methanol (1.0 mL), was added dropwise methyl chloroformate (120 mg, 1.27 mmols). After stirring for four hours at rt, the reaction mixture was filtered, diluted with water, and concentrated under reduced pressure to remove the methanol. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate (5X5 mL). The combined organics were washed with water, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to provide an oil which was triturated with ether to afford a brown crystalline solid (35 mg, 50% yield). MS ($M + 1$) = 387 m/z.

20 **Example 23**



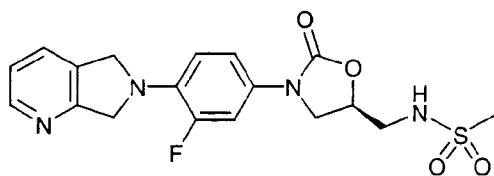
Compound 18

To the carbamate (prepared in Example 22) (33 mg, 0.08 mmol) suspended in
5 CH₂Cl₂ (1.0 mL), was added MnO₂ (150 mg). After stirring overnight at rt the
reaction mixture was filtered through a plug of Celite, washed with CH₂Cl₂ (10
mL), and concentrated under reduced pressure to afford the product as a
yellow crystalline solid (6.0 mg, 18% yield). MS (M + 1) = 385 m/z.

10 **Example 24**

Compound 19

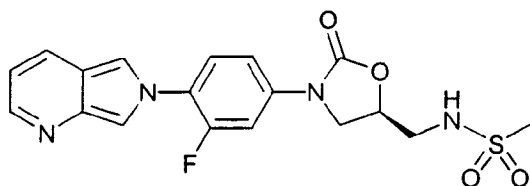
15 To the amine (prepared in Example 8) (60 mg, 0.18 mmol) and potassium
acetate (60 mg, 0.61 mmol) suspended in methanol (1.0 mL) was added
dropwise ethyl chloroformate (0.1 mL, 1.04 mmols). After stirring overnight at
rt the reaction mixture was filtered, diluted with water, and concentrated under
reduced pressure to remove the methanol. The aqueous solution was
20 extracted with ethyl acetate (5X5 mL). The combined organics were washed
with water, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The resulting semi-
solid was treated with water, filtered and air-dried to afford a brown crystalline
solid (18 mg, 30% yield). MS (M + 1) = 401 m/z.

Example 25

Compound 20

- 5 To the amine (prepared in Example 8) (95 mg, 0.29 mmol) suspended in pyridine (0.5 mL) was added methane sulfonylchloride (0.08 mL, 1.0 mmol). After stirring overnight at rt the pyridine was removed under a stream of nitrogen. The residue was treated with water, filtered and air-dried to afford a brown solid (45 mg, 38% yield). Mp = 172-176 °C. MS (M + 1) = 407 m/z.

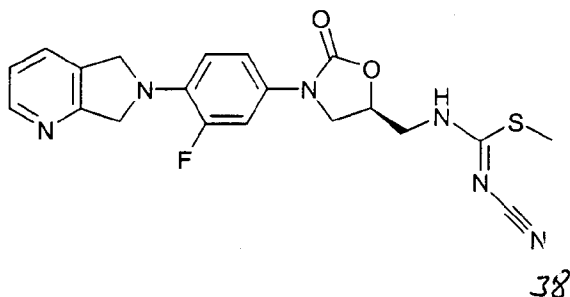
10

Example 26

Compound 21

- 15 To the sulfonamide (prepared in Example 25) (10 mg, 0.02 mmol) suspended in CH₂Cl₂ (1.0 mL), was added MnO₂ (100 mg, 10 mmols). After stirring overnight the reaction mixture was filtered through a plug of Celite, washed with CH₂Cl₂ (10 mL), and concentrated under reduced pressure to afford the product as a brown crystalline solid (0.5 mg, 5% yield). MS (M + 1) = 405 m/z.

20

Example 27

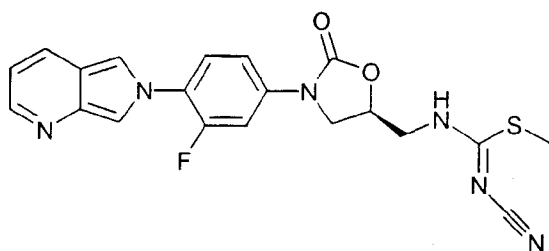
38

Compound 22

To the amine (prepared in Example 8) (200 mg, 0.61 mmol) suspended in toluene (8 mL), was added dimethyl-N-cyanodithioiminocarbonate (89 mg, 0.61 mmol). After stirring overnight at reflux the toluene was decanted and the oily residue treated with methanol, filtered, and air-dried to afford a brown crystalline solid (62 mg, 20% yield). Mp = 204-207°C. MS (M + 1) = 427 m/z.

Example 28

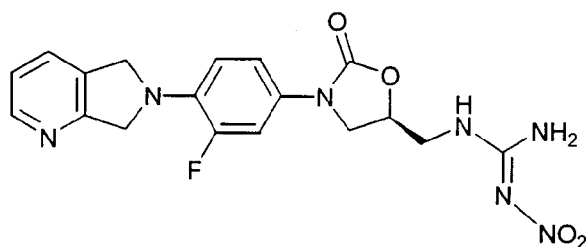
10



Compound 23

A suspension of the thioimidate (from Example 27) (45 mg, 0.10 mmol) and MnO₂ (200 mg, 2.0 mmols) in CH₂Cl₂ were stirred at rt for one day whereupon a second addition of MnO₂ (150 mg, 1.5 mmols) was added. After an additional day of stirring the mixture was filtered through Celite, washed with CH₂Cl₂ (10 mL), concentrated to afford a yellow crystalline solid (20 mg, 45% yield). MS (M + 1) = 426 m/z.

20

Example 29

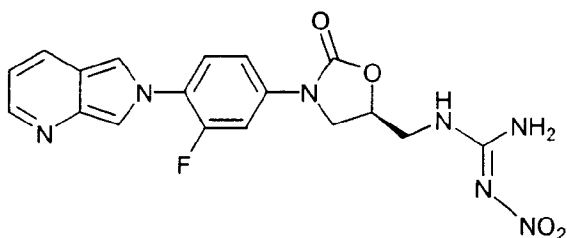
Compound 24

25

A suspension of the amine (prepared in Example 8) (165 mg, 0.5 mmol) and 2-methyl-1-nitro-2-thiopseudourea (94 mg, 0.70 mmol) (as prepared as in EP 0539204/ 1993) in methanol (2 mL) was refluxed for four hours. After cooling to rt the reaction mixture was filtered and air dried to afford a yellow crystalline solid (50 mg, 24% yield). Mp = 202-206 °C. MS (M + 1) = 416 m/z.

Example 30

10

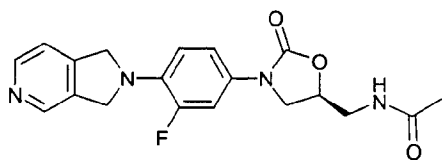


Compound 25

To the nitroguanidine (prepared in Example 29) (35 mg, 0.08 mmol) suspended in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added MnO₂ (three additions of 100 mg over three days). The reaction mixture was filtered through a plug of Celite, washed with CH₂Cl₂ (10 mL), and concentrated under reduced pressure to afford the product as a yellow crystalline solid (1.6 mg, 4% yield). MS (M + 1) = 414 m/z.

20

Example 31



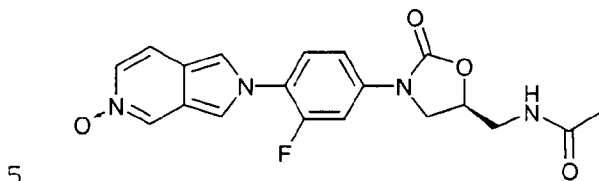
Compound 26

25

The starting material 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-c]pyridine was prepared as in US Pat. No. 5,371,090 to Petersen et al. Compound 26 was then prepared as

in Example 8 except the acetamide was recrystallized from acetonitrile to give a light tan solid. Mp = 182-190 °C decomposition. MS (M + 1) = 371 m/z.

Example 32

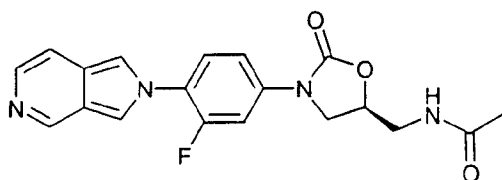


Compound 27

Compound 27 was isolated from the final step of Example 31 via chromatography (5% MeOH/CH₂Cl₂ as eluent) of the mother liquors collected from recrystallization. Light yellow solid, Mp = 219-225 °C decomp. MS (M + 1) = 385 m/z.

10

Example 33

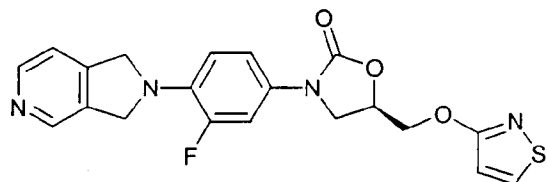


15 Compound 28

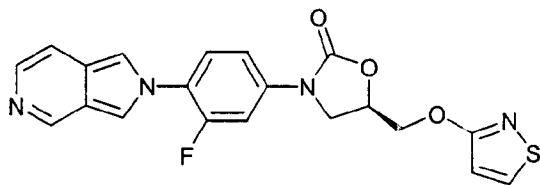
Compound 28 was prepared as in Example 9 except with 10% MeOH/CH₂Cl₂ as eluent. Light yellow solid, Mp = 219-225 °C decomposition. MS (M + 1) = 369 m/z.

20

Example 34



Compound 29



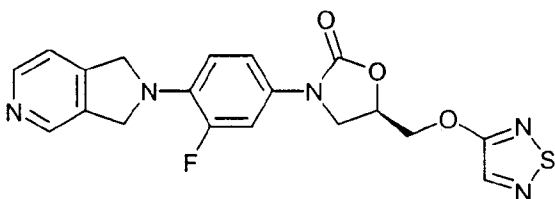
Compound 30

- 5 Isothiazole (0.088 g, 0.87mmol)(prepared as in *J Heterocyclic Chem* **1971**, *8*, 591) was added portionwise at rt to a suspension of sodium hydride (0.036 g, 0.91 mmol, 60% in oil) in DMF (4 mL) under nitrogen. The mixture was stirred for 30 minutes whereupon the mesylate from Example 31 (0.31 g, 0.76 mmol),
10 in DMF (10 mL), was added all at once. After stirring for 6 hours at 60 °C the reaction mixture was cooled to rt, diluted with water (50 mL), and extracted with ethyl acetate (3x50 mL). The combined organics were washed several times with water, then once with brine, dried over sodium sulfate, concentrated, and chromatographed on silica with 5% MeOH/EtOAc as eluent. Two products were isolated from the chromatography: 0.050g of
15 Compound 29; and 0.022 g of Compound 30. Overall yield, 30%.

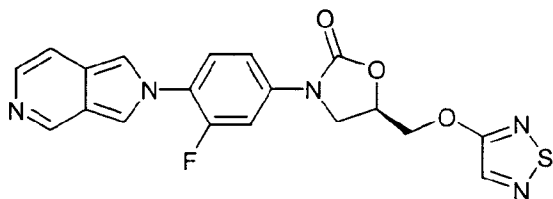
Compound 29 MS (M+1) = 413.0

Compound 30 MS (M+1) = 411.1

20 **Example 35**



Compound 31



Compound 32

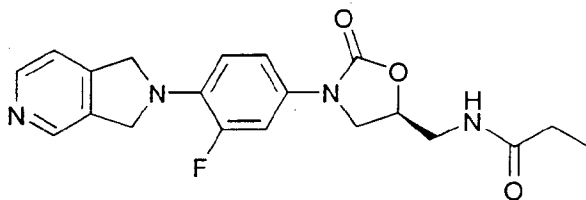
5

To a suspension of sodium hydride (0.036 g, 0.91mmol, 60% in oil) in DMF (4 mL) at rt under nitrogen was added portion wise 4-hydroxy-1, 2, 5-thiadiazole (0.088 g, 0.87 mmol) (as prepared in U.S Patent 3,391,150 [7/2/68]). After stirring for 30 min the mesylate from Example 31 (0.310 g, 0.76 mmol), in
10 DMF (10 mL), was added all at once. After stirring for 6 hours at 60 C the reaction mixture was cooled to rt, diluted with water (50 mL), and extracted with ethyl acetate (3x50 mL). The combined organics were washed several times with water, then once with brine, dried over sodium sulfate, concentrated, and chromatographed on silica with 2% MeOH/EtOAc as
15 eluent. Two products were isolated from the chromatography: 0.035 g of Compound 31; and 0.0093 g of Compound 32. Overall yield, 14%.

Compound 31 MS (M+1) = 414.0

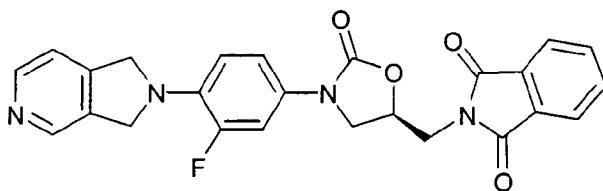
Compound 32 MS (M+1) = 412.1

20

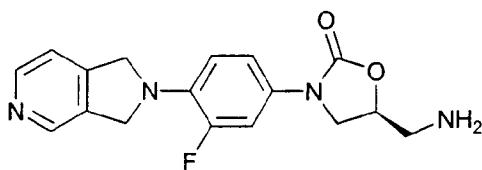
Example 36

Compound 33

Step 1:



To the mesylate from Example 31 (2.45 g, 6.01 mmol) dissolved in degassed
5 DMF (100 mL) under nitrogen was added potassium phthalimide (2.23 g, 12.0
mmols). After heating at 65 °C for 3 hours the reaction mixture was cooled,
poured into water (300 mL), and extracted with methylene chloride (3x200
mL). The combined organics were washed with water (3x150 mL) dried over
sodium sulfate, concentrated to a tan solid. This solid was washed with water
10 and dried in a high vacuum oven at 50 °C to afford 2.20 g (80%) of the
oxazolidinone phthalimide. MS= 459.1 (M+1)



15 Step 2:

To the above phthalimide (0.97 g, 2.1 mmols) in degassed methanol (30 mL)
under nitrogen was added hydrazine monohydrate (0.2 mL, 4.3 mmols)
dropwise. After refluxing for 12 hours the reaction mixture was cooled to rt,
20 and concentrated, suspended CH₂Cl₂ and filtered. The crude oxazolidinone
amine was concentrated and used without further purification.

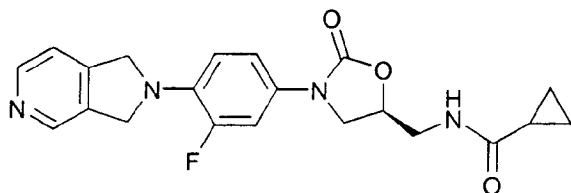
Step 3:

25 Compound 33,

To the crude amine (0.14 g, 0.44 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added pyridine
(0.14 mL, 18 mmols) followed by propionyl chloride (0.76 mL, 0.88 mmol).

After stirring for 5 hrs at rt the solution was poured into water (20 mL) and extracted with methylene chloride (3x10 mL). The combined extracts were washed with water (10 mL) and 1 M NaOH (aq) (10 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and chromatographed using neat EtOAc as eluent to afford the propionyl amide as a gold oil (0.020 g, 12% yield). MS= 385.2 (M+1)

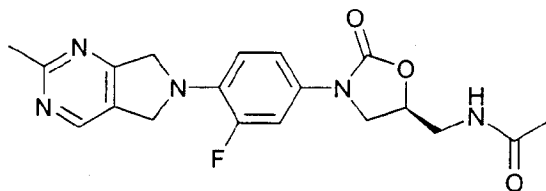
Example 37



10 Compound 34

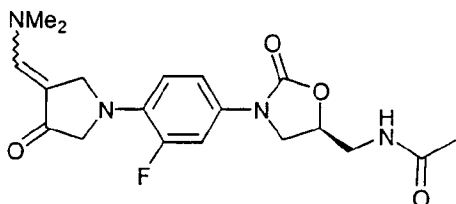
To the crude amine (as prepared in Example 36) (0.144 g, 0.437 mmol) in methylene chloride (5 mL) was added pyridine (0.14 mL, 1.7 mmols), followed by cyclopropane carbonyl chloride (0.08 mL, 0.88 mmol). After stirring for 5 hrs at rt the solution was poured into water (20 mL) and extracted with methylene chloride (3x10 mL). The combined extracts were washed with water (10 mL) and 1 M NaOH (aq) (10 mL), dried over sodium sulfate, concentrated and chromatographed using a gradient elution of 1% to 5% to 10% MeOH/ EtOAc. The desired product eluted with 5% MeOH/ EtOAc and was concentration to afford the product as a white powder (0.012 g, 7% yield). MS= 397.2 (M+1)

25 Example 38



Compound 35

Step 1:



5

To *N*-[(3-pyrrolidinone-3-fluorophenyl) 5-oxazolidinyl]methyl acetamide (prepared according to W096/13502)(0.150 g, 0.447 mmols) was added methoxy-bis(dimethylamino)methane (1 mL). After heating at 50 °C for 15 min
10 the reaction mixture was concentrated to provide the crude β -ketoenamine which was used without further purification.

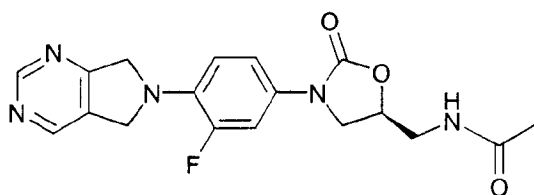
Step 2;

Compound 35

15 To ethanolic NaOEt (made from 0.027 g Na in 3 mL EtOH) was added acetamidine hydrochloride (0.113 g, 1.19 mmols) and the above β -ketoenamine oxazolidinone acetamide. After refluxing for 3 hrs the reaction mixture was cooled to rt, concentrated, taken up in chloroform, and washed with water (3x8 mL). After drying over sodium sulfate the crude product was
20 concentrated, dissolved in 5% MeOH/ EtOAc, and filtered to afford the product as an off-white solid (0.052 g, 45% yield). Mp = 234 °C, decomp. MS = 385.9 (M+1)

25

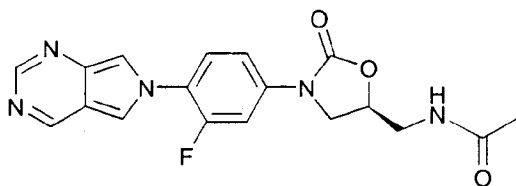
Example 39



Compound 36

To *N*-[(3-pyrrolidinone-3-fluorophenyl) 5-oxazolidinyl]methyl acetamide
5 (prepared according to W096/13502)(0.099 g, 0.29 mmol) was added
methoxy-bis(dimethylamino)methane (1.0 mL). After heating at 50 °C for 2 hrs
the reaction mixture was concentrated to provide the crude β -ketoenamine.
To this mixture was added benzene (5 mL), DMF (1 mL) and formamidine
acetate (0.55 g, 5.3 mmols). After heating overnight at 95 °C the reaction
10 mixture was cooled to rt and water (8 mL) was added. A ppt formed and was
collected by filtration, dried in a vacuum oven (50 °C), and chromatographed
on silica with 5% MeOH/CH₂Cl₂ as eluent to afford the product as a white
powder (0.037 g, 34% yield). Mp = 230-232 °C. MS (M + 1) = 372 m/z.

15

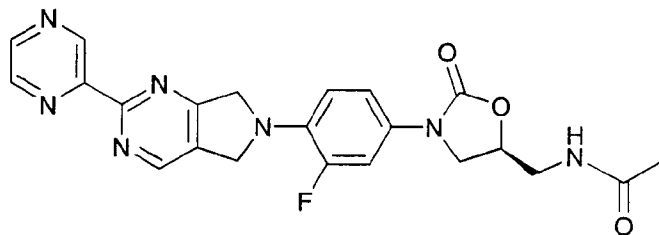
Example 40

Compound 37

20

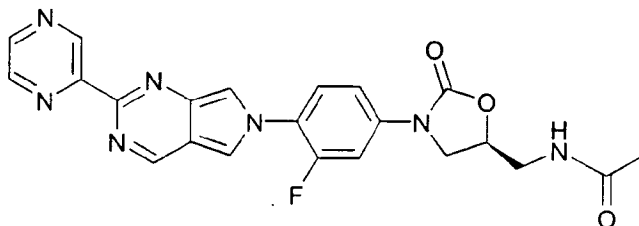
The above acetamide from Example 39 (0.020 mg, 0.054 mmol) was taken up
in CH₂Cl₂ (5 mL) and MnO₂ added (0.10 g, 0.98 mmol). After stirring
overnight at rt the reaction mixture was filtered through Celite and
concentrated to afford the product as a light yellow solid (0.016 g, 80% yield).
25 Mp = 164-166 °C. MS (M + 1) = 370 m/z.

Example 41

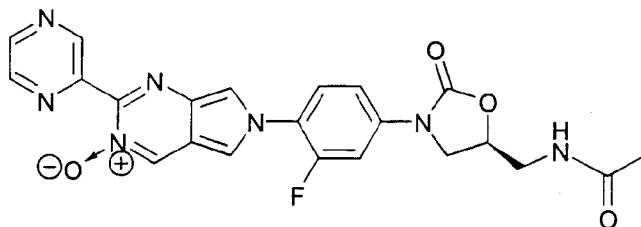


Compound 38

- 5 To the β -ketoenamine (prepared as in Example 39) was added benzene (5 mL), DMF (1 mL) and pyrazine-2-carboxamide hydrochloride (0.62 g, 3.9 mmols). After heating overnight at 95 °C the reaction mixture was cooled to rt and water (8 mL) was added. A ppt formed and was collected by filtration, dried in a vacuum oven (50 °C), and chromatographed on silica with 5% MeOH/CH₂Cl₂ as eluent to afford the product as a light yellow solid (0.0026 g, 2% yield). Mp = 212-214 °C. MS (M + 1) = 450 m/z.
- 10

Example 42

15 Compound 39



Compound 40

- 20 The above acetamide from Example 39 (0.040 g, 0.088 mmols) was taken up in CH₂Cl₂ (10 mL) and MnO₂ (0.36 g, 3.5 mmols) added in three portions over three days. After stirring for three days the reaction mixture was filtered through Celite, concentrated and chromatography on silica with 7%

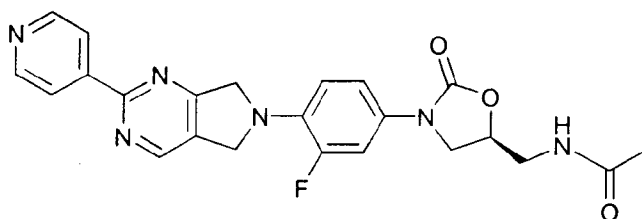
MeOH/CH₂Cl₂ as eluent. Two products were isolated from the chromatography: 0.001 g of Compound 39 as a light yellow solid (4% yield); and 0.002 g of Compound 40 as a yellow solid (4% yield).

5 Compound 39: MS (M + 1) = 448 m/z.

Compound 40: MS (M + 1) = 464 m/z.

Example 43

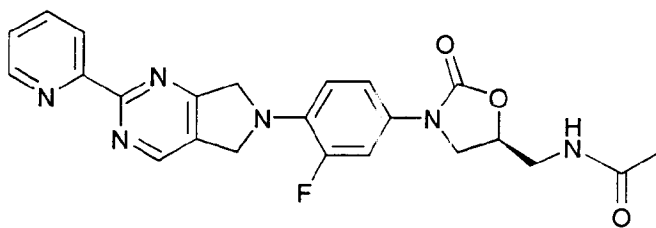
10



Compound 41

15 To the β -ketoenamine (prepared as in Example 39) was added benzene (5 mL), DMF (1 mL) and 4-amidinopyridine hydrochloride (0.81 g, 5.2 mmols). After heating overnight at 95 °C the reaction mixture was cooled to rt and water (8 mL) was added. A ppt formed and was collected by filtration, dried in a vacuum oven (50 °C), and chromatographed on silica with 5% MeOH/CH₂Cl₂
20 as eluent to afford the product as a light yellow solid (0.072 g, 55% yield). Mp = 245-250 °C, decomp. MS (M + 1) = 449 m/z.

25 Example 44

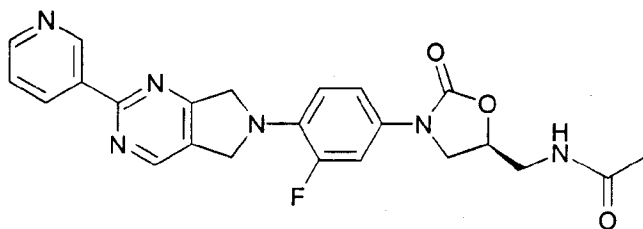


Compound 42

- 5 To the β -ketoenamine (prepared as in Example 39) was added benzene (5 mL), DMF (1 mL) and 2-amidinopyridine hydrochloride (0.61 g, 3.9 mmols). After heating overnight at 95 °C the reaction mixture was cooled to rt and water (8 mL) was added. A ppt formed and was collected by filtration, dried in a vacuum oven (50 °C), and chromatographed on silica with 5% MeOH/CH₂Cl₂
- 10 as eluent to afford the product as a yellow powder (0.054 g, 40% yield). Mp = 216-220 °C. MS (M + 1) = 449 m/z.

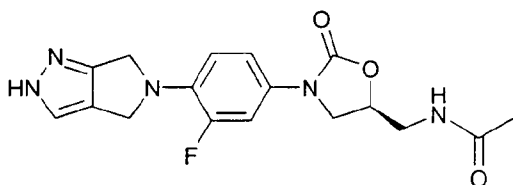
Example 45

15



Compound 43

- To the β -ketoenamine (prepared as in Example 39) was added benzene (5 mL), DMF (2 mL) and 3-amidinopyridine hydrochloride (0.49 g, 3.1 mmols).
- 20 After heating overnight at 95 °C the reaction mixture was cooled to rt and water (8 mL) was added. A ppt formed and was collected by filtration, dried in a vacuum oven (50 °C), and chromatographed on silica with 5% MeOH/CH₂Cl₂ as eluent to afford the product as a light purple, crystalline solid (0.044 g, 33%
- 25 yield). Mp = 265-270 °C, decomp. MS (M + 1) = 449 m/z.

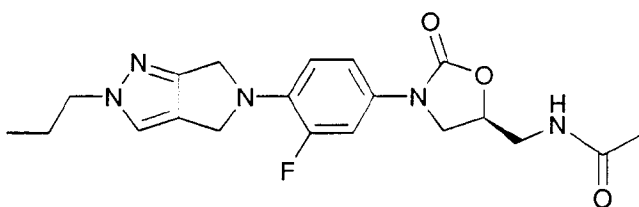
Example 46

5

Compound 44

To the β -ketoenamine (prepared as in Example 39) was added benzene (5 mL), DMF (2 mL) and hydrazine hydrochloride (0.22 g, 3.2 mmols). After heating overnight at 95 °C the reaction mixture was cooled to rt and water (8 mL) was added. A ppt formed and was collected by filtration, dried in a vacuum oven (50 °C), and chromatographed on silica with 5% MeOH/CH₂Cl₂ as eluent to afford the product as off-white powder (0.022 g, 21% yield). Mp = 244-247 °C, decomp. MS (M + 1) = 360 m/z.

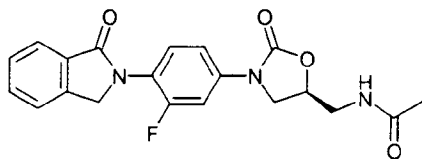
15

Example 47**Compound 45**

20

To the β -ketoenamine (prepared as in Example 39) was added benzene (5 mL), DMF (2 mL) and n-propylhydrazine oxalate (0.87 g, 5.3 mmols). After heating overnight at 95 °C the reaction mixture was cooled to rt and water (8 mL) was added. A ppt formed and was collected by filtration, dried in a vacuum oven (50 °C), and chromatographed on silica with 5% MeOH/CH₂Cl₂ as eluent to afford the product as a light yellow solid (0.081 g, 55% yield). Mp = 204-208 °C. MS (M + 1) = 402 m/z.

25

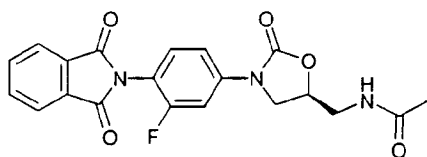
Example 48

5

Compound 46

The starting material aniline (N-[[[(5S)-3-(4-amino-3-fluorophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide) was prepared as in World Patent WO 96/23788. To phthalic dicarboxaldehyde (0.0522 g, 0.378 mmol) in acetonitrile (1 mL) was added glacial acetic acid (0.05 mL, 0.87 mmol) and then the above aniline (0.0955 g, 0.357 mmol) in acetonitrile (5 mL) dropwise. After 4 hrs water (10 mL) was added and a precipitate was collected on a filter and washed with water and ether to provide Compound 46 as a light green solid (0.0655g, 48%). Mp = 211-214 °C. MS (M + 1) = 384 m/z.

15

Example 49

20

Compound 47

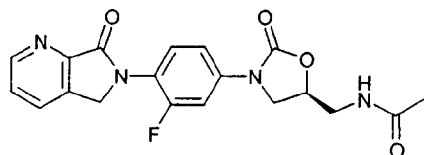
To starting material aniline (N-[[[(5S)-3-(4-amino-3-fluorophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide)(0.095 g, 0.36 mmol)(as prepared in World Patent WO 96/23788) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added triethylamine (0.15 mL, 1.1 mmols) and phthaloyl dichloride (0.056 mL, 0.39 mmol). After stirring overnight a solid was collected on a filter, washed with water (10 mL) and

25

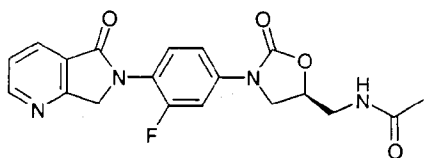
dried in vacuum oven (50 °C) to afford the product as a off-white solid (0.060, 42%). Mp = 240-242 °C. MS (M + 1) = 398 m/z.

Example 50

5



Compound 48



10 Compound 49

To starting material aniline (N-[[[(5S)-3-(4-amino-3-fluorophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide)(0.20 g, 0.75 mmol)(as prepared in World Patent WO 96/23788) in acetonitrile (5 mL) was added 2,3-pyridine dicarboxaldehyde (0.10 g, 6.6 mmols) and glacial acetic acid (0.050 mL, 0.87 mmol). After stirring for 5hrs the reaction mixture was concentrated and chromatographed on silica with 2.5% MeOH/CH₂Cl₂ as eluent to afford the two products: 0.035 g of Compound 52 (12%) as a yellow solid; and 0.011 g of Compound 53 (4%) as a yellow solid.

20

Compound 48: Mp = 230-232 °C. MS (M + 1) = 385 m/z.

Compound 49: Mp = 207-209 °C. MS (M + 1) = 385 m/z.

25

The invention has been described in detail with particular reference to the above embodiments thereof. The above embodiments and examples are given to illustrate the scope and spirit of the present invention. These embodiments and examples will make apparent, to those skilled in the art, other embodiments and examples. These other embodiments and examples are within the contemplation of the present invention. It will be understood that variations and modifications can be effected within the spirit and scope of the invention; therefore, the instant invention should be limited only by the appended claims.

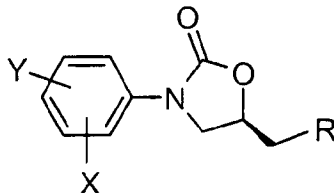
10

CLAIMS

We claim:

1. A compound of Formula I

5

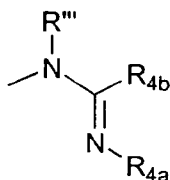


10

Formula I

wherein:

R is selected from the group consisting of OH, O-Aryl, O-Heteroaryl, N₃, OR',
OSO₂R'', -NR'''R''''', or



15

wherein:

- (i) R' is straight-chain or branched acyl having up to 6 carbon atoms or benzyl;
- (ii) R'' is straight-chain or branched alkyl, having up to 5 carbon atoms, phenyl
20 or tolyl; and
- (iii) R''' and R'''' are independently selected from the group consisting of H, cycloalkyl having 3 to 6 carbon atoms, phenyl or tert-butoxycarbonyl, fluorenyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, straight-chain or branched alkyl having up to 6 carbon atoms which is optionally substituted by cyano or
25 alkoxy carbonyl having up to 4 carbon atoms, -CO₂-R₁, -CO-R₁, -CO-SR₁, -CS-R₁, P(O)(OR₂)(OR₃), and -SO₂-R₄, in which

R₁ is selected from the group consisting of H, cycloalkyl having 3 to 6 carbon atoms, trifluoromethyl or phenyl, benzyl or acyl having up to 5
30 carbon atoms, straight-chain or branched alkyl having up to 6 carbon

atoms, said alkyl optionally substituted by straight-chain or branched alkoxy carbonyl having up to 5 carbon atoms, OH, cyano, up to 3 halogen atoms, and $-NR_5R_6$ in which R_5 and R_6 are identical or different and are selected from H, phenyl or straight-chain or branched alkyl having up to 4 carbon atoms;

R_2 and R_3 are identical or different and are selected from hydrogen or straight-chain or branched alkyl having up to 4 carbon atoms; and

R_4 is selected from straight-chain or branched alkyl having up to 4 carbon atoms or phenyl and;

R_{4a} is CN, COR_{4c} , $COOR_{4c}$, $CONHR_{4c}$, $CO-NR_{4c}R_{4d}$, SO_2R_{4c} , SO_2NHR_{4c} , $SO_2-NR_{4c}R_{4d}$, or NO_2 ;

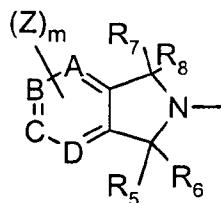
R_{4b} is H, alkyl, OR_{4c} , SR_{4c} , amino, NHR_{4c} , $NR_{4c}R_{4d}$, (C1-C8), alkylaryl or mono-, di-, tri-, and per-halo(C1-C8) alkyl;

R_{4c} and R_{4d} are independently selected from H, alkyl, aryl, or in the case of any $NR_{4c}R_{4d}$ group R_{4c} and R_{4d} taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a unsubstituted or substituted pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholinyl group;

X is 0 to 4 members independently selected from the group consisting of halogen, OH, mercapto, nitro, halo-C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈ alkoxy, thio-C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈ alkyl-amino, di(C₁₋₈-alkyl-)amino, formyl, carboxy, alkoxy carbonyl, C₁₋₈ alkyl-CO-O-, C₁₋₈ alkyl-CO-NH-, carboxamide, aryl, substituted-aryl, heteroaryl, substituted-heteroaryl, CN, amine, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₈ alkyl optionally substituted with one or more members selected from the group consisting of F, Cl, OH, C₁₋₈ alkoxy and C₁₋₈ acyloxy; and

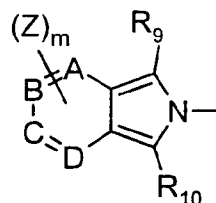
Y is a radical of Formulae II or III:

5



10

Formula II



Formula III

wherein

15 R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 are each independently H, alkyl, CN, nitro, C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} -alkyl, formyl, carboxy, alkoxy carbonyl, carboxamide, aryl, substituted-aryl, heteroaryl, or substituted-heteroaryl, or R_5 and R_6 and/or R_7 and R_8 together form an oxo group;

20 R_9 , and R_{10} are each independently H, halogen, alkyl, OH, CN, mercapto, nitro, C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} -alkyl, C_{1-8} alkoxy, thio- C_{1-8} -alkyl, amino, C_{1-8} -alkyl-amino, di(C_{1-8} -alkyl)-amino, formyl, carboxy, alkoxy carbonyl, C_{1-8} -alkyl-CO-O-, C_{1-8} -alkyl-CO-NH-, carboxamide, aryl, substituted-aryl, alkoxy, heteroaryl, substituted-heteroaryl, or amine ;

25

A, B, C, and D are selected from C, S, O, and N to form any five to ten membered aromatic or heteroaromatic ring, said heteroaromatic ring having one to four members selected from the group consisting of S, O, and N;

30

Z is selected from halogen, alkyl, aryl, substituted-aryl, heteroaryl, substituted-heteroaryl, CN, CHO, COalkyl, amine, (dialkylamino)alkyl where dialkylamino is selected from dimethylamine, diethylamine,

57

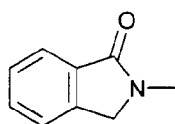
morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, or piperidinyl, or, alkoxy, or NHCO-(C₁-C₈-alkyl); and

m is 0 or 1,

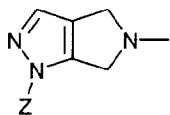
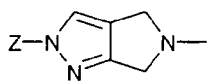
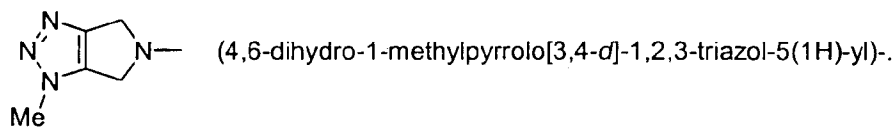
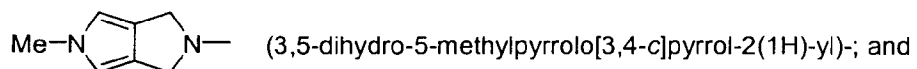
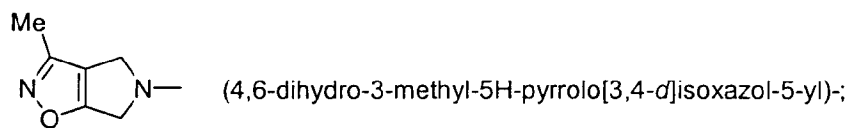
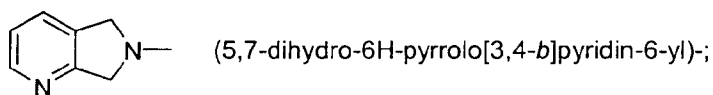
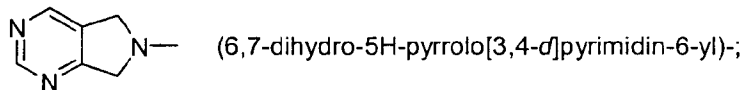
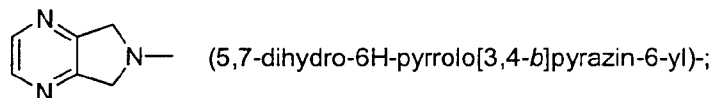
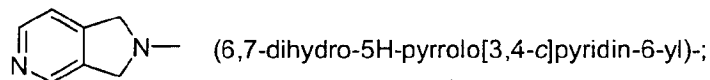
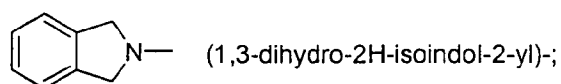
5

and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

- 10 2. The compound of claim 1 wherein Y is selected from the group consisting of

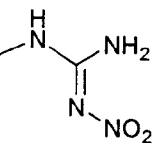
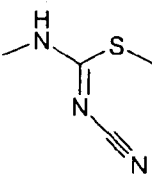
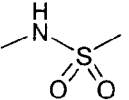
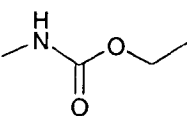
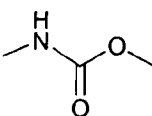
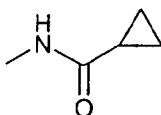
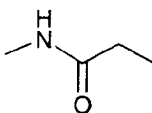
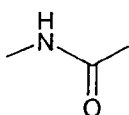
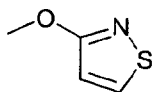
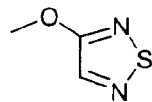
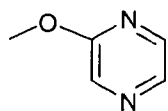
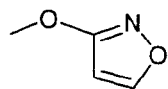


isoindolone-;

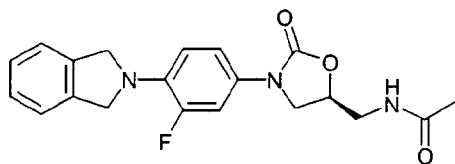


3. The compound of claim 1 wherein R is -NHCOCH₃ or is selected from the group consisting of

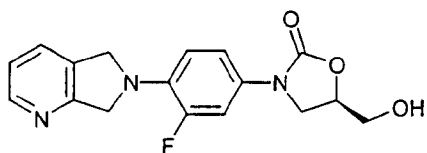
5



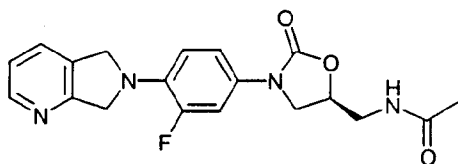
4. A compound of Claim 1 having the formula:



5. A compound of Claim 1 having the formula:

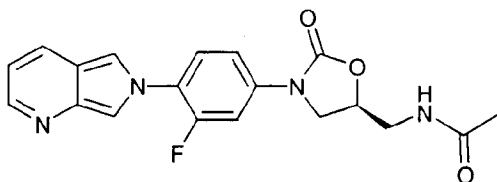


6. A compound of Claim 1 having the formula:



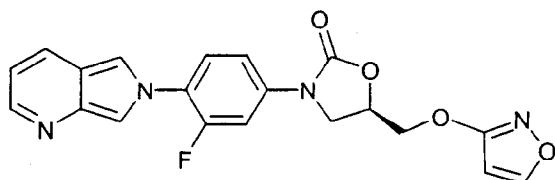
10

7. A compound of Claim 1 having the formula:

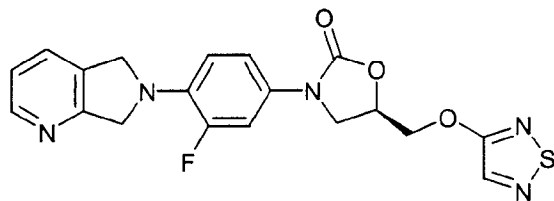


15

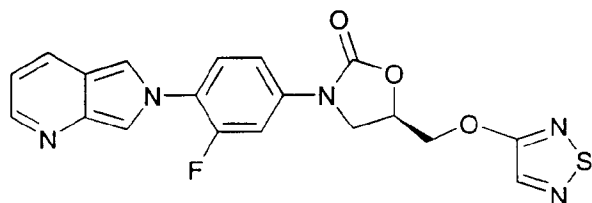
8. A compound of Claim 1 having the formula:



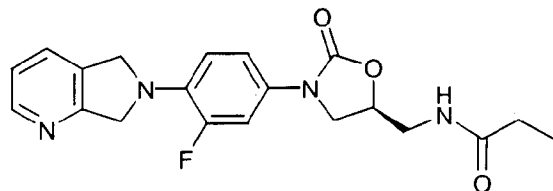
9. A compound of Claim 1 having the formula:\



5 10. A compound of Claim 1 having the formula:

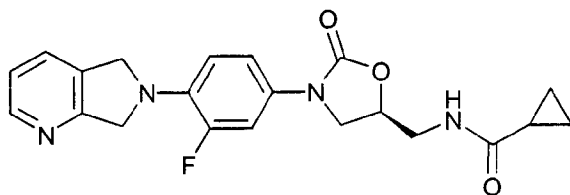


11. A compound of Claim 1 having the formula:



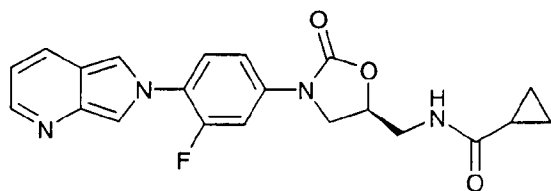
10

12. A compound of Claim 1 having the formula:



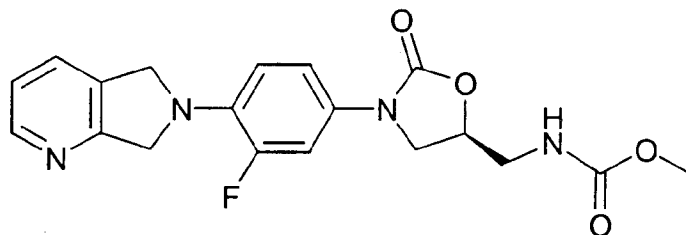
15

- 5 13. A compound of Claim 1 having the formula:

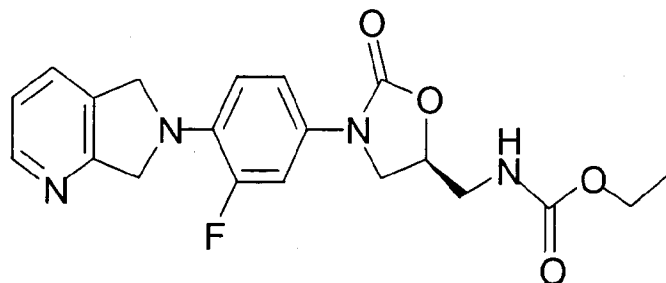


14. A compound of Claim 1 having the formula:

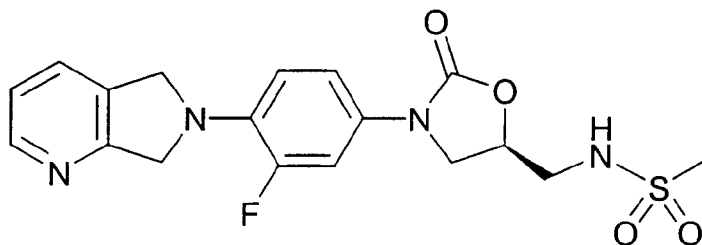
10



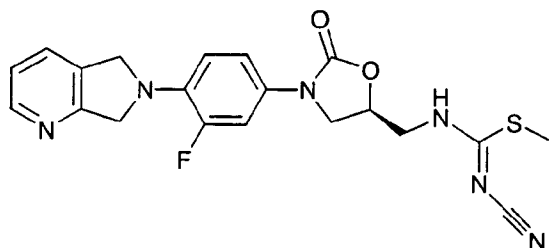
15. A compound of Claim 1 having the formula:



16. A compound of Claim 1 having the formula:

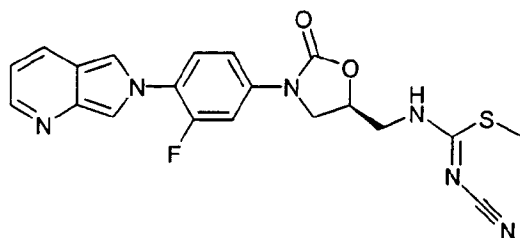


5 17. A compound of Claim 1 having the formula:

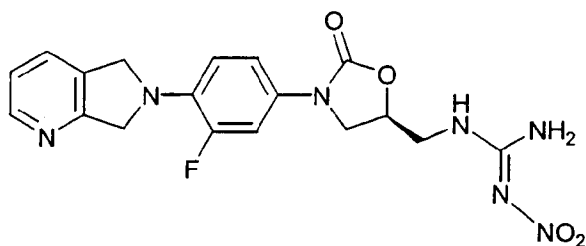


18. A compound of Claim 1 having the formula:

10

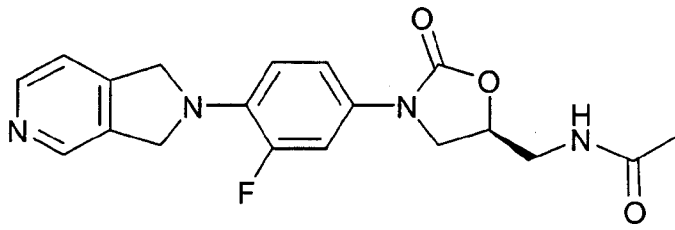


19. A compound of Claim 1 having the formula:

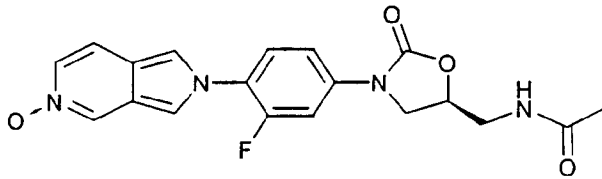


15

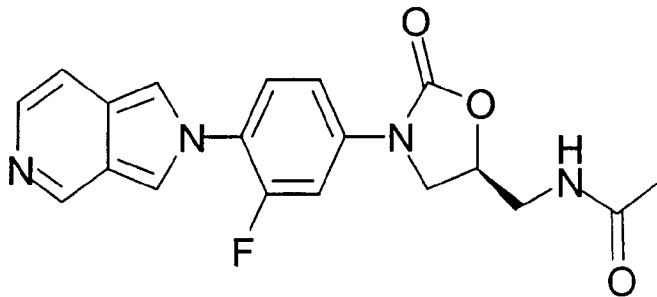
20. A compound of Claim 1 having the formula:



5 21. A compound of Claim 1 having the formula:

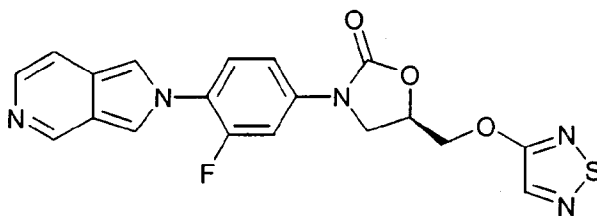


10 22. A compound of Claim 1 having the formula:

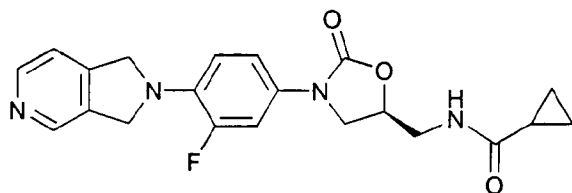


15

23. A compound of Claim 1 having the formula:

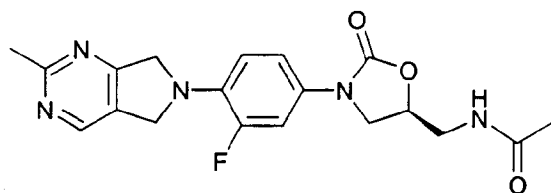


24. A compound of Claim 1 having the formula:

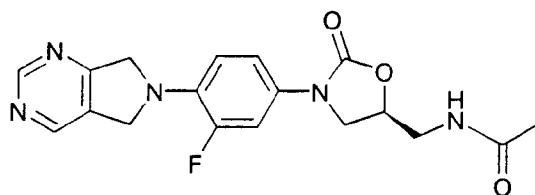


5

10 25. A compound of Claim 1 having the formula:

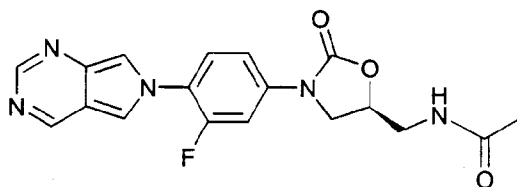


26. A compound of Claim 1 having the formula:



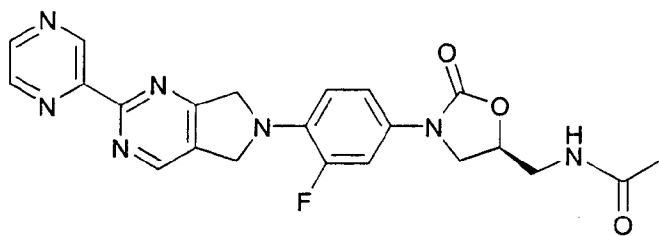
15

27. A compound of Claim 1 having the formula:

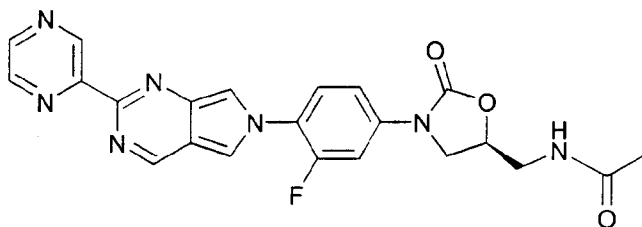


20

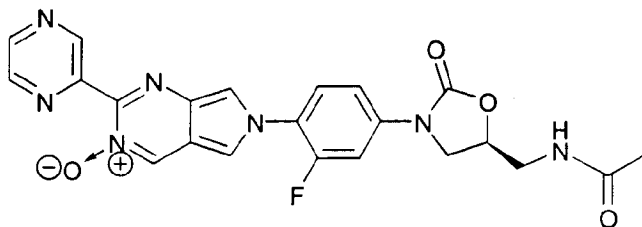
28. A compound of Claim 1 having the formula:



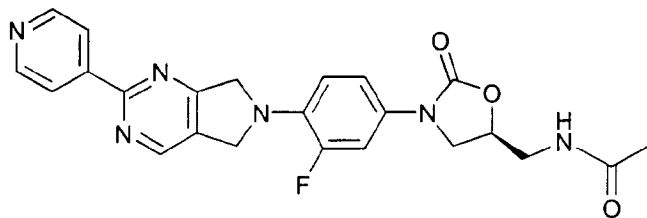
5 29. A compound of Claim 1 having the formula:



10 30. A compound of Claim 1 having the formula:

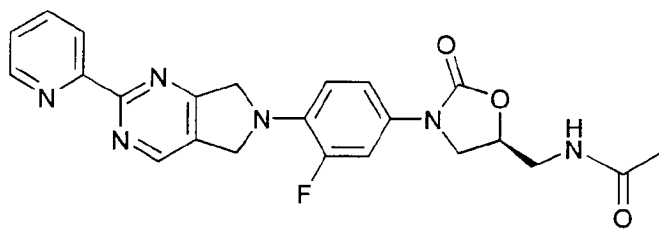


31. A compound of Claim 1 having the formula:

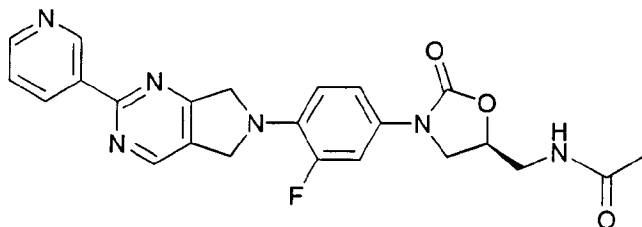


15

32. A compound of Claim 1 having the formula:

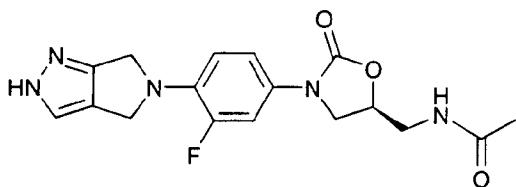


33. A compound of Claim 1 having the formula:



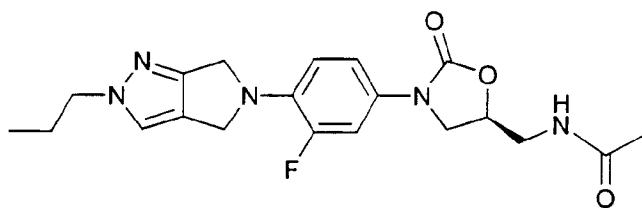
5

34. A compound of Claim 1 having the formula:



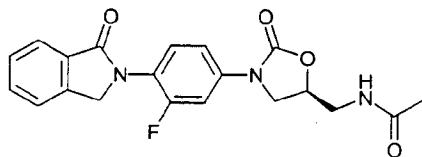
10

35. A compound of Claim 1 having the formula:

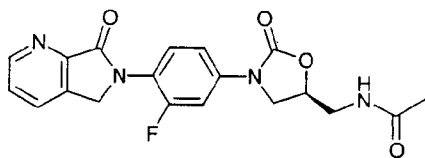


15

36. A compound of Claim 1 having the formula:

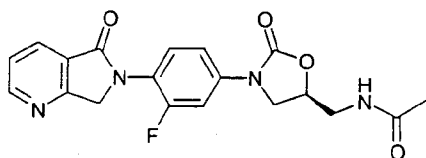


37. A compound of Claim 1 having the formula:



5

38. A compound of Claim 1 having the formula:



10

39. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

15 40. A method of treating a subject having a condition caused by or contributed to by bacterial infection, which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of the compound according to Claim 1.

20 41. A method of preventing a subject from suffering from a condition caused by or contributed to by bacterial infection, which comprises administering to the subject a prophylactically effective dose of the pharmaceutical composition of a compound according to Claim 1.

25 42. The method of Claim 40 or 41 wherein said condition is selected from the group consisting of community-acquired pneumonia, upper and lower respiratory tract infections, skin and soft tissue infections, bone and joint infections and hospital-acquired lung infections.

43. The method of Claim 40 or 41 wherein said bacterium is selected from the group consisting of *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Enterococcus spp.*, *Moraxella catarrhalis* and *H. influenzae*.

5 44. The method of Claim 40 or 41 wherein said bacterium is a Gram-positive coccus.

45. The method of Claim 44 wherein said Gram-positive coccus is drug-resistant.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Patent Application No

PCT/US 00/21093

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07D413/10 C07D471/04 C07D487/04 C07D498/04 A61K31/422 A61K31/437 A61K31/4985 A61K31/519 A61K31/424 A61P31/04 /(C07D471/04, 221:00, 209:00), (C07D487/04, 231:00, 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) 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) 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.
X, Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 200006 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 2000-069004 XP002154332 -& JP 11 322729 A (HOKURIKU PHARM CO LTD), 24 November 1999 (1999-11-24) abstract; particularly page 43, no 130, page 51, no 170, page 60, no 212, page 75, no 278 and page 88, no 56 of the original document ---	1-45
Y	WO 96 23788 A (PHARMACIA + UPJOHN COMPANY) 8 August 1996 (1996-08-08) cited in the application the whole document ---	1-45
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
° Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 1 December 2000		Date of mailing of the international search report 14/12/2000
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 Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 00/21093

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 (C07D487/04, 241:00, 209:00), (C07D498/04, 261:00, 209:00), (C07D487/04, 209:00, 209:00), (C07D487/04, 249:00, 209:00), (C07D487/04, 239:00, 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.		
A	WO 99 10342 A (ZENECA LIMITED) 4 March 1999 (1999-03-04) the whole document ---	1, 39-45		
A	WO 96 35691 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 14 November 1996 (1996-11-14) the whole document ---	1, 39-45		
A	WO 96 15130 A (THE UPJOHN COMPANY) 23 May 1996 (1996-05-23) the whole document -----	1, 39-45		
<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 :				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> *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 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> *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 </td> </tr> </table>			*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
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;">1 December 2000</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;">Allard, M</p>			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 00/21093

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 11322729 A	24-11-1999	NONE	
<hr/>			
WO 9623788 A	08-08-1996	AU 703465 B	25-03-1999
		AU 4899896 A	21-08-1996
		BR 9607017 A	28-10-1997
		CA 2208603 A	08-08-1996
		CN 1172484 A	04-02-1998
		CZ 9702314 A	12-08-1998
		EP 0807112 A	19-11-1997
		FI 973217 A	04-08-1997
		JP 10513446 T	22-12-1998
		NO 973550 A	03-10-1997
		NZ 302844 A	29-06-1999
		PL 321663 A	22-12-1997
		US 6124334 A	26-09-2000
		US 5910504 A	08-06-1999
<hr/>			
WO 9910342 A	04-03-1999	EP 1005468 A	07-06-2000
<hr/>			
WO 9635691 A	14-11-1996	AU 702752 B	04-03-1999
		AU 5484996 A	29-11-1996
		CA 2218088 A	14-11-1996
		CN 1184481 A	10-06-1998
		EP 0828741 A	18-03-1998
		FI 974180 A	10-11-1997
		JP 11506430 T	08-06-1999
		NO 975158 A	09-01-1998
		US 6090820 A	18-07-2000
<hr/>			
WO 9615130 A	23-05-1996	AU 702733 B	04-03-1999
		AU 3889095 A	06-06-1996
		BR 9509673 A	30-09-1997
		CN 1163615 A, B	29-10-1997
		EP 0792273 A	03-09-1997
		JP 10508844 T	02-09-1998
		NO 972222 A	14-05-1997
		NZ 295528 A	29-03-1999
		RU 2128660 C	10-04-1999
		US 5952324 A	14-09-1999
<hr/>			

(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 Classification⁷: C07D 263/20, A61K 31/495, A61P 31/04
- (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).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): HESTER, Jackson, B., Jr. [US/US]; 9219 East ML Avenue, Galesburg, MI 49053 (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:

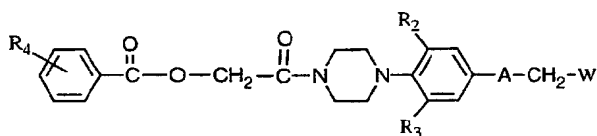
— With international search report.

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 01/44212 A1

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

5 FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel benzoic acid esters of oxazolidinones having a hydroxyacetylpyperazine 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 influenza* 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.

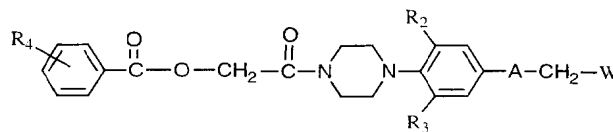
INFORMATION DISCLOSURE

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

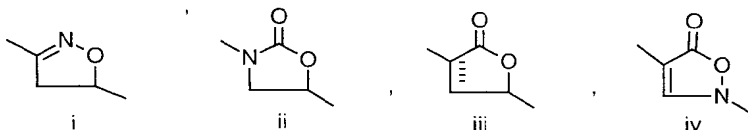
The present invention provides a compound of formula I



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) -O-het, -S-het, or -NH-het; provided that when A is a structure iv, W is not the section b);

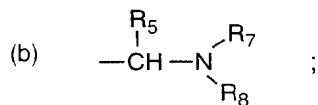
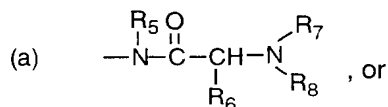
10 X is O, or S;

R₁ is

- (a) H,
- (b) NH_2 ,
- (c) $\text{NHC}_{1-4}\text{alkyl}$,
- (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 $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$;

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)_iR⁹, 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, thiazolodione, 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.

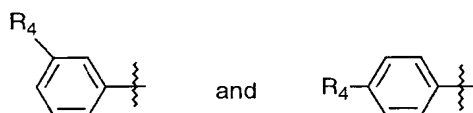
A specific value for R₂ and R₃ are that one of them is H, the other one is F.

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

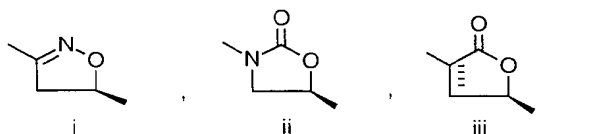
10 A specific value for R₄ is 4-morpholinylmethyl.

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,
- (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,
- (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-alanyl amino)benzoic acid ester.

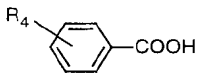
The following Schemes describe the preparation of compounds of the present invention. All of the starting materials are prepared by procedures described in these schemes or by procedures that would be well known to one of ordinary skill in organic chemistry. The variables used in the Schemes are as defined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

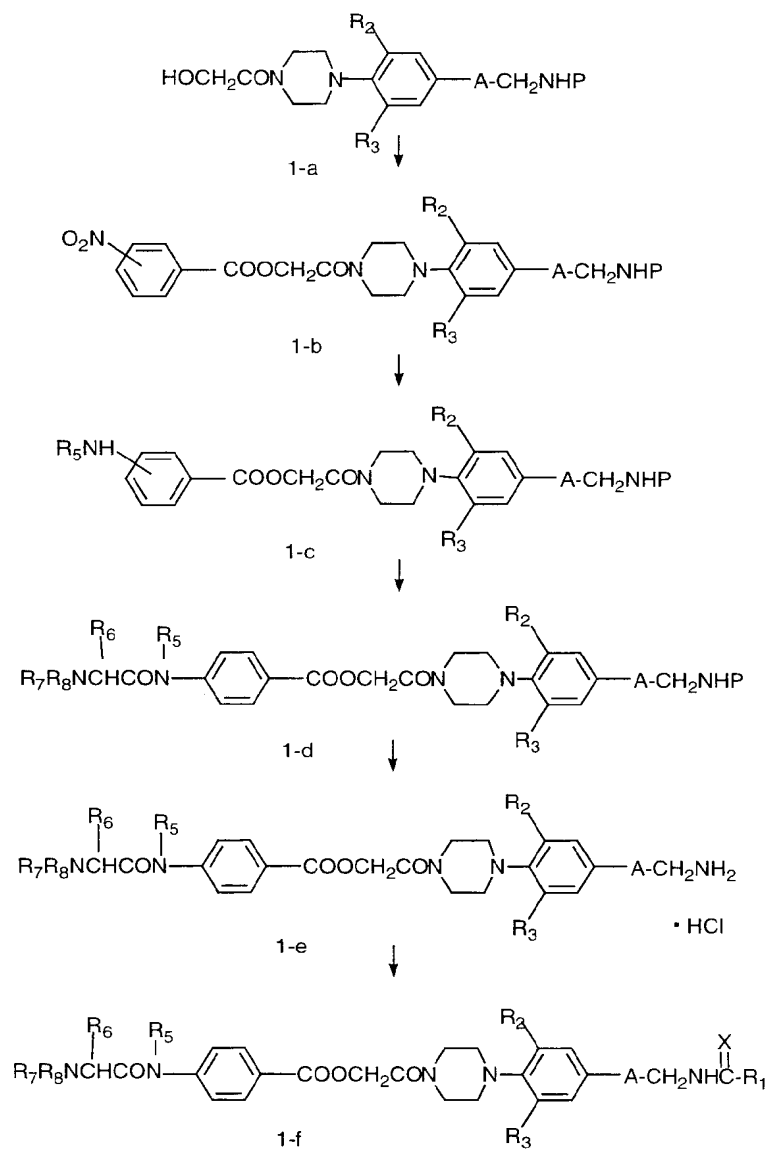
In Scheme II the intermediate alcohol 2-a is esterified with a 3- or 4-(1-chloroalkyl)benzoyl chloride and a tertiary amine base in an appropriate solvent such as CH_2Cl_2 at a temperature in the range of 0-40°C to give compound 2-b. Alkylation of an amine with 2-b provides compound 2-c. The reaction 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

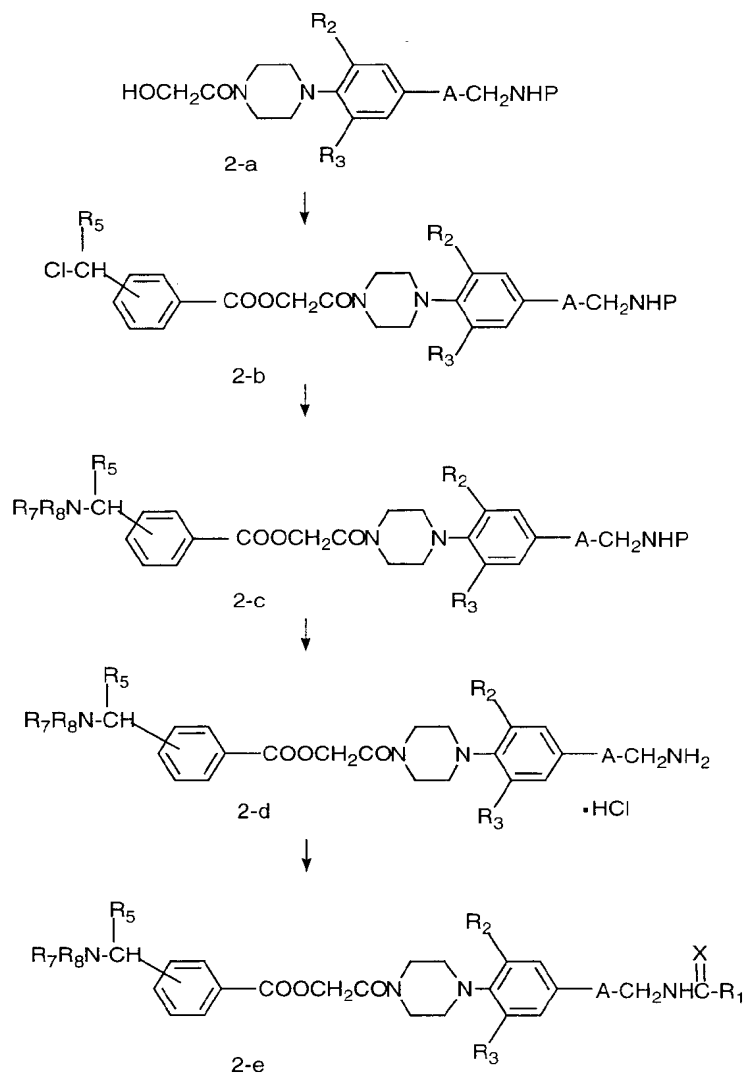
10 substituted benzoic acid () to provide compound 3-b. As described in Schemes I and II, the acid chlorides and a tertiary amine base can be used for this reaction. In addition this reaction can be carried out with reagent systems such as 1,3-dicyclohexylcarbodiimide and 4-dimethylaminopyridine or triphenylphosphine 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

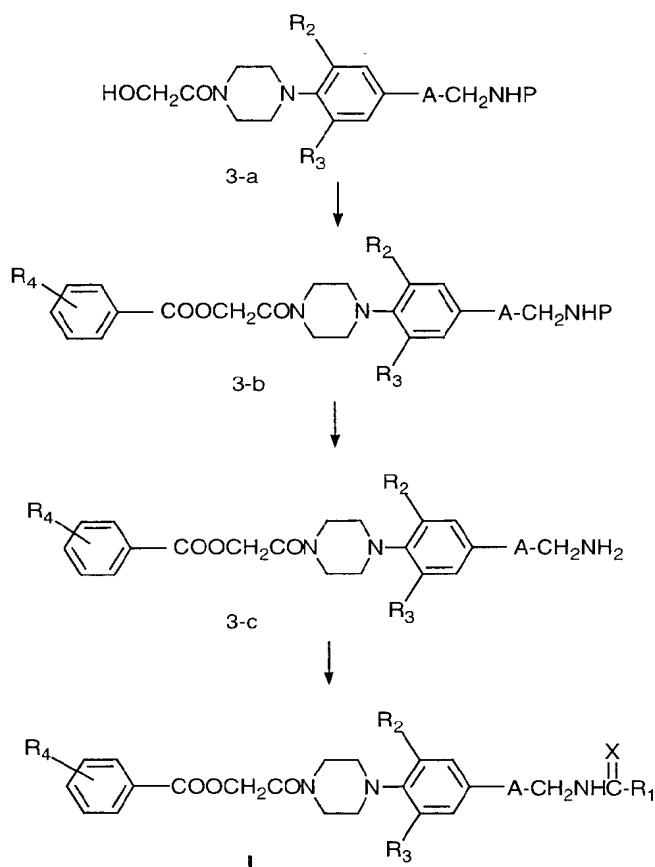


SCHEME II



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

10 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, 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.

25 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 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

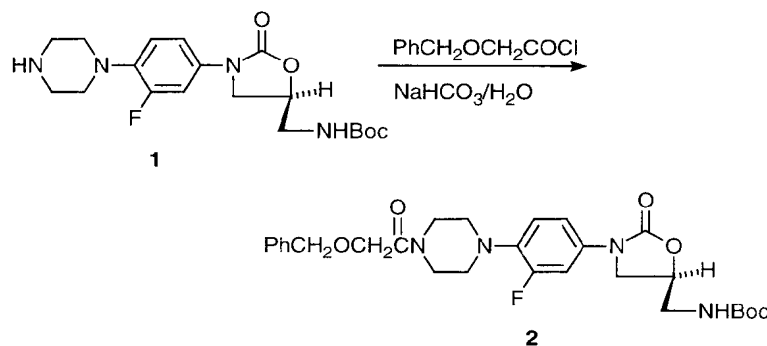
	SAUR. 9213	SEPI 30593	EFAE 12712	SPNE 9912	SPYO 152	HINF 30063	EFAE 9217	MCAT 30607
Ex-number	SAUR 9213 MIC	SEPI 30593 MIC	EFAE 12712 MIC	SPNE 9912 MIC	SPYO 152 MIC	HINF 30063 MIC	EFAE 9217 MIC	MCAT 30607 MIC
1	0.5	0.25	0.5	<0.06	<0.06	4	0.25	0.5
2	1	0.25	0.5	0.125	<0.06	8	0.5	0.5
3	4	2	2	0.5	0.5	64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

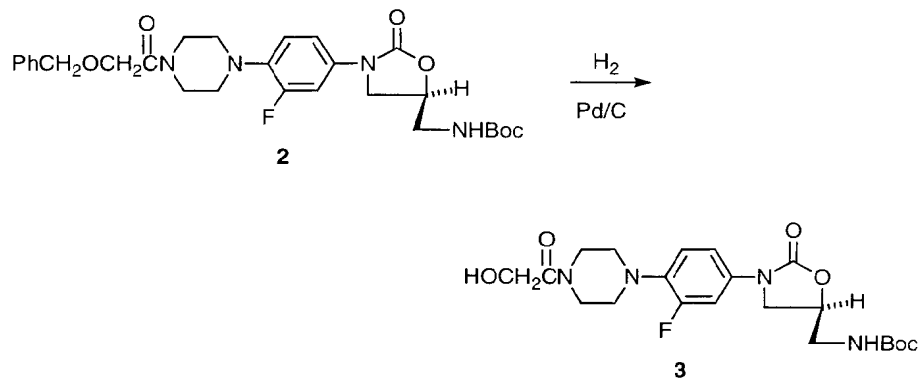
25

EXAMPLES

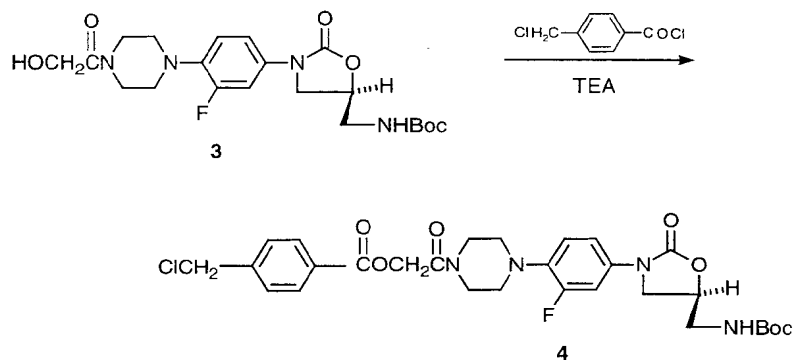
Example 1: (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 4-[(dimethylamino)methyl]benzoic acid ester (**7**)

5 **Step 1 :**

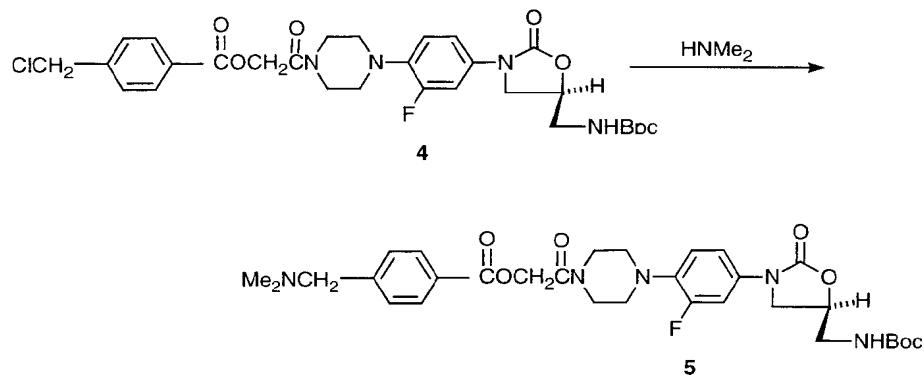
A stirred, ice cold mixture of **1** (PCT International Publication WO 98/54161) (20.0 g, 50.7 mmol), acetone (1500 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate (500 ml) is treated, during 20 min, with a solution of benzyloxycarbonyl chloride (9.5 ml, 60.8 mmol) in acetone (150 ml). The mixture is allowed 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**.

Step 2 :

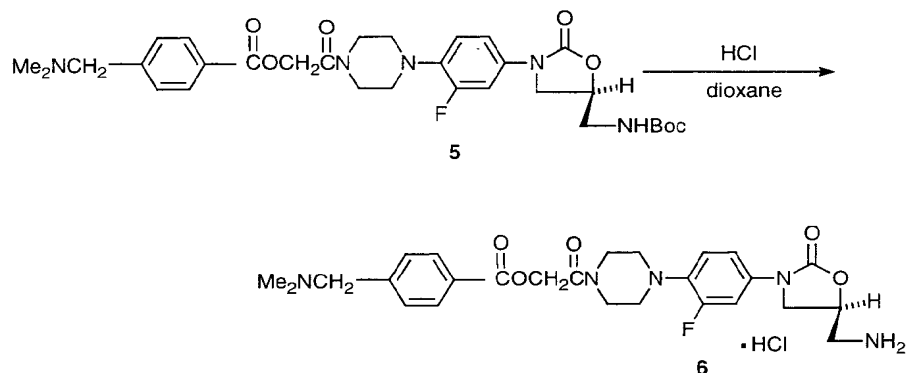
A mixture of **2** (25.0 g, 46.1 mmol), MeOH (1700 ml) and 10% palladium - on - carbon catalyst (6.25 g) is hydrogenated at an initial pressure of 35 p.s.i. for 4 days. Additional catalyst (6.25 g) is added and the hydrogenation is continued for 1 day. The mixture is filtered and the filtrate is concentrated. 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:

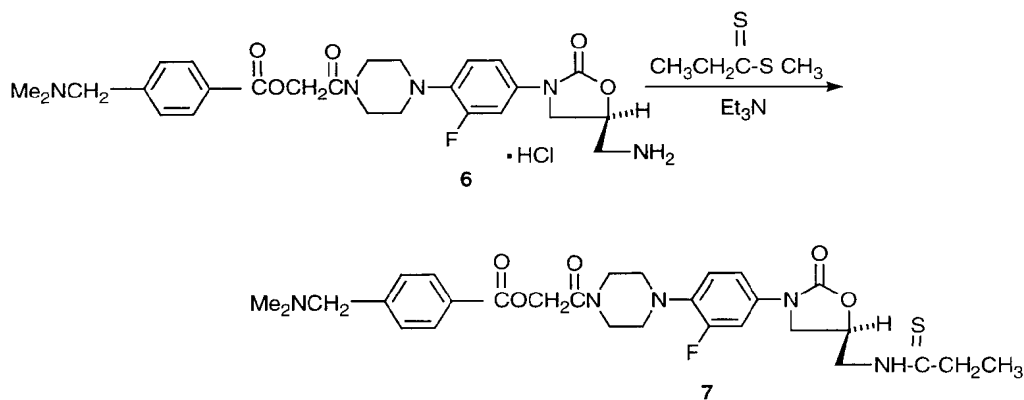
A stirred mixture of **3** (5.70 g, 12.6 mmol) and triethylamine (2.99 ml, 21.4 mmol) in CH₂Cl₂ (76 ml) is treated at ambient temperature (24°C) with a solution of 4-(chloromethyl) benzoyl chloride (3.57 g, 18.9 mmol) in CH₂Cl₂ (32 ml) and kept at ambient temperatures for 4 days. It is washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried (MgSO₄) and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with 5% MeOH/CH₂Cl₂ gave the product which is dissolved in CH₂Cl₂ (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 CH₂Cl₂. The extracts are dried (MgSO₄) and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with 5% MeOH/0.5% NH₄OH/CH₂Cl₂ 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**.

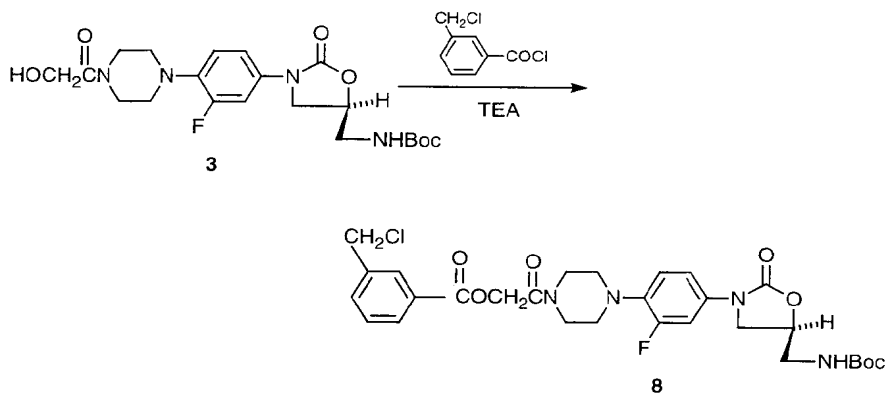
Step 6:

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.

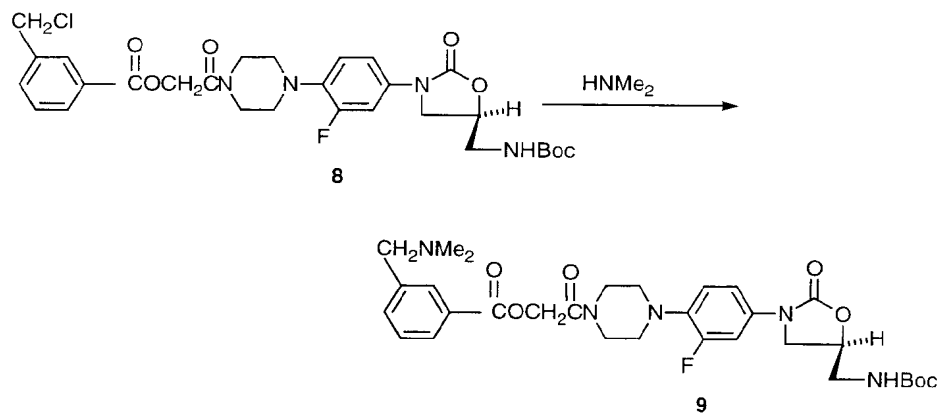
Example 2: (*S*)-*N*-[[3-[3-Fluoro-4-[4-[(hydroxy acetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-[(dimethylamino)methyl]benzoic acid ester (**11**)

Step 1:

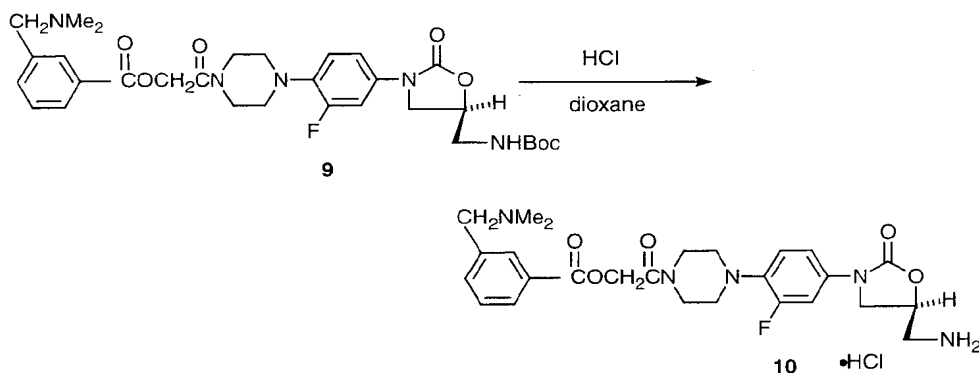


5 A stirred solution of **3** (Example 1, Step 2) (1.80 g, 3.99 mmol) and triethylamine (0.83 ml, 5.99 mmol) in CH_2Cl_2 (24 ml) is treated, dropwise with a solution of 3-(chloromethyl)benzoyl chloride (980 mg, 5.18 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) and kept at ambient temperature (24°C) for 18 hours and at 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**.

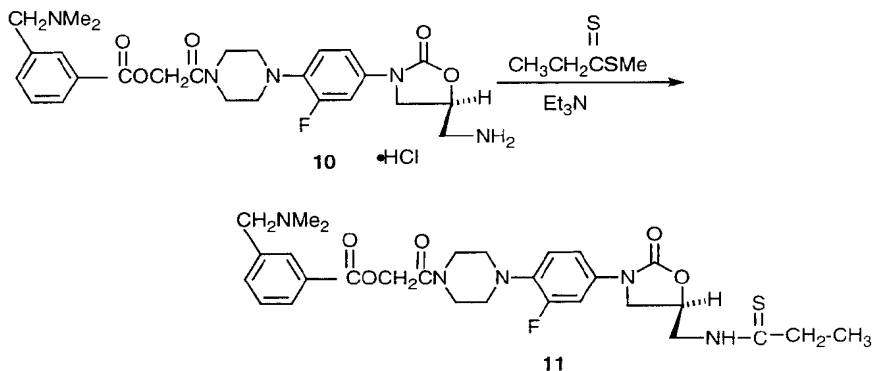
Step 2:



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:

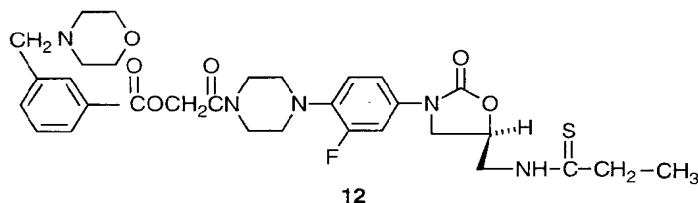
Compound **9** (570 mg, 0.929 mmol) is cooled in an ice bath and treated with 4N HCl in dioxane (10 ml). The mixture is stirred in the ice bath for 2 hours and at ambient temperature (24°C) for 1.5 hours and concentrated. The residue is mixed with three 40 ml portions of CH₂Cl₂ with concentration after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

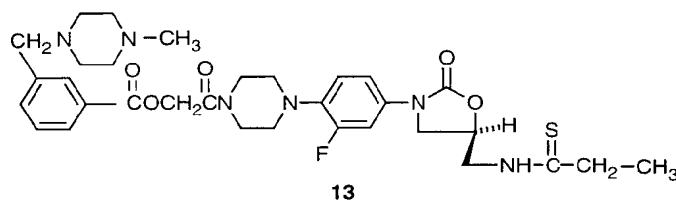
Example 3: (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-[(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-(morpholinomethyl)benzoic acid ester (**12**)



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 C₃₁H₃₈FN₅O₆S: C, 59.31; H, 6.10; N, 11.16. Found: C, 59.32; H, 6.18; N, 11.12.

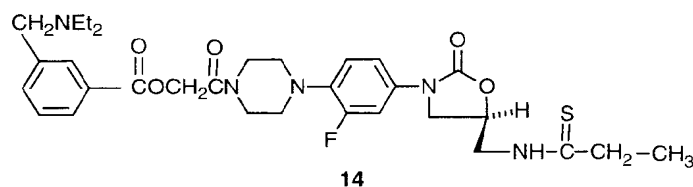
Example 4: (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]benzoic acid ester (**13**)



This compound is prepared as described for **11** in Example 2 by substituting 4-methylpiperazine for dimethylamine and CH₂Cl₂ 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 C₃₂H₄₂FN₆O₅S (M+H⁺) 641.2921, found: 641.2915.

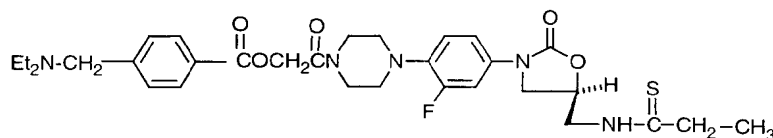
Example 5: (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]propanethioamide 3-[(diethylamino)methyl]benzoic acid ester (**14**)



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**)

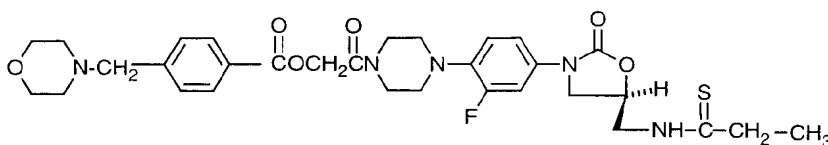


15

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**)

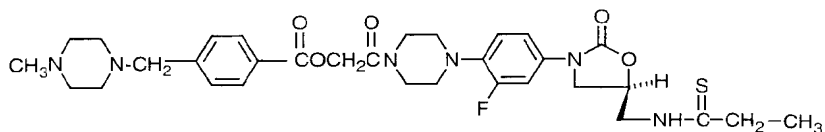


16

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**)

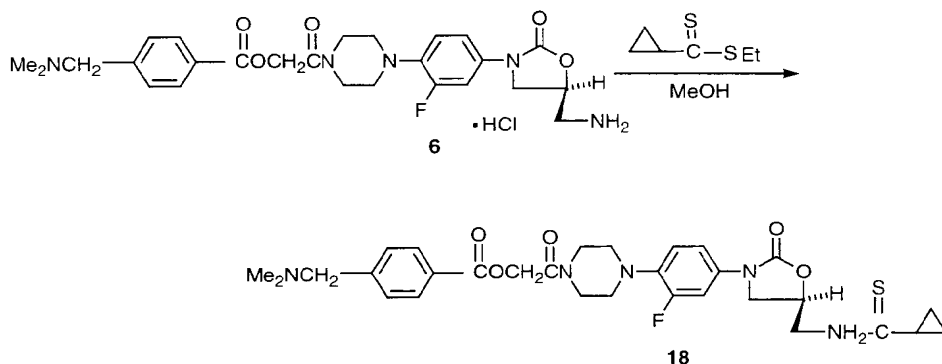


17

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**)



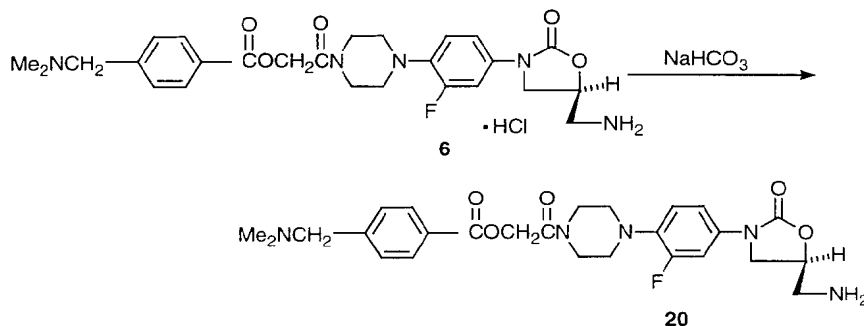
18

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.

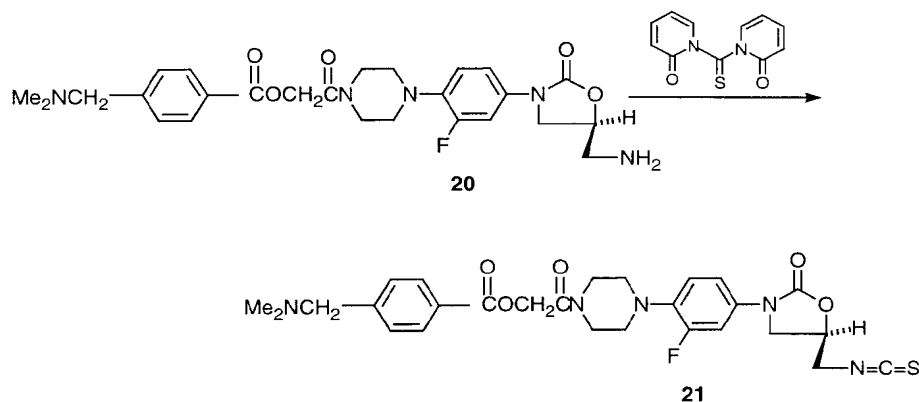
- 5 **Example 10:** (*S*)-*N*-[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]thiourea 4-[(dimethylamino)methyl]benzoic acid ester (**19**)

Step 1:

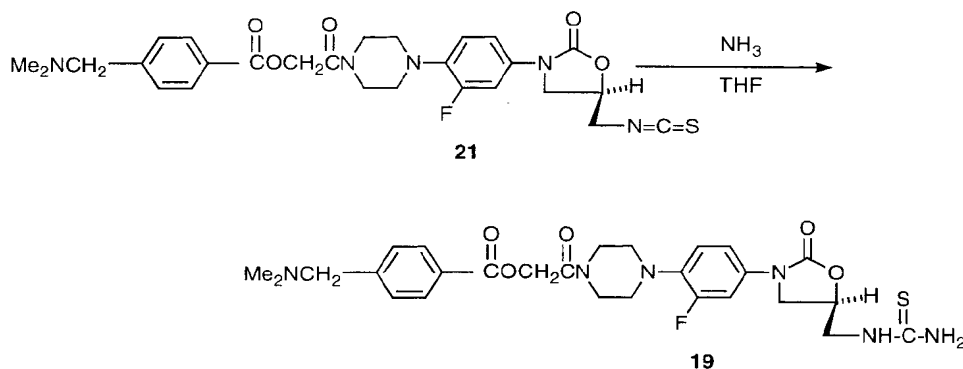


- 10 The hydrochloric acid salt (**6**) prepared from **5** (762 mg, 1.24 mmol) as in Example 1, Step 5 is neutralized with aqueous $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2 . The extract is dried ($MgSO_4$) and concentrated to give 658 mg of **20**.

Step 2:



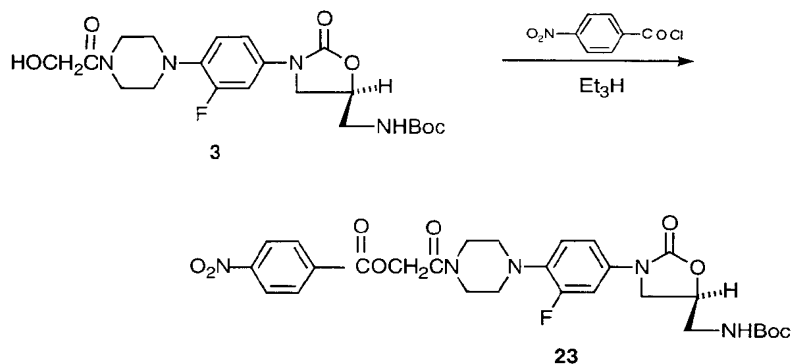
- 15 A stirred, ice cold solution of **20** (594 mg, 1.16 mmol) in CH_2Cl_2 (75 ml) is treated with 1,1'-thiocarbonyldi-2(1H)-pyridone (323 mg, 1.39 mmol), kept at ambient temperature ($24^\circ C$) for 18 hours and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with 2.5% MeOH/ CH_2Cl_2 gave 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. Chromatography of the residue on silica gel with 10% MeOH/CH₂Cl₂ gave the title compound **19** which is recrystallized from acetonitrile.

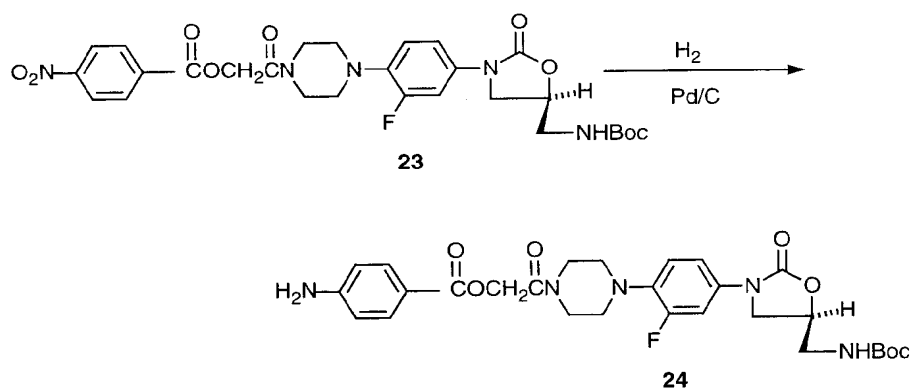
MS (EI) *m/z* 572 (M⁺). Anal. Calcd for C₂₇H₃₃FN₆O₅S: C, 56.63; H, 5.81; N, 14.68. Found: C, 56.41; H, 5.89; N, 14.56.

- 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:

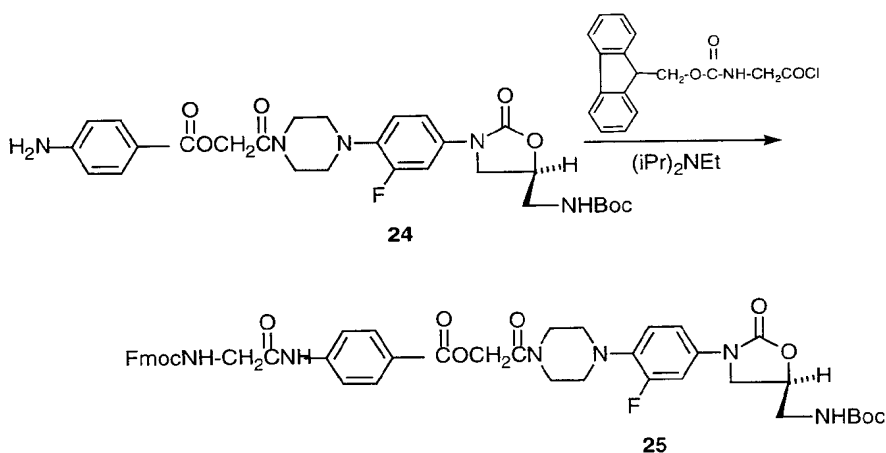
A stirred mixture of **3** (Example 1, Step 2) (1.098 g, 2.43 mmol) and triethylamine (0.70 ml) in CH₂Cl₂ (20 ml), under nitrogen is treated with 4-nitrobenzoyl chloride (0.553 g, 2.98 mmol) and kept at ambient temperature (24°C) for 3 hours. It is then treated with 1N HCl (10 ml) and extracted with 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**.

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**.

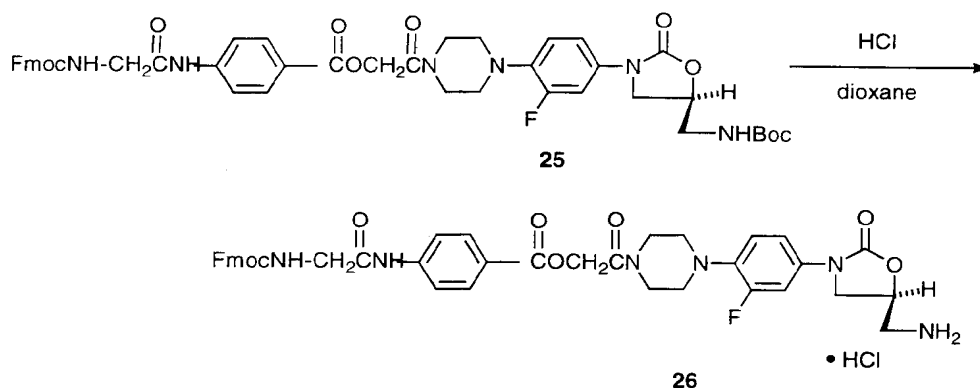
Step 3:



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**.

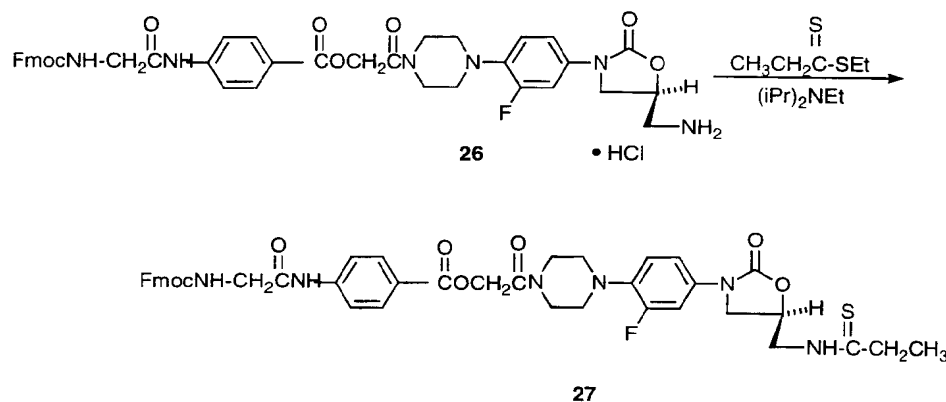
15

Step 4:



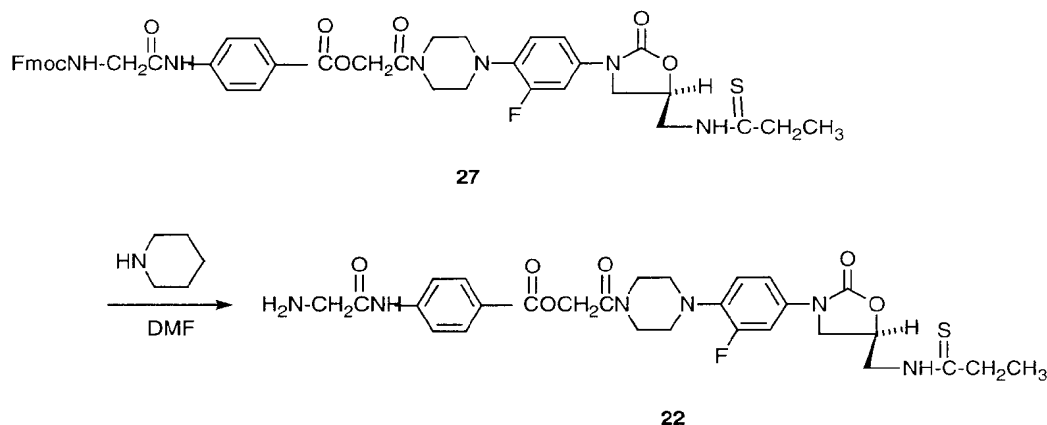
An ice cold solution of **25** (0.23 g, 0.27 mmol) in dioxane (6 ml), under nitrogen, is treated, dropwise with cold 4N HCl in dioxane (3 ml), kept in the ice bath for 100 minutes and at ambient temperature for 2 hours and concentrated *in vacuo* to give 0.31 g of **26**.

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 dithiopropanoate (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**.

Step 6:

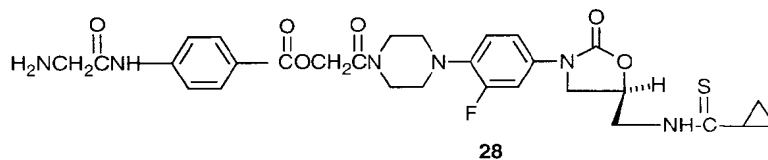


A stirred solution of **27** (0.09 g) in DMF (1 ml), under nitrogen, is treated with piperidine (0.027 ml), kept at ambient temperature for 15 min and concentrated *in vacuo*.

- 5 Chromatography of the residue on silica gel with 0.4% NH₄OH/4% MeOH/CH₂Cl₂ gave the title compound **22**.

HRMS (FAB) calcd for C₂₈H₃₄FN₆O₆S (M+H⁺) 601.2244, found 601.2251.

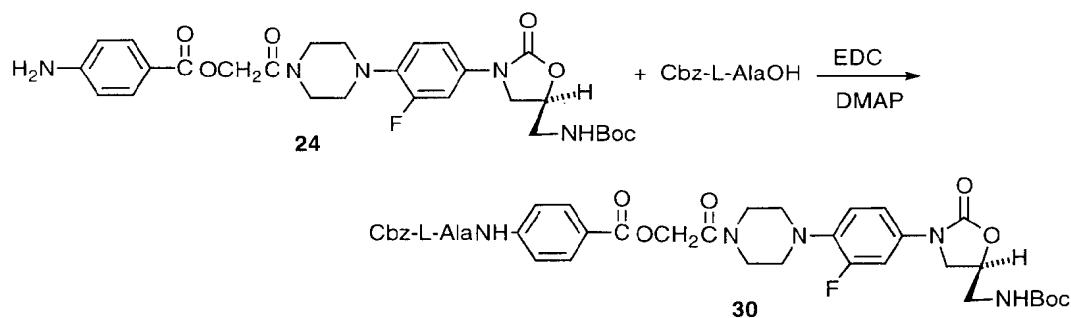
- Example 12:** (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]cyclopropanecarbothioamide 4-(glycylamino)benzoic acid ester (**28**)
- 10



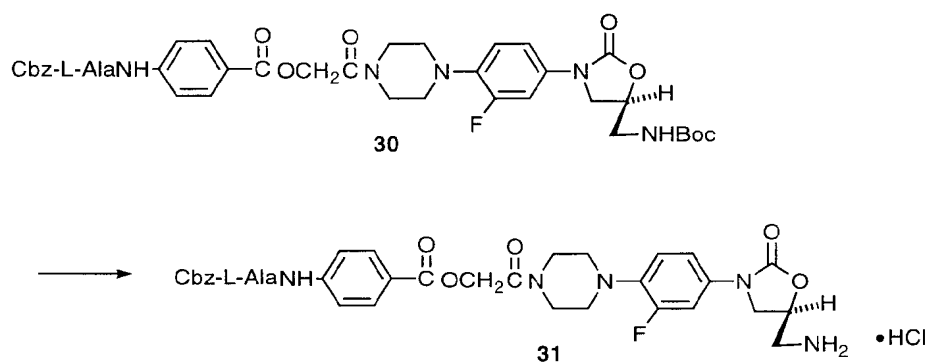
- The title compound **28** is prepared as described for compound **22** in Example 11 by substituting ethyl dithiocyclopropanecarboxylate for ethyl dithiopropionate in Step 5 which is carried out in MeOH at 45°C.
- 15

HRMS (FAB) calcd for C₂₉H₃₄FN₆O₆S (M+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

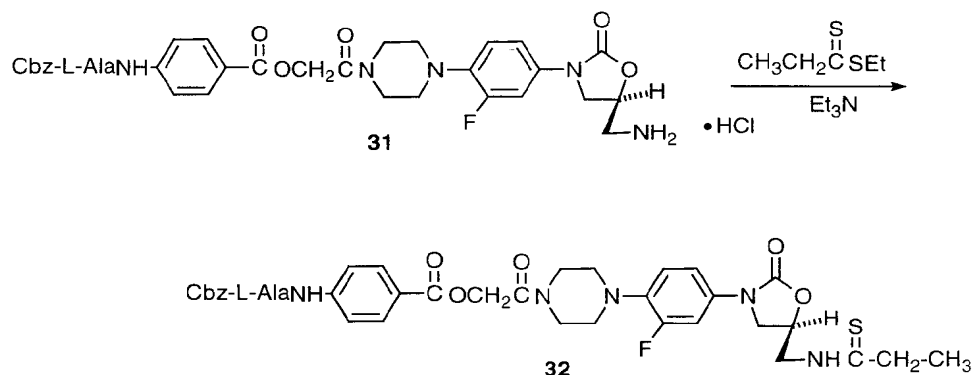
Step 1:

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⁺)

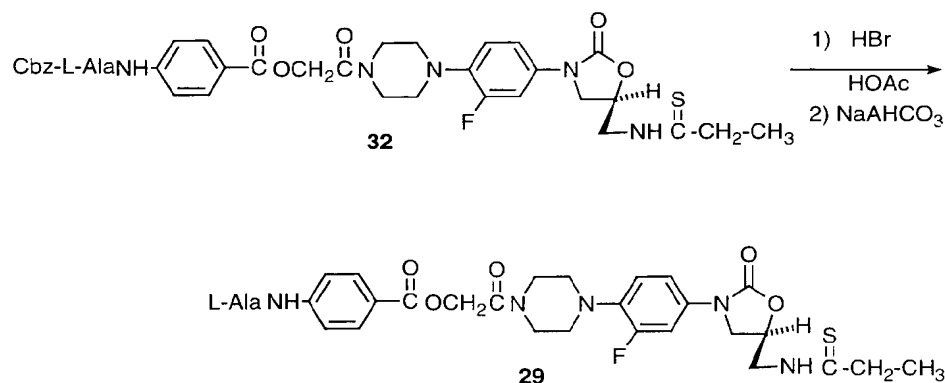
Step 2:

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⁺).

20

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 dithiopropionate (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 ($M+H^+$).

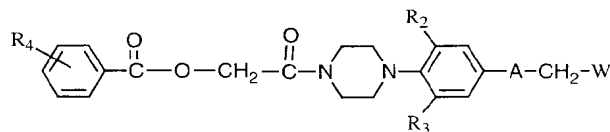
Step 4:

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:

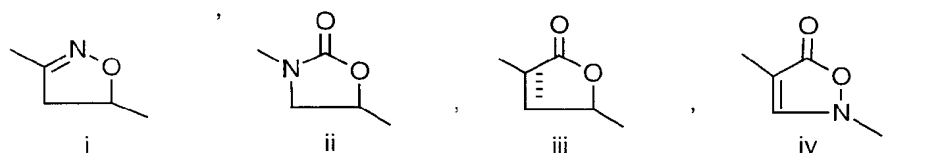


5

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) -O-het, -S-het, or -NH-het; provided that when A is a structure iv, W is not the section b);

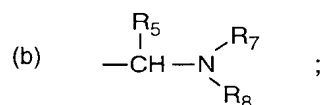
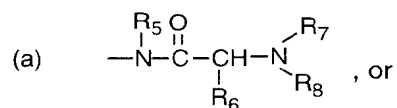
X is O, or S;

R₁ 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) $\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$,
 (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;

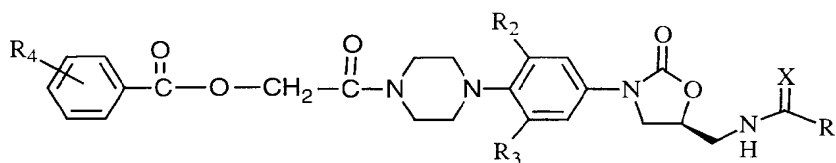
R₆ is H, or C₁₋₄alkyl, optionally substituted by OH, SH, SCH₃, NH₂ or NHC(=NH)NH₂;

R₇ and R₈ are independently

- 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 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
- $$\begin{array}{c}
 \text{R}_5 \\
 | \\
 \text{---CH---N---R}_7 \\
 \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad \text{R}_8
 \end{array}$$
- 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.

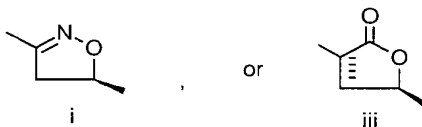
18. The use of claim 15 wherein said compound is administered in an amount of from about 1 to about 50 mg/kg of body weight/day.
19. A use for treating microbial infections of claim 15 wherein the infection is skin
5 infection.
20. A use for treating microbial infections of claim 15 wherein the infection 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,
- 5 (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
- 10 (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

- 15 (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
- 20 (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



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		
<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 :				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> *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 </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> *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 </td> </tr> </table>			*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
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 <p style="text-align: center; font-weight: bold;">14 February 2001</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center; font-weight: bold;">21/02/2001</p>			
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center; font-weight: bold;">Helps, I</p>			

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

(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:

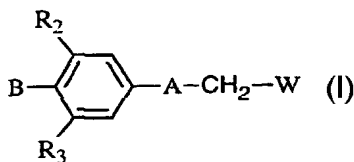
- With international search report.
- Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments.

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-R₅); 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.

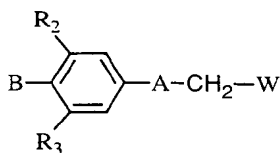
 U.S. Patent 5,952,324 discloses bicyclic oxazine and thiazine oxazolidinone useful as antibacterials.

 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.

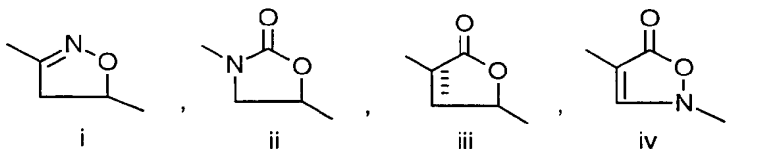
SUMMARY OF THE INVENTION

5 The present invention provides a compound of formula I



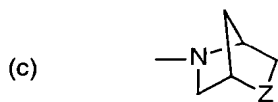
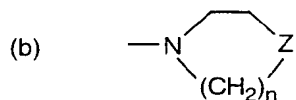
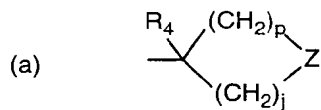
or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

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 $\text{S}(=\text{O})(=\text{N}-\text{R}_5)$;

R_1 is

(a) H,

- (b) NH_2 ,
- (c) $\text{NHC}_{1-4}\text{alkyl}$,
- (d) $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$,
- (e) $\text{C}_{2-4}\text{alkenyl}$,
- 5 (f) $\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$,
- (g) $\text{SC}_{1-4}\text{alkyl}$, or
- (h) $(\text{CH}_2)_p \text{C}_{3-6}\text{cycloalkyl}$;

at each occurrence, alkyl or cycloalkyl in R_1 is optionally substituted with one or more F, Cl or CN;

10 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) $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$,
- 15 (c) $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$,
- (d) $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$,
- (e) $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_6$, or
- (f) $\text{C}(=\text{S})\text{NHR}_6$;

R_6 is H, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, or phenyl;

20 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 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_7$, $\text{S}(=\text{O})_m\text{R}_7$, $\text{S}(=\text{O})_m\text{NR}_7\text{R}_7$, $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_7$, $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_7$, $\text{NR}_7\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_7\text{R}_7$, NR_7R_7 , oxo, or oxime;

R_7 is H, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, or phenyl;

25 at each occurrence, phenyl is optionally substituted with one or more halo, CN, NO_2 , phenyl, C_{3-6} cycloalkyl, OR_7 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_7$, $\text{S}(=\text{O})_m\text{R}_7$, $\text{S}(=\text{O})_m\text{NR}_7\text{R}_7$, $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_7$, $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_7$, $\text{NR}_7\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_7\text{R}_7$, or NR_7R_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

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

10 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

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.

20 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.

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.

30 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-thiazolinyl, 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 R₅ is H.

A specific value for R₅ is C₁₋₄alkyl, optionally substituted with OH.

A specific value for R₅ is CH₃, or ethyl.

A specific value for R₅ is C₁₋₄alkyl substituted with C(=O)NHC₁₋₄alkyl, or

5 C(=O)NH₂.

A specific value for R₅ is C₁₋₄alkyl substituted with phenyl wherein the phenyl is optionally substituted with OH, methyl, NO₂, CF₃, or CN.

A specific value for R₅ is C₁₋₄alkyl substituted with phenyl wherein the phenyl is optionally substituted with NO₂.

10 A specific value for R₅ is C(=O)NH₂, or C(=O)NHC₁₋₄alkyl.

A specific value for R₅ is C(=O)NHCH₃, or C(=O)NHCH₂CH₃.

A specific value for R₅ is C(=O)C₁₋₄alkyl.

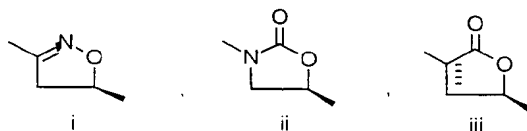
A specific value for R₅ is C(=O)CH₃.

A specific value for R₅ is C(=O)OC₁₋₄alkyl.

15 A specific value for R₅ is C(=O)OCH₃.

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.

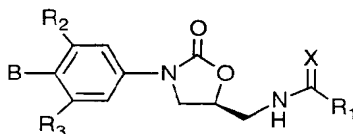
The preferred compounds of the present invention are those wherein structure i, ii, or iii has an optical configuration below:



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:

- (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;
- (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;
- (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;
- (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;
- (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;
- (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-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer;
- (17) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-[(3-phenylpropyl)imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-
5 isomer;
- (18) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-[(methylamino)carbonyl]imino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-
isomer;
- (19) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -
10 thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-
isomer;
- (20) N-((5*S*)-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;
- 15 (21) N-((5*S*)-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 ;
- (22) N-((5*S*)-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*-
20 isomer;
- (23) N-((5*S*)-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;
- (24) N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-[(2-hydroxyethyl)imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -
25 thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-
isomer;
- (25) N-(((5*S*)-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;
- (26) N-(((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1 λ^4 ,4-thiazinan-4-yl]phenyl]-2-
30 oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide;
- (27) N-(((5*S*)-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;

- (28) N-(((5*S*)-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-(((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)cyclopropanecarbothioamide, *Z*-isomer;
- 5 (30) N-(((5*S*)-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-(((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)cyclopropanecarbothioamide, *E*-isomer;
- 10 (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;
- (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;
- 15 or
- (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.

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° - 120° 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 $NHalkyl$ 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 $24^{\circ}C$ 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 - $100^{\circ}C$ 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

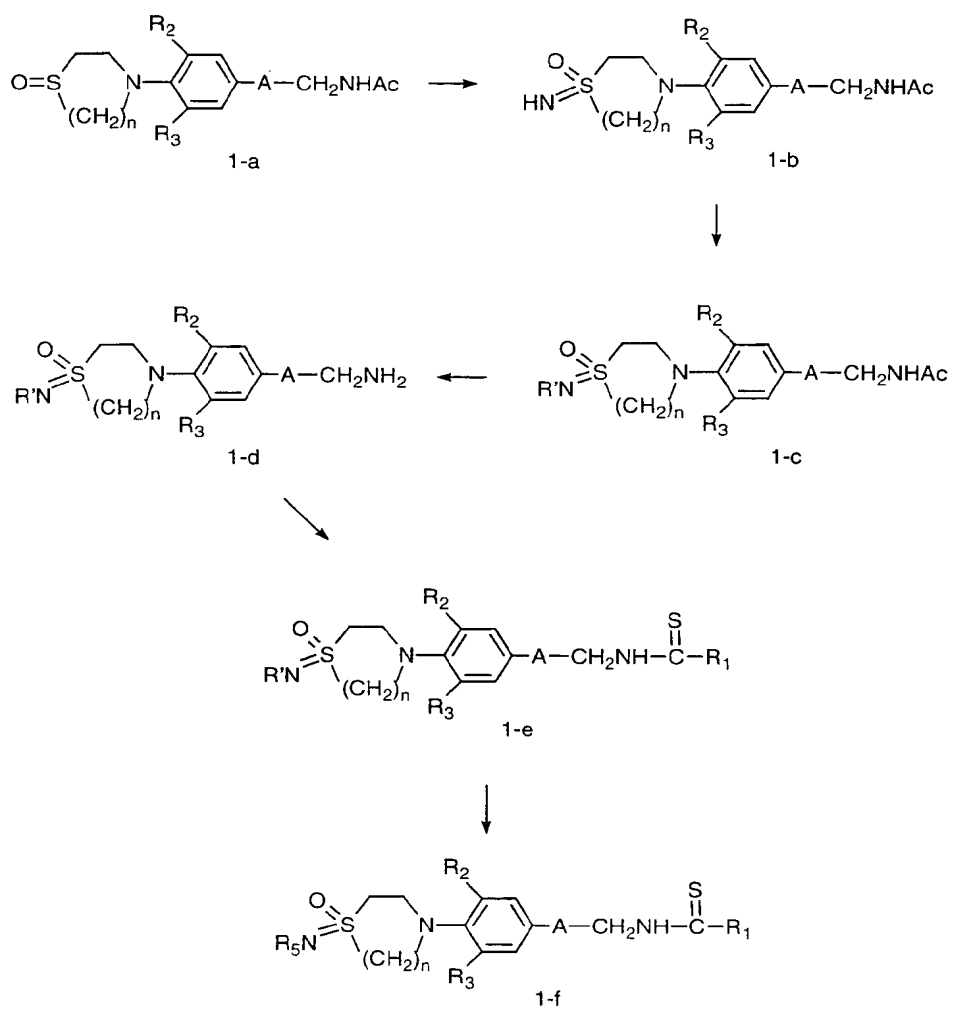
25 as illustrated for acetic anhydride in acetic acid in Preparation 2. Carbamates (R_5 is $C(=O)OC_{1-4}$ alkyl) are prepared by the reactions of 1-e (R' is H) with appropriate alkyl chloroformates in pyridine at $0^{\circ}C$ to $100^{\circ}C$. In addition, 4-(dimethylamino)pyridine can be used to catalyze 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 $30^{\circ}C$ to about $100^{\circ}C$. 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

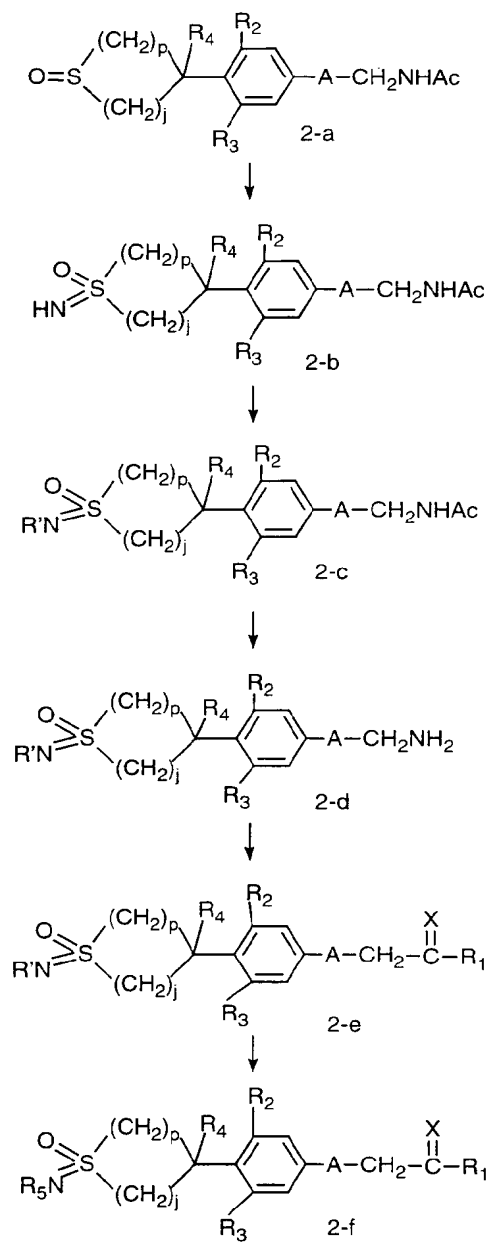
a temperature in a range from about 24°C to about 100°C. For the preparation of a compound wherein X is oxygen, the amine 1-d may be acylated with appropriate carbonyl derivatives such as carboxylic acid anhydrides, alkyl chloroformates, alkyl isocyanates and sodium cyanate in an acetic acid solution. 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 I



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.

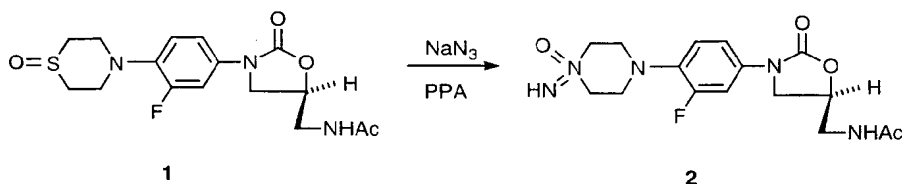
TABLE I

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

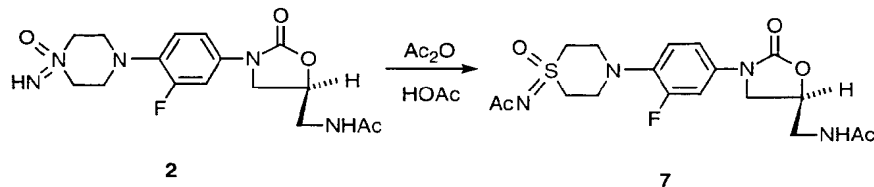
Preparation 1: N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide (**2**)



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.

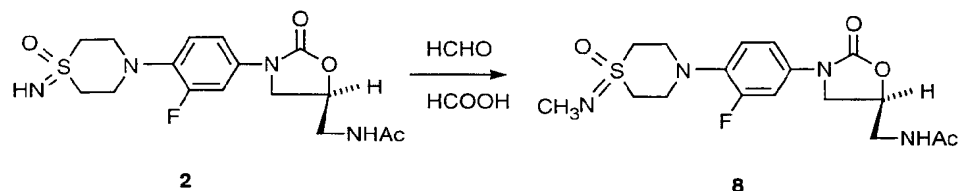
Preparation 2: N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-acetylimino-1-oxido-1 λ^4 , 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide (**7**)



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 C₁₈H₂₄FN₄O₅S (M+H⁺) 427.1451, found 427.1458. Anal. Calcd for C₁₈H₂₃FN₄O₅S: C, 50.69; H, 5.44; N, 13.14. Found: 50.64; H, 5.49; N, 13.12.

Preparation 3: N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-methylimino-1-oxido-1λ⁴, 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamide (**8**)

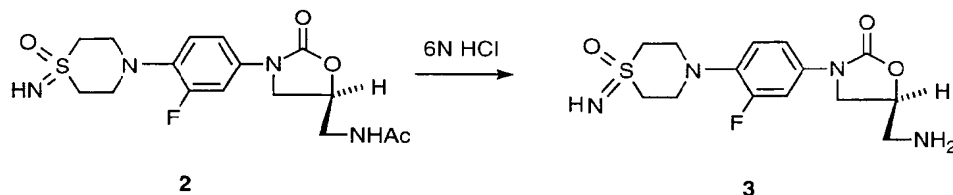


A stirred mixture of **2** (230 mg, 0.60 mmol), 37.5% aqueous formaldehyde (75 μL), 1.0 mmol) and formic acid (75 μL, 2.0 mmol) is warmed at 80°C for 4 hours, treated with additional formaldehyde (75 μL) and formic acid (75 μL) and warmed at 80°C for an additional 4 hours. The cooled mixture is dissolved in CHCl₃ and water and treated with 1 N NaOH to pH 10. It is extracted with CHCl₃ and the extract is dried (Na₂SO₄) 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-CHCl₃ containing 2-4% MeOH to give 140 mg of **8**.

HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₄FN₄O₄S (M+H⁺) 399.1502, found 399.1498.

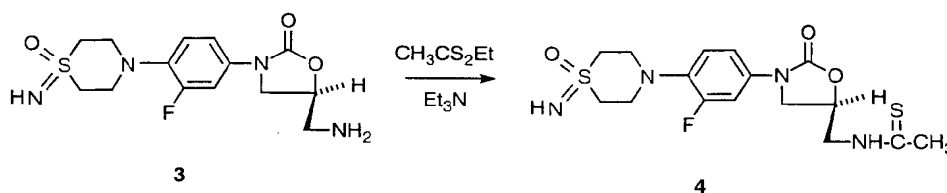
Example 1 N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1λ⁴, 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)ethanethioamide (**4**)

Step 1:



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 CHCl₃ and 5% MeOH-CH₂Cl₂. The extracts are dried (Na₂SO₄) and concentrated to give 535 mg of **3**.

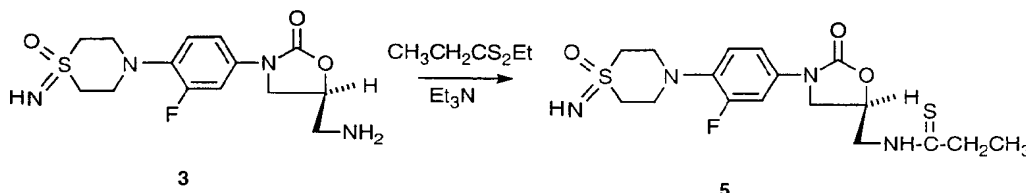
Step 2:



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**)



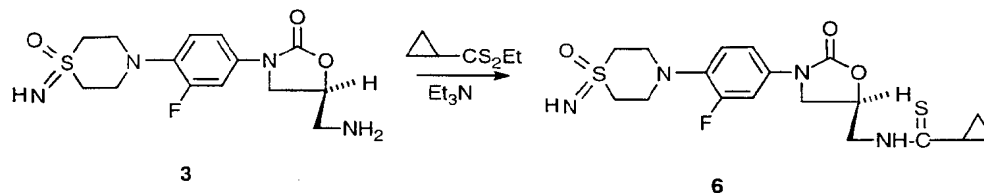
15

As described in Example 1, Step 2 the reaction of **3** with ethyl dithiopropionate 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

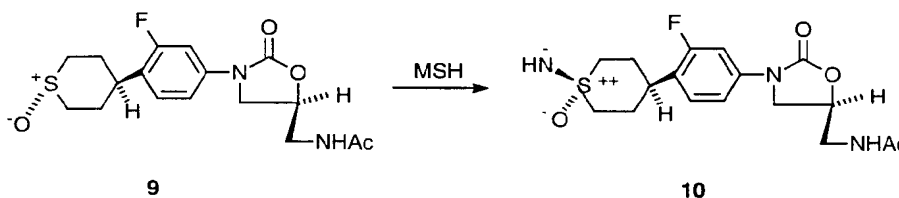
Example 3 N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1-imino-1-oxido-1 λ ⁴, 4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide (**6**)



As described in Example 1, Step 2 the reaction of **3** with ethyl dithiocyclopropane-carboxylate and triethylamine in MeOH gave **6** which is crystallized from MeOH.

mp 209-210°C (dec); HRMS (FAB) calcd for C₁₈H₂₄FN₄O₃S₂ (M+H⁺) 427.1273, found 427.1289. Anal. Calcd for C₁₈H₂₃FN₄O₃S₂: 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-oxido-1,3-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methylacetamide, E-Isomer (**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 (K₂CO₃) and the product (O-mesitylenesulfonyl-hydroxylamine, MSH) is crystallized, under nitrogen from cold Et₂O-pentane. A CH₂Cl₂ solution of this product is used in Step 2.

Step 2:

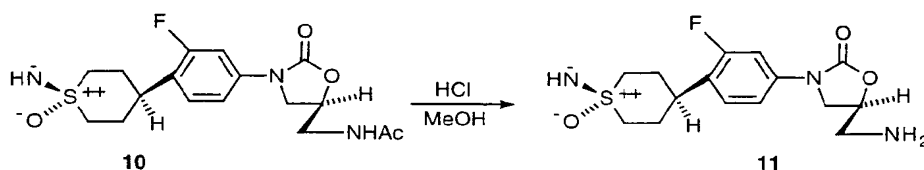
A stirred solution of **9** ((*S*)-*trans*-(-)-N-[[3-[3-fluoro-4-(tetrahydro-1-oxido-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (prepared according to the procedure described in WO95/07271, Example 9, Step 1) (470 mg, 1.28 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) is treated with a CH₂Cl₂ solution 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-CH₂Cl₂, treated with 1 N NaOH to pH 11 and extracted with 5% MeOH-CH₂Cl₂. 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

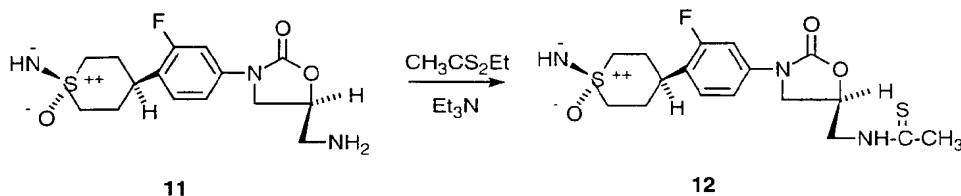


10

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

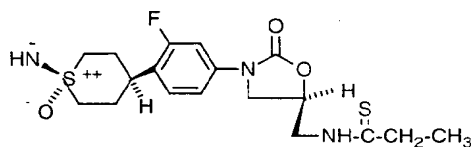
A stirred solution of **11** (159 mg, 0.47 mmol) in MeOH (5 ml) is treated with ethyl dithioacetate (73 μL, 0.64 mmol) and triethylamine (130 μL, 0.93 mmol), kept at about 40°C for 24 hours, cooled and concentrated under a stream of nitrogen. Chromatography of the residue on silica gel first with 2% 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**

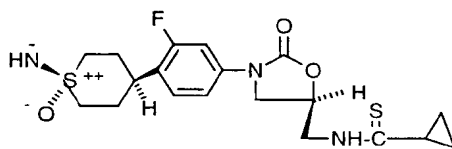
5

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**

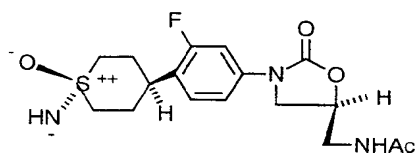
15

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**)

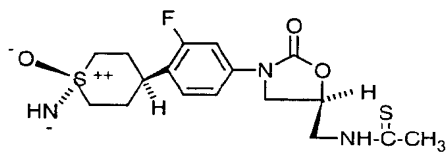


15

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**)

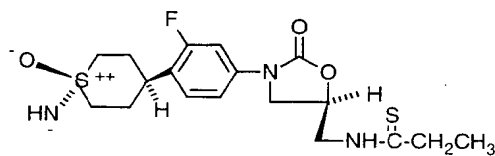


17

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**)

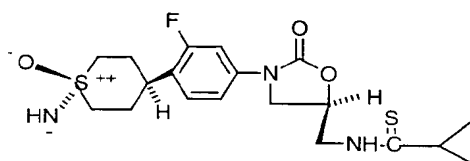


18

As described in Example 9 the amine (**16**) is allowed to react with ethyl dithiopropanate 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**)

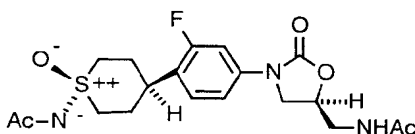


19

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.

Example 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 (**20**).

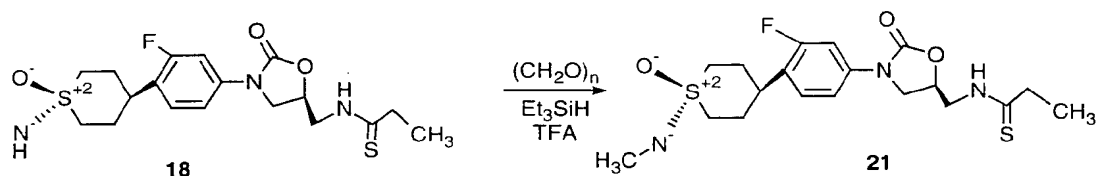


20

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.

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**).

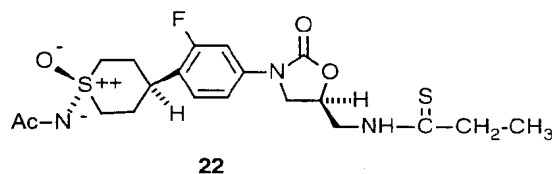


5 A stirred suspension of **18** (Example 10) (50 mg, 0.12 mmol) and paraformaldehyde (11 mg, 0.37 mmol) in acetonitrile (1 mL) is treated with triethylsilane (60 μ L, 0.38 mmol) and trifluoroacetic acid (28 μ L, 0.36 mmol) and kept at ambient temperature, under nitrogen, for 5 hours. It is then diluted 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

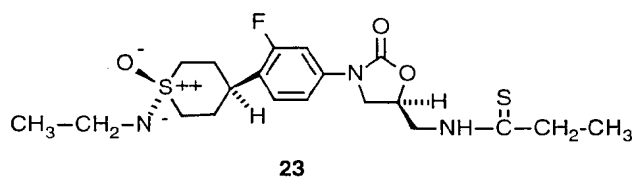
Example 14. N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(acetylimino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, Z-isomer (**22**).



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.

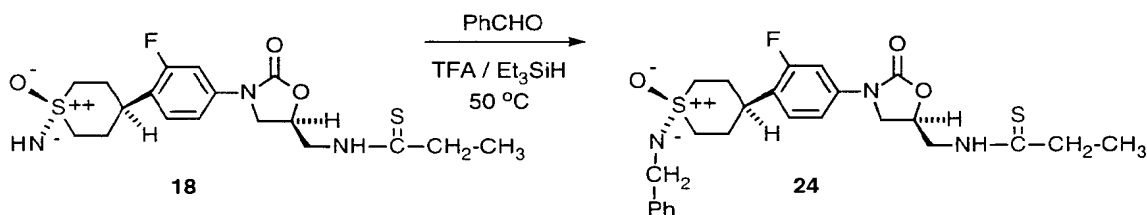
Example 15. N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(ethylimino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer (**23**).



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-((5*S*)-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**).

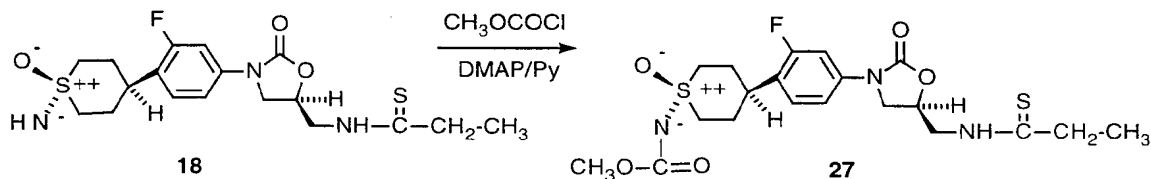


A stirred suspension of **18** (Example 10) (151 mg, 0.37 mmol) in acetonitrile (3 mL) is treated with benzaldehyde (115 μ L, 1.13 mmol), trifluoroacetic acid (85 μ L, 1.10 mmol) and triethylsilane (175 μ L, 1.10 mmol) and kept at 50 °C, under nitrogen, for 20 hours. It is then mixed with water, neutralized 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-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxidohexahydro-1λ⁴-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer (**27**).

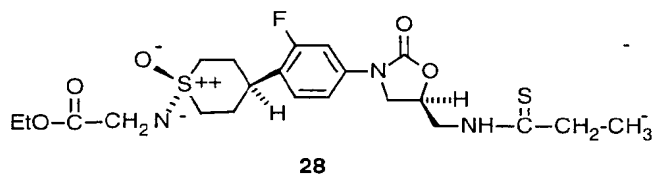


5 A stirred solution of **18** (Example 10) (151 mg, 0.365 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (5.3 mg, 0.043 mol) in pyridine (3 mL), under nitrogen, is treated with methyl chloroformate (56 μL, 0.72 mmol) and kept at ambient temperature (24 °C) for 5 hours. Additional methyl chloroformate (56 μL) is added and the mixture is kept at ambient temperature for 2 hours and concentrated *in vacuo*. Chromatography of the residue
10 on silica gel with 2% MeOH-CHCl₃ and crystallization of the product from acetonitrile-MeOH gives 132 mg of **27**.

Mp 217-218 °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.

15

Example 20. N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-[[ethoxycarbonyl)methyl]imino]-1-oxidohexahydro-1λ⁴-thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer (**28**).



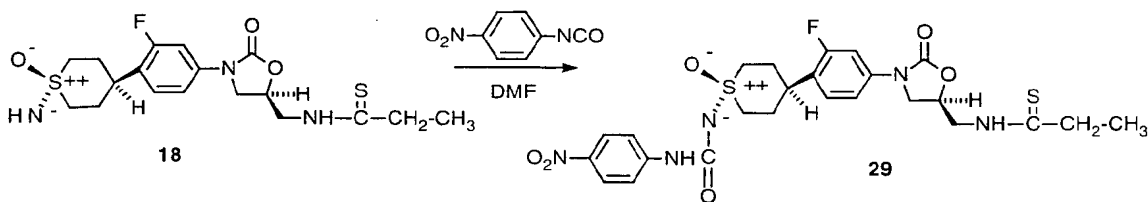
20

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 °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.

25

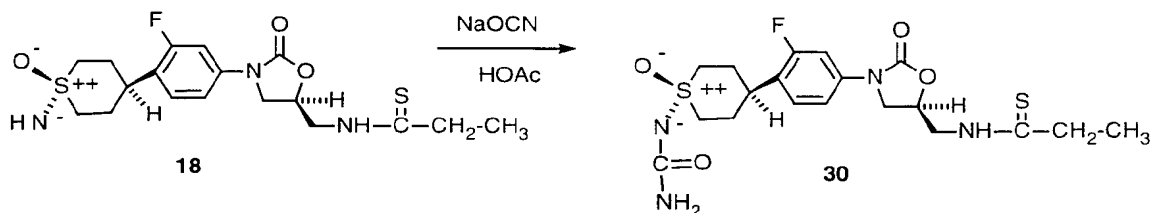
Example 21. N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-(1-[[[(4-nitrophenyl)amino]carbonyl]imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, Z-isomer (**29**).



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 triturated with MeOH-CH₂Cl₂ to give 166 mg of **29**.

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.

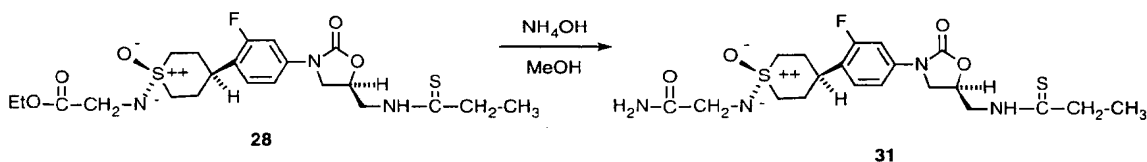
Example 22. N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-[(aminocarbonyl)imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, Z-isomer (**30**).



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 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-CHCl₃. Crystallization of the product from MeOH-CHCl₃ gives 50 mg of **30**.

Mp 236-238 °C (dec); HRMS(FAB) calcd for C₁₉H₂₆FN₄O₄S₂ (M+H⁺) 457.1379, found 457, 1382. Anal. calcd for C₁₉H₂₅FN₄O₄S₂: C, 49.98; H, 5.52; N, 12.27. Found: C, 49.65; H, 5.61; N, 12.05.

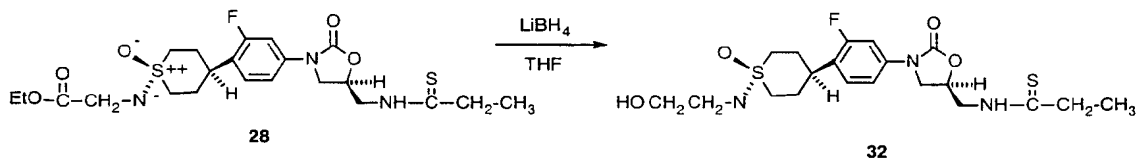
- 5 **Example 23.** N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-[[aminocarbonyl)methyl]imino]-1-oxidohexahydro-1λ⁴-thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer (**31**).



- 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-CHCl₃ and crystallization of the product from MeOH gives 98 mg of **31**.

- Mp 221-222 °C; HRMS(FAB) calcd for C₂₀H₂₈FN₄O₄S₂ (M+H⁺) 471.1536, found 471.1540. Anal. calcd for C₂₀H₂₇FN₄O₄S₂: C, 51.05; H, 5.78; N, 11.91. Found: C, 51.02; H, 5.80; N, 11.90.

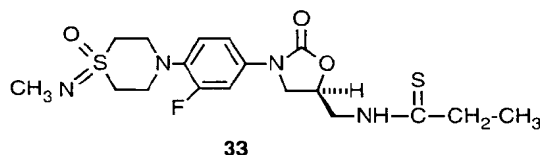
- Example 24.** N-((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-[(2-hydroxyethyl)imino]-1-oxidohexahydro-1λ⁴-thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer (**32**).



- 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 NaHSO₄ to give pH 2, stirred for 5 minutes and poured into saturated aqueous NaHCO₃. The pH is raised to 10 with 1N NaOH and the mixture is extracted with 5% MeOH-CH₂Cl₂. The extract is dried (NaSO₄) and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel with 5% MeOH-CH₂Cl₂ and crystallization of the product from MeOH gives 73 mg of **32**.

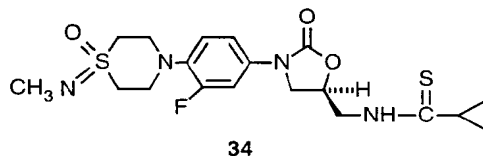
Mp 180-181 °C (dec); HRMS(FAB) calcd for C₂₀H₂₉FN₃O₄S₂ (M+H⁺) 458.1583, found 458.1580. Anal. calcd for C₂₀H₂₈FN₃O₄S₂: C, 52.50; H, 6.17; N, 9.18. Found: C, 52.64; H, 6.34, N, 8.98.

- 5 **Example 25.** N-(((5*S*)-3-{3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1λ⁴,4-thiazinan-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanethioamide (**33**).



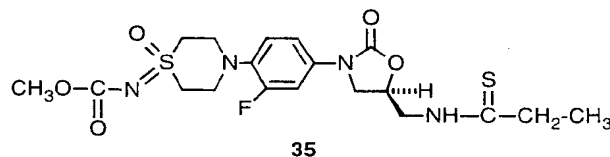
- Compound **33** is prepared by the procedure described in Example 13 by substituting compound **5** (Example 2) for compound **18**. It is purified by silica gel chromatography first
10 with 20% acetone-1% MeOH-CHCl₃ and then with 4% MeOH-CHCl₃.
HRMS(FAB) calcd for C₁₈H₂₆FN₄O₃S₂ (M+H⁺) 429.1430, found 429.1436.

- Example 26.** N-(((5*S*)-3-{3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1λ⁴,4-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-CH₂Cl₂.
HRMS(FAB) calcd for C₁₉H₂₆FN₄O₃S₂ (M+H⁺) 441.1430, found 441.1425. Anal. calcd for
20 C₁₉H₂₅FN₄O₃S₂: C, 51.80, H, 5.72; N, 12.72. Found: C, 51.60; H, 6.03; N, 12.34.

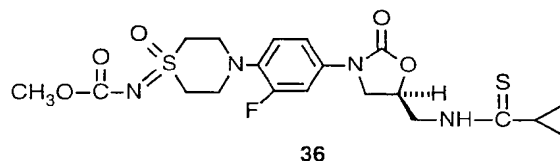
- Example 27.** N-(((5*S*)-3-{3-Fluoro-4-(1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxido-1λ⁴,4-thiazinan-4-yl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanethioamide (**35**).



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.

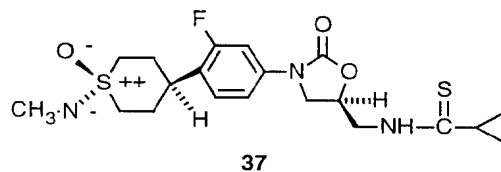
Example 28. N-(((5*S*)-3-{3-Fluoro-4-(1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxido-1λ⁴, 4-thiazinan-4-yl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide (36).



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 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.

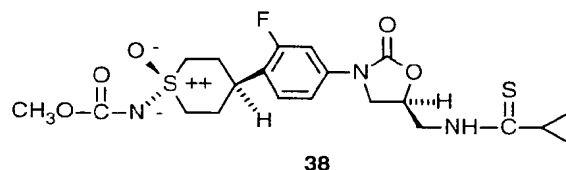
Example 29. N-(((5*S*)-3-[3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxidohexahydro-1λ⁴-thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide, Z-isomer (37).



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-CH₂Cl₂.

Mp 201-202 °C (dec); HRMS(FAB) calcd for C₂₀H₂₇FN₃O₃S₂ (M+H⁺) 440.1478, found 440.1475. Anal. calcd for C₂₀H₂₆FN₃O₃S₂: C, 54.65; H, 5.96; N, 9.56. Found: C, 54.12; H, 6.16; N, 9.44.

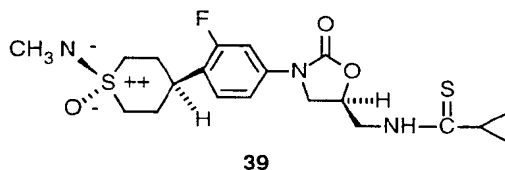
- 5 **Example 30.** N-(((5*S*)-3-{3-Fluoro-4-[1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxidohexahydro-1λ⁴-thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide, *Z*-isomer (**38**).



- 10 Compound **38** is prepared according to the procedure described in Example 19 by substituting compound **19** (Example 11) for compound **18**. It is purified by silica gel chromatography with 7.5% acetone-1% MeOH-CHCl₃ and crystallization from MeOH-CH₂Cl₂.

- 15 Mp 219-220 °C (dec); HRMS(FAB) calcd for C₂₁H₂₇FN₃O₅S₂ (M+H⁺) 484.1376, found 484.1389. Anal. calcd for C₂₁H₂₆FN₃O₅S₂: C, 52.16; H, 5.42; N, 8.69. Found: C, 52.35; H, 5.50; N, 8.58.

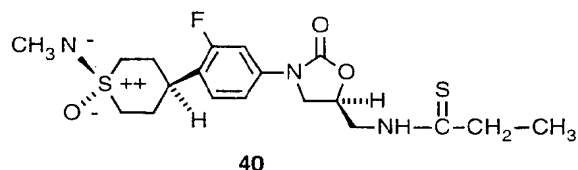
- Example 31.** N-(((5*S*)-3-{3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxidohexahydro-1λ⁴-thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamide, *E*-isomer (**39**).



- 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-CHCl₃ and then with 1% MeOH-EtOAc.
HRMS(FAB) calcd for C₂₀H₂₇FN₃O₃S₂ (M+H⁺) 440.1478, found 440.1473.

25

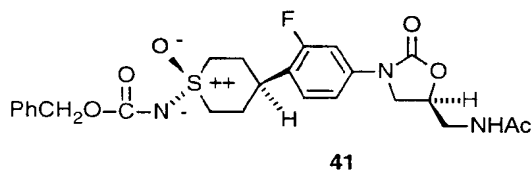
Example 32. N-(((5*S*)-3-{3-Fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanethioamide, *E*-isomer (**40**).



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 C₁₉H₂₇FN₃O₃S₂ (M+H⁺) 428.1478, found 428.1484.

Example 33. N-(((5*S*)-3-{3-Fluoro-4-[1-[(phenylmethoxy)carbonylimino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamide, *Z*-isomer (**41**).

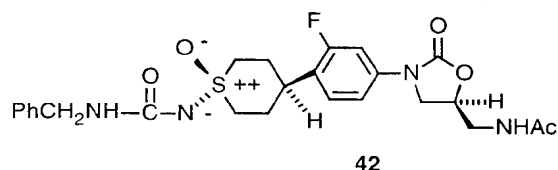


Compound **41** is prepared according to the procedure described in Example 19 by substituting compound **15** (Example 8) for compound **18** and benzyl chloroformate for methyl chloroformate. It is purified by silica gel chromatography with 3% MeOH-CHCl₃ and recrystallization from MeOH.

Mp 213-214 °C (dec); HRMS(FAB) calcd for C₂₅H₂₉FN₃O₆S (M+H⁺) 518.1761, found 518.1763. Anal. calcd for C₂₅H₂₈FN₃O₆S: 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)carbonylimino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamide, *Z*-isomer (**42**).

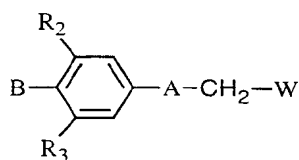


Compound **42** is prepared according to the procedure described in Example 18 by substituting compound **15** (Example 8) for compound **18** and benzylisocyanate for methylisocyanate. It is purified by crystallization from MeOH.

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.

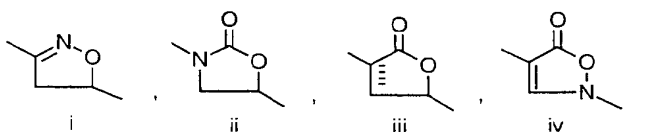
CLAIMS

1. A compound of formula I

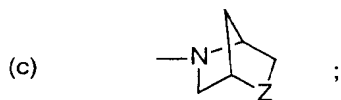
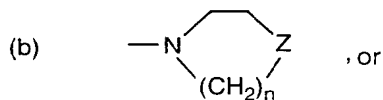
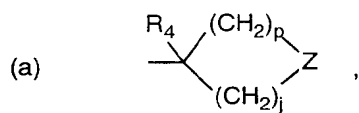


5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

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 , $C(=O)R_7$, $OC(=O)R_7$, $C(=O)OR_7$, $S(=O)_mR_7$, $S(=O)_mNR_7R_7$, $NR_7SO_2R_7$, $NR_7SO_2NR_7R_7$, $NR_7C(=O)R_7$, $C(=O)NR_7R_7$, NR_7R_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 , $C(=O)R_7$, $OC(=O)R_7$, $C(=O)OR_7$, $S(=O)_mR_7$, $S(=O)_mNR_7R_7$, $NR_7SO_2R_7$, $NR_7SO_2NR_7R_7$, $NR_7C(=O)R_7$, $C(=O)NR_7R_7$, or NR_7R_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;

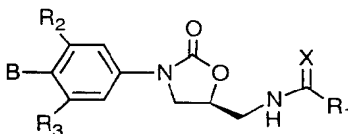
j is 1, 2, 3, 4, or 5; provided that k and j taken together are 2, 3, 4 or 5;

m is 0, 1, or 2;

n is 2 or 3; and ----- in structure iii is either a double bond or a single bond.

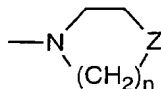
30

2. A compound of formula I which is a compound of formula IA:



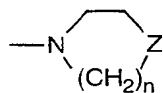
IA.

3. A compound of claim 2 wherein R₁ is C₁₋₄alkyl.
- 5 4. A compound of claim 2 wherein R₁ is ethyl.
5. A compound of claim 2 wherein R₁ is methyl.
6. A compound of claim 2 wherein R₁ is C₃₋₆cycloalkyl.
- 10 7. A compound of claim 2 wherein R₁ 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 R₂ and R₃ is H, the other one is F.
11. A compound of claim 9 wherein one of R₂ and R₃ is H, the other one is F.
- 20 12. A compound of claim 8 wherein R₄ is H.
13. A compound of claim 9 wherein R₄ is H.
- 25 14. A compound of claim 8 wherein structure B is



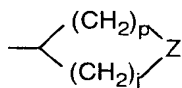
wherein Z is S(=O)(=NR₅).

15. A compound of claim 9 wherein structure B is



wherein Z is S(=O)(=NR₅).

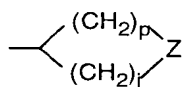
16. A compound of claim 8 wherein structure B is



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.

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-((5*S*)-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;
- (17) N-((5*S*)-3-[3-fluoro-4-[1-[(3-phenylpropyl)imino]-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, Z-isomer;
- 5 (18) N-((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1-[[methylamino]carbonyl]imino)-1-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, Z-isomer;
- (19) N-((5*S*)-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;
- 10 (20) N-((5*S*)-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;
- (21) N-((5*S*)-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 ;
- (22) N-((5*S*)-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;
- 20 (23) N-((5*S*)-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;
- (24) N-((5*S*)-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;
- 25 (25) N-(((5*S*)-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;
- (26) N-(((5*S*)-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;
- 30 (27) N-(((5*S*)-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;

- (28) N-(((5*S*)-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-(((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)cyclopropanecarbothioamide, *Z*-isomer;
- 5 (30) N-(((5*S*)-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-(((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)cyclopropanecarbothioamide, *E*-isomer;
- 10 (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;
- (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;
- 15 or
- (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.
- 20 27. 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;
- (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;
- 25 (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-oxidohexahydro-1 λ^4 -thiopyran-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)ethanethioamide (*Z*)-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)propanethioamide (*Z*)-isomer; or
- 30 (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)cyclopropanethioamide (*Z*)-isomer.

28. A compound of claim 2 which is

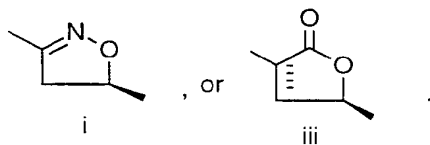
- (1) N-((5*S*)-3-[3-fluoro-4-[1-(methylimino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer;
- 5 (2) N-((5*S*)-3-[3-fluoro-4-[1-(acetylimino)-1-oxido-1,3-oxazolidin-5-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanethioamide, *Z*-isomer;
- (3) N-((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1-[(methoxycarbonyl)imino]-1-oxido-1,3-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.

20 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.
- *Z* 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

Inter. onal 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		

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年7月5日 (05.07.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/47949 A1

- (51) 国際特許分類: C07K 5/075, A23L 1/236
 - (21) 国際出願番号: PCT/JP00/09247
 - (22) 国際出願日: 2000年12月25日 (25.12.2000)
 - (25) 国際出願の言語: 日本語
 - (26) 国際公開の言語: 日本語
 - (30) 優先権データ:
特願平 11/373257
1999年12月28日 (28.12.1999) JP
 - (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-8315 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).
 - (72) 発明者; および
 - (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 長嶋一孝 (NAGASHIMA, Kazutaka) [JP/JP]. 青木雄一 (AOKI, Yu-ichi) [JP/JP]. 小野恵理子 (ONO, Eriko) [JP/JP]. 竹本正 (TAKEMOTO, Tadashi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 アミノサイエンス研究所内 Kanagawa (JP).
 - (74) 代理人: 弁理士 石田康昌, 外 (ISHIDA, Yasumasa et al.); 〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜3丁目20番12号 望星ビル7階 加藤内外特許事務所 Kanagawa (JP).
 - (81) 指定国 (国内): 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) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。



(54) Title: ASPARTAME DERIVATIVE CRYSTALS

(54) 発明の名称: アスパルテーム誘導体の結晶

(57) Abstract: Commercially favorable crystals of N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, which is useful as a sweetener with a high degree of sweetness, having a high stability and a good purity.

(57) 要約:

高甘味度甘味料として有用なN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを製品として好ましい、安定性が高く、純度も良好な結晶として提供する。

WO 01/47949 A1

明 細 書

アスパルテーム誘導体の結晶

技術分野

本発明は甘味剤として重要なN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの結晶に関する。

背景技術

近年、食生活の高度化に伴い特に糖分の摂取過多による肥満及びこれに伴う各種の疾病が問題となっており、砂糖に替わる低カロリー甘味剤の開発が望まれている。現在、広汎に使用されている甘味剤として、安全性と甘味の質の面で優れているアスパルテームがある。また、アスパルテームと比較して甘味度等に優れた甘味料として新規なアスパルテーム誘導体が複数見いだされ、国際特許WO 99/52937号公開公報に報告されている。

発明の課題

それらアスパルテーム誘導体において、甘味料として特に好ましいものとしてN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル(本件明細書中、「目的化合物」等と称することがある。)が挙げられる。これに関して、前記国際特許WO 99/52937号公開公報には、N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを含有する反応濃縮液を分取薄層クロマトグラフィー(Preparative Thin Layer Chromatography: P T L C)により精製する方法が開示されている。しかしながら、P T L Cにおいて、目的化合物を含む抽出画分を濃縮乾固して得られる固体は無定形固体(アモルファス)であり、安定性が低く、純度も高くないなど、製品とするのに好ましくない。

このような技術的背景の下、本発明の課題は、優れた高甘味度甘味料であるN

ー [Nー [3ー (3ーヒドロキシー4ーメトキシフェニル) プロピル] ーLー α ーアスパルチル] ーLーフェニルアラニン 1ーメチルエステルを製品とするのに好ましい、安定性が高く、純度も良好な結晶として提供することにある。

発明の開示

本発明者等は、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、従来アモルファスのみしか存在しなかったNー [Nー [3ー (3ーヒドロキシー4ーメトキシフェニル) プロピル] ーLー α ーアスパルチル] ーLーフェニルアラニン 1ーメチルエステルにおいて、安定性に優れ、純度もより優れたものとなる結晶を見いだし、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の内容を含むものである。

[1] Nー [Nー [3ー (3ーヒドロキシー4ーメトキシフェニル) プロピル] ーLー α ーアスパルチル] ーLーフェニルアラニン 1ーメチルエステルの結晶。

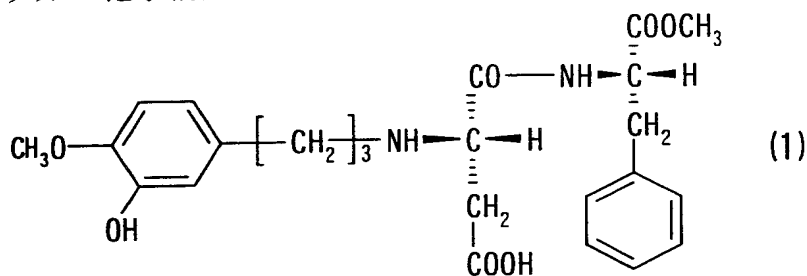
[2] 粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも 8.2° 、 14.7° 、 20.5° 及び 22.4° の回折角度 (2θ 、CuK α 線) に回折X線のピークを示すことを特徴とするNー [Nー [3ー (3ーヒドロキシー4ーメトキシフェニル) プロピル] ーLー α ーアスパルチル] ーLーフェニルアラニン 1ーメチルエステルの結晶 (以下「A型結晶」と称することがある)。

[3] 粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも 4.8° 、 7.3° 、 9.9° 及び 20.0° の回折角度 (2θ 、CuK α 線) に回折X線のピークを示すことを特徴とするNー [Nー [3ー (3ーヒドロキシー4ーメトキシフェニル) プロピル] ーLー α ーアスパルチル] ーLーフェニルアラニン 1ーメチルエステルの結晶 (以下「B型結晶」と称することがある)。

[4] 粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも 4.7° 、 8.0° 、 9.0° 、 14.0° 、 20.2° 及び 24.3° の回折角度 (2θ 、CuK α 線) に回折X線のピークを示すことを特徴とするNー [Nー [3ー (3ーヒドロキシー4ーメトキシフェニル) プロピル] ーLー α ーアスパルチル] ーLーフェニルアラニン 1ーメチルエステルの結晶 (以下「C型結晶」と称することがある)。

発明の実施の形態

本発明におけるN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの化学構造は下記式(1)で表される。



N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルは、例えば前述した国際特許WO 99/52937号公開公報に報告されている方法により合成することができる。すなわち、 β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルと3-ベンジルオキシ-4-メトキシシナムアルデヒドとを反応させ、N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]- β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン-1-メチルエステルとし、これをパラジウム炭素で接触還元することにより合成することができる。

また、以下の方法によっても合成することができる。すなわち、3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒドとアスパルテームとを、例えばアルコール、含水アルコール等の溶剤中で、例えばパラジウム炭素などのパラジウム系触媒等により、好ましくは0.1~1.0 MPa程度の水素圧下、好ましくは反応温度15~50℃程度で、還元的にアルキル化反応を行うことにより、目的化合物であるN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを効率良く高収率に合成することができる(後掲実施例参照)。

なお、3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒド

は例えば以下のようにして合成することができる。まず、3-ヒドロキシ-4-メトキシ桂皮酸の炭素-炭素二重結合をパラジウム炭素などのパラジウム系触媒等により、好ましくは0.1~1.0 MPa程度の水素圧下、好ましくは反応温度30~50℃程度で還元し、3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸とする。ついでこれを、ケミストリー・レターズ、1998年、11巻、1143頁(Chemistry Letters, 1998, 11, 1143)等を開示されている方法に準じて、ピバリン酸無水物、パラジウムアセテート等のパラジウム系化合物、トリフェニルホスフィン等のトリフェニルホスフィン誘導体を用いてカルボン酸を半還元してアルデヒドとすることより3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒドを合成することができる(後掲参考例参照)。

本発明の結晶を得るために、晶析工程に付すべきN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン1-メチルエステルの形態は特に制限されず、例えばアモルファスや目的化合物を含む反応溶液等を挙げることができる。また、晶析により一旦粗結晶を得、これを再度晶析工程に付すこともできる。

例えば、反応溶液等において、溶液中に晶析工程に好ましくない不溶物、例えば使用したパラジウム炭素等の触媒等が存在する場合は、事前にこれを濾過分離等により除去しておく。

目的化合物を含む溶液が本発明の結晶を得るのに好ましい晶析溶剤であるような場合は、そのまま晶析工程に用いることもできる。また、減圧濃縮等により溶液を目的化合物の結晶化に適した条件まで濃縮して用いることもできる。また、目的化合物を含む溶液を濃縮、あるいは完全に留去後、本発明の結晶を得るのに好ましい晶析溶剤を結晶化に適した条件にまで二次的に添加して、晶析工程に用いることもできる。

また、目的化合物を含む溶液が目的化合物の晶析溶剤として不適な溶剤を使用している場合、減圧濃縮等により溶媒を完全に留去した後、あるいは晶析に影響を与えない程度まで濃縮し、好ましい晶析溶剤を添加して用いることもできる。

また、目的化合物を含む溶液の溶剤の種類を問わず、晶析工程において晶析溶剤として好ましい溶剤に溶剤置換することにより晶析することもできる。

通常、前述した目的化合物を含む反応溶液には、アスパルテームやアルデヒド等の反応原料、副生成物等が含まれる。本発明における晶析工程は、目的化合物からこれら不純物を除去するのにも有効である。

なお、晶析工程に付すべき目的化合物中に、反応原料として用いられる3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒドのような非極性不純物を含有する場合、必要により、あらかじめ有機溶剤を用いて晶析を行い、一旦粗結晶を得た後、再度晶析を行うことで非極性不純物を効率的に除去することもできる。

また、このような非極性不純物を除去するため、晶析工程と組み合わせて溶剤抽出を行うこともできる。このような溶剤抽出は、目的化合物が溶解した状態で実施することが望ましいが、目的化合物が完全に溶解していない状態、即ちスラリー状態で実施してもよい。また、上記の合成反応溶液を溶剤抽出工程に付する場合、必要により反応溶液を濃縮又は留去して用いてもよい。

なお、溶剤抽出における水層には、抽出時の分層性に支障が無い限り、目的化合物を合成する際に反応溶剤として使用されることがある、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸等の溶剤が含まれていてもよい。

本発明の溶剤抽出に使用する好ましい溶剤としては、水と均一にならない有機溶剤であるトルエン、ジエチルエーテル、メチル t -ブチルエーテル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル等を挙げることができる。これらの溶媒は1種以上の混合溶媒として用いることもできる。

本発明のN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルのA型結晶の製造方法について説明する。

A型結晶を得るための晶析工程においては、有機溶剤中、十分な量の水の存在下に晶析を行う。即ち、目的化合物を溶解する良溶媒及び水を含有する混合溶媒

中で晶析を行う。

目的化合物を溶解するための良溶媒としては、極性溶剤であるメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルを挙げることができる。特に、アルコールであるメタノール、エタノール、イソプロパノールが好ましい。A型結晶を得るために必要な水の量は、目的化合物に対して通常6モル当量以上、好ましくは10モル当量以上、更に好ましくは15モル当量以上である。水は目的化合物に対する貧溶媒ともなる。なお、必要により、貧溶媒となる他の有機溶剤を添加してもよい。このような有機溶剤としては、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、メチルtertブチルエーテル、トルエンを好ましいものとして挙げることができる。なお、晶析は溶剤が分層した状態（二層系）で行っても良い。

晶析方法としては、特に限定されず、濃縮晶析、冷却晶析等を用いることができるが、好ましくは冷却晶析により行うのがよい。なお、晶析においては、良溶媒と貧溶媒との混合溶媒中に目的化合物を溶解させておき、これを冷却等して晶析してもよく、また良溶媒に目的化合物を溶解させ、これに貧溶媒を添加する方法、あるいは貧溶媒中に、目的化合物が溶解した良溶媒を添加する方法等を用いてもよい。

なお、晶析中に必要により種晶を添加してもよい。種晶の形態はスラリー等でもよい。また、必要により晶析途中に結晶を熟成させる工程を組み込んでもよい。

晶析工程に付する溶液中の目的化合物の濃度は通常0.5～30g/dl程度、好ましくは1～15g/dl程度、より好ましくは2～10g/dl程度がよい。濃度が低過ぎると晶析収率が低く、高過ぎると純度が低下するため好ましくない。晶析開始温度は通常80℃以下、好ましくは60℃以下、更に好ましくは50℃以下とするのがよい。温度が高過ぎると目的化合物の分解或いは晶析溶剤の蒸発等の問題が起こるため好ましくない。結晶を起晶させる温度は特に制限されない。

冷却晶析を行う場合、冷却温度としては、溶液が固化しない温度とすればよいが、通常20℃程度、好ましくは10℃程度まで冷却すればよい。冷却速度は特に限定されない。

なお、例えば80℃～10℃の温度範囲で、連続晶析を行うこともできる。

結晶の分離方法には特に制約は無く、濾過分離、遠心分離等の一般的手法を用いることができる。結晶分離後、結晶を乾燥させる方法は特に制限は無く、減圧乾燥、通気乾燥等の一般的手法を使用することができるが、減圧乾燥が好ましく用いられる。乾燥温度は通常60℃～室温（20℃）、好ましくは50℃～30℃程度である。湿度は特に限定されない。

このようにして得られる、本発明のA型結晶は、以下の物理的性質を示す。

<融点>

99℃（示差熱分析により測定：測定温度範囲：50～300℃、昇温速度：10℃/分）

<粉末X線回折>

少なくとも8.2°、14.7°、20.5°及び22.4°の回折角度（2θ、CuKα線）に特徴的な回折X線のピークを示す。

なお、このA型結晶は一水和物と推定される。

次に本発明のN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルのB型結晶の製造方法について説明する。

B型結晶を得るための晶析工程において用いる晶析溶剤としては、良溶媒として、極性溶剤であるメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルを挙げることができる。特に、アルコールであるメタノール、エタノール、イソプロパノールが好ましい。また貧溶媒としては、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、メチルt-ブチルエーテル、トルエンを好ましいものとして挙げることができる。

なおB型結晶を得るためには、晶析溶剤中、実質的に水を含まないのが好まし

い。水を含む場合には、目的化合物に対して多くとも1.5モル当量（1.5モル当量以下）、好ましくは1.0モル当量以下、更に好ましくは0.5モル当量以下とする。

晶析方法は特に限定されないが、良溶媒と貧溶媒との混合溶媒中に目的化合物を溶解させておき、この状態で晶析してもよく、また良溶媒に目的化合物を溶解させ、これに貧溶媒を添加する方法、あるいは貧溶媒中に、目的化合物が溶解した良溶媒を添加する方法等を用いてもよい。晶析は溶剤が分層した状態（二層系）で行っても良い。また、晶析中に必要により種晶を添加してもよい。種晶の形態はスラリー等でもよい。また、必要により晶析途中に結晶を熟成させる工程を組み込んでもよい。

更にB型結晶を得るためには、起晶させる温度（起晶点）を15℃以下とする。冷却を行う場合、溶液が固化しない限度で、好ましくは10℃程度まで冷却すればよい。冷却速度は特に限定されない。なお15℃以下の温度で連続晶析を行ってもよい。

晶析工程に付する溶液中の目的化合物の濃度は上記と同じ理由により0.5～30g/dl程度、好ましくは1～15g/dl程度、より好ましくは2～10g/dl程度がよい。

結晶の分離方法には特に制約は無く、濾過分離、遠心分離等の一般的手法を用いることができる。結晶分離後、結晶を乾燥させる方法は特に制限は無く、減圧乾燥、通気乾燥等の一般的手法を使用することができるが、減圧乾燥が好ましく用いられる。乾燥温度は通常60℃～室温（20℃）、好ましくは50℃～30℃程度である。なお乾燥は低湿度下に行うのが好ましい。

このようにして得られる、本発明のB型結晶は、以下の物理的性質を示す。

<融点>

123℃（示差熱分析により測定：測定温度範囲：50～300℃、昇温速度：10℃/分）

<粉末X線回折>

少なくとも4.8°、7.3°、9.9°及び20.0°の回折角度（2θ、

Cu K α 線) に特徴的な回折X線のピークを示す。

なお、このB型結晶は無水物と推定される。

本発明のN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルのC型結晶の製造方法について説明する。

C型結晶を得るための晶析工程において用いる晶析溶剤としては、良溶媒として、極性溶剤であるメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルを挙げることができる。特に、アルコールであるメタノール、エタノール、イソプロパノールが好ましい。また貧溶媒としては、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、メチル t -ブチルエーテル、トルエンを好ましいものとして挙げることができる。

晶析方法は特に限定されないが、良溶媒と貧溶媒との混合溶媒中に目的化合物を溶解させておき、この状態で晶析してもよく、また良溶媒に目的化合物を溶解させ、これに貧溶媒を添加する方法、あるいは貧溶媒中に、目的化合物が溶解した良溶媒を添加する方法等を用いてもよい。晶析は溶剤が分層した状態(二層系)で行っても良い。また、晶析中に必要により種晶を添加してもよい。種晶の形態はスラリー等でもよい。また、必要により晶析途中に結晶を熟成させる工程を組み込んでもよい。

C型結晶を得るためには、晶析溶剤中に含まれる水の量を目的化合物に対して通常5モル当量以下、好ましくは4モル当量以下とする。晶析溶剤中に含まれる水の量が目的化合物に対しておよそ1.5モル当量から5モル当量以下の範囲にある場合、起晶点の温度は特に限定されないが、好ましくは10℃から80℃程度、更に好ましくは室温(20℃)~60℃程度、更に好ましくは室温(20℃)~50℃程度の範囲で行う。また晶析溶剤中に含まれる水の量が目的化合物に対して1.5モル当量未満、特に1.0モル当量未満の場合は、起晶させる温度(起晶点)が低温とならないようにする。即ち、起晶点の温度は通常室温(20℃)から80℃程度、好ましくは室温(20℃)から60℃程度、更に好ましく

は室温（20℃）から50℃程度で行う。なお、10℃から80℃程度の温度範囲で、連続晶析を行うこともできる。

晶析工程に付する溶液中の目的化合物の濃度は上記と同じ理由により0.5～30g/dl程度、好ましくは1～15g/dl程度、より好ましくは2～10g/dl程度がよい。

結晶の分離方法には特に制約は無く、濾過分離、遠心分離等の一般的手法を用いることができる。結晶分離後、結晶を乾燥させる方法は特に制限は無く、減圧乾燥、通気乾燥等の一般的手法を使用することができるが、減圧乾燥が好ましく用いられる。乾燥温度は通常60℃～室温（20℃）、好ましくは50℃～30℃程度である。湿度は特に限定されない。

このようにして得られる、本発明のC型結晶は、以下の物理的性質を示す。

<融点>

138℃（示差熱分析により測定：測定温度範囲：50～300℃、昇温速度：10℃/分）

<粉末X線回折>

少なくとも4.7°、8.0°、9.0°、14.0°、20.2°及び24.3°の回折角度（2θ、CuKα線）に特徴的な回折X線のピークを示す。

なお、このC型結晶は無水物と推定される。

このようにして、得られた本発明のA型結晶、B型結晶、C型結晶は、後掲実施例11の保存安定性試験の結果からも明らかなように、優れた安定性を示す。

またA型結晶、C型結晶が更に保存安定性に優れた結晶となる。また、吸湿性の点ではA型結晶及びC型結晶が優れた特性を示す。また結晶の濾過性及び分離性の点では特にA型結晶が優れ、工業的生産において特に好ましい結晶となる。

図面の簡単な説明

[図1]

図1は、本発明で得られたN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルA型結晶の粉末X線回折図である。

[図2]

図2は、本発明で得られたN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルB型結晶の粉末X線回折図である。

[図3]

図3は、本発明で得られたN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルC型結晶の粉末X線回折図である。

[図4]

図4は、N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルのアモルファスの粉末X線回折図である。

実施例

以下、参考例及び実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明は以下の実施例により限定されるものではない。

(参考例1)

3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒドの製造

3-ヒドロキシ-4-メトキシ桂皮酸15.0g(77.2mmol)、10%パラジウム炭素(50%含水)2.26gを、メタノールと水の混合溶剤(混合比10:1v/v)330mlに加え、常圧(0.1MPa)の水素雰囲気下に50℃で5時間攪拌反応した。反応液を濾過して触媒を除き、濾過液を減圧濃縮して乾固し3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸15.1g(76.7mmol、収率99%)を得た。

高圧水素添加反応装置に3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸5.09g(25.9mmol)、ピバリン酸無水物14.3g(76.6mmol)、テトラヒドロフラン64mlを添加した後、窒素ガスで10分間バブリングした。ここに酢酸パラジウム57mg(0.254mmol)、トリフェニルフォスフィン349mg(1.33mmol)を添加した後、窒素ガ

スで20分間バブリングすることで系を完全に窒素ガスで置換して封入した。次に、水素ガスを加えて系内を水素ガスに置換し、5.4 MPaの水素圧下、80℃で24時間攪拌反応した。得られた反応液を減圧濃縮し、テトラヒドロフランを留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。当該目的物を含む溶出画分を減圧濃縮して、粗3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒド2.26g(12.5mmol、収率48%)を微黄色固体として得た。

得られた粗3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒドをトルエンから再結晶し、精3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒドを1.94g(10.8mmol、晶析収率86%)を白色結晶として得た。

(参考例2)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルのアモルファスの製造

N-t-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル12.2g(25.8mmol)に4N-HCl/ジオキサン溶液129mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、濃縮液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液750mlを加え、酢酸エチル750mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮して、 β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル9.81g(25.5mmol)を油状物として得た。

上記 β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル7.50g(19.5mmol)をTHF180mlに溶かし、溶液を0℃に保った。これに、3-ベンジルオキシ-4-メトキシシナムアルデヒド4.80g(17.9mmol)、酢酸1.0ml(17.9mmol)及びNaB(OAc)₃H₅.13g(24.2mmol)を加え、0℃で1時間、更

に室温で1夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液70mlを加え、酢酸エチル200mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物を含む溶出画分を減圧下に濃縮してN-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-β-O-ベンジル-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル4.90g(7.70mmol)を油状物として得た。

上記N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-β-O-ベンジル-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル4.86g(7.63mmol)をメタノール160mlに溶解し、10%パラジウム炭素(50%含水)2.32gを加えた。これを水素気流下に室温で3時間還元した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物を含む溶出画分を減圧下に濃縮乾固してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル2.00g(4.36mmol)を固体として得た(HPLCによる純度は約87%であった)。

上記で得られた固体をCuKα線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。得られた粉末X線回折図を図4に示す。図から明らかな如く、この固体はアモルファスであった。

(実施例1)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルA型結晶の製造及び当該結晶の分離(1)

3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒド1.50g(8.32mmol)及びアスパルテーム2.57g(8.74mmol)をメタノールと水の混合溶剤(混合比4:1v/v)86mlに加え、ここに1

0%パラジウム炭素（50%含水）0.77gを加え、常圧（0.1MPa）の水素雰囲気下に35℃で48時間攪拌反応した。反応終了後、濾過して触媒を除き、更に触媒をメタノール20mlで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ、N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル2.69g（5.87mmol）を含む反応液84.4g（100ml）を得た。この反応液に水300ml及びトルエン200mlを加え、40℃で30分間攪拌した後、分層させトルエン層を除去して水層381gを得た。この水層を50℃で減圧濃縮し溶剤を留去した後、メタノールと水の混合溶剤（混合比1:3v/v）84mlを加え65℃で溶解し、10℃（冷却速度10℃/時間）まで冷却して結晶を析出させた。同温で1晩攪拌した後、結晶を濾過分離し、水106mlで洗浄し、室温で1晩減圧乾燥してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル2.31g（5.05mmol、晶析収率86%、水分含量3.43wt%）を得た（HPLCによる純度は93%以上であった）。

上記で得られた結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した結果、この結晶は少なくとも8.2°、14.7°、20.5°及び22.4°に特徴的な回折X線のピークを示すA型結晶であった。

（実施例2）

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルA型結晶の製造及び当該結晶の分離（2）

3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒド33.7g（187mmol）及びアスパルテーム57.8g（196mmol）をメタノールと水の混合溶剤（混合比4:1v/v）1926mlに加え、ここに10%パラジウム炭素（50%含水）17.3gを加え、常圧（0.1MPa）の水素雰囲気下に35℃で48時間攪拌反応した。反応終了後、濾過して触媒を除き、更に触媒をメタノール400mlで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ、N-

[N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 66. 2 g (144 mmol) を含む反応液 1991 g (2321 ml) を得た。この反応液を 50°C で減圧濃縮し、濃縮液 183 g を得た。この濃縮液にメタノール 136 ml 及び酢酸イソプロピル 2050 ml を加え 65°C で 40 分間攪拌して溶解し、10°C (冷却速度 10°C/時間) まで冷却して結晶を析出させた。同温で 18 時間攪拌した後、結晶を濾過分離し、酢酸イソプロピル 302 ml で洗浄し、40°C で 4 時間、室温で 12 時間減圧乾燥して N- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの粗結晶 65. 1 g (目的化合物含量 54. 4 g、回収率 82%) を得た。この粗結晶 63. 0 g にメタノールと水の混合溶剤 (混合比 1 : 3 v/v) 1740 ml を加え 65°C で 30 分間攪拌して溶解し、10°C (冷却速度 10°C/時間) まで冷却して結晶を析出させた。同温で 20 時間攪拌した後、結晶を濾過分離し、メタノールと水の混合溶剤 (混合比 1 : 3 v/v) 250 ml で洗浄し、50°C で 2. 5 時間、室温で 12 時間減圧乾燥して N- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 51. 6 g (113 mmol、晶析収率 98%、水分含量 3. 52 wt%) を得た。(HPLC による純度は 97% 以上であった)。

上記で得られた結晶を CuK α 線を用い、粉末 X 線回折法で回折 X 線を測定した結果、この結晶は少なくとも 8. 2°、14. 7°、20. 5° 及び 22. 4° に特徴的な回折 X 線のピークを示す A 型結晶であった。

(実施例 3)

N- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル A 型結晶の製造及び当該結晶の分離 (3)

実施例 2 で得られた結晶 10. 0 g にメタノール 21 ml を加えて 40°C で溶解させた後、更に同温で水 13 ml 及び酢酸イソプロピル 313 ml を加え攪拌

した。暫くすると結晶が析出した。その後、同温で5時間攪拌後、10℃（冷却速度10℃/時間）まで冷却して結晶を析出させた。同温で15時間攪拌した後、結晶を濾過分離し、40℃で10時間減圧乾燥してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル9.78g（水分含量4.03wt%）を得た。（HPLCによる純度は99%以上であった）。

上記で得られた結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した結果、この結晶は少なくとも8.2°、14.7°、20.5°及び22.4°に特徴的な回折X線のピークを示すA型結晶であった。

（実施例4）

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルB型結晶の製造及び当該結晶の分離（1）

3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒド1.40g（7.77mmol）及びアスパルテーム2.40g（8.15mmol）をメタノールと水の混合溶剤（混合比4:1v/v）80mlに加え、ここに10%パラジウム炭素（50%含水）0.72gを加え、実施例1と同様に反応及び後処理してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル2.97g（6.48mmol）を含む反応液81.2g（96ml）を得た。この反応液を50℃で減圧濃縮してメタノールを留去した後、水360ml及び酢酸エチル90mlを加え、室温で30分間攪拌した後、分層させ酢酸エチル層を除去して水層444gを得た。この水層を50℃で減圧濃縮し溶剤を留去した後、メタノール4.5ml及び酢酸エチル90mlを加え65℃で溶解し、10℃（冷却速度5℃/時間）まで冷却して結晶を析出させた。同温で1晩攪拌した後、結晶を濾過分離し、酢酸エチル90mlで洗浄し、室温で1晩減圧乾燥してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル2.75g（

6. 0 0 mm o l、晶析収率 9 3 %、水分含量 0. 4 3 5 w t %) を得た。(H P L C による純度は 9 2 % 以上であった)。

上記で得られた結晶を C u K α 線を用い、粉末 X 線回折法で回折 X 線を測定した結果、この結晶は少なくとも 4. 8°、7. 3°、9. 9° 及び 2 0. 0° に特徴的な回折 X 線のピークを示す B 型結晶であった。

(実施例 5)

N- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル B 型結晶の製造及び当該結晶の分離 (2)

実施例 2 で得られた結晶 1 0. 0 g にメタノール 2 1 m l を加えて 4 0 ° C で溶解させた後、1 0 ° C まで冷却した。更に同温で酢酸イソプロピル 3 1 3 m l を加え攪拌した。暫くすると結晶が析出した。その後、同温で 2 3 時間攪拌した後、結晶を濾過分離し、4 0 ° C で 1 0 時間減圧乾燥して N- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 9. 1 6 g (水分含量 0. 4 3 1 w t %) を得た。(H P L C による純度は 9 9 % 以上であった)。

上記で得られた結晶を C u K α 線を用い、粉末 X 線回折法で回折 X 線を測定した結果、この結晶は少なくとも 4. 8°、7. 3°、9. 9° 及び 2 0. 0° に特徴的な回折 X 線のピークを示す B 型結晶であった。

(実施例 6)

N- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル C 型結晶の製造及び当該結晶の分離 (1)

実施例 2 で得られた結晶 1 0. 0 g にメタノール 2 1 m l を加えて 4 0 ° C で溶解させた後、更に同温で酢酸イソプロピル 3 1 3 m l を加え攪拌した。暫くすると結晶が析出した。その後、同温で 5 時間攪拌後、1 0 ° C (冷却速度 1 0 ° C / 時間) まで冷却して結晶を析出させた。同温で 1 5 時間攪拌した後、結晶を濾過分離し、4 0 ° C で 1 0 時間減圧乾燥して N- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-

メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 9.41 g (水分含量 0.215 wt%) を得た。(HPLCによる純度は99%以上であった)。

上記で得られた結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した結果、この結晶は少なくとも4.7°、8.0°、9.0°、14.0°、20.2°及び24.3°に特徴的な回折X線のピークを示し、C型結晶であった。

(実施例7)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルC型結晶の製造及び当該結晶の分離(2)

実施例2で得られた結晶10.0gにメタノール21mlを加えて40℃で溶解させた後、10℃まで冷却した。更に同温で水0.75ml及び酢酸イソプロピル313mlを加え攪拌した。暫くすると結晶が析出した。その後、同温で19時間攪拌した後、結晶を濾過分離し、40℃で5時間減圧乾燥してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル9.40g (水分含量 0.327 wt%) を得た。(HPLCによる純度は99%以上であった)。

上記で得られた結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した結果、この結晶は少なくとも4.7°、8.0°、9.0°、14.0°、20.2°及び24.3°に特徴的な回折X線のピークを示すC型結晶であった。

(実施例8)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルA型結晶の物理的性質

本発明で得られた表題化合物A型結晶の物理的性質は以下の通りであった。

<融点>

99℃ (示差熱分析により測定: 測定温度範囲: 50~300℃、昇温速度:

10℃/分)

<粉末X線回折>

CuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定し、得られた粉末X線回折図を図1に示す。図から明らかなように、回折角度(2 θ 、CuK α 線) 8.2°、14.7°、16.1°、19.1°、19.8°、20.5°、22.4°、26.9°に主なX線回折ピークが観察される。

本発明のA型結晶は、8.2°、14.7°、20.5°及び22.4°の回折角度(2 θ 、CuK α 線)のX線回折ピークにより特徴づけることができる。

(実施例9)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルB型結晶の物理的性質

本発明で得られた表題化合物B型結晶の物理的性質は以下の通りであった。

<融点>

123℃(示差熱分析により測定:測定温度範囲:50~300℃、昇温速度:10℃/分)

<粉末X線回折>

CuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定し、得られた粉末X線回折図を図2に示す。図から明らかなように、回折角度(2 θ 、CuK α 線) 4.8°、7.3°、9.9°、13.0°、16.2°、16.9°、18.2°、19.5°、20.0°、21.7°、22.2°に主なX線回折ピークが観察される。

本発明のB型結晶は、4.8°、7.3°、9.9°及び20.0°の回折角度(2 θ 、CuK α 線)のX線回折ピークにより特徴づけることができる。

(実施例10)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルC型結晶の物理的性質

<融点>

138℃ (示差熱分析により測定：測定温度範囲：50～300℃、昇温速度：10℃/分)

<粉末X線回折>

CuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定し、得られた粉末X線回折図を図3に示す。図から明らかなように、回折角度(2 θ 、CuK α 線)4.7°、8.0°、9.0°、14.0°、18.1°、18.7°、19.4°、20.2°、21.4°、22.6°、24.3°、26.1°に主なX線回折ピークが観察される。

本発明のC型結晶は、4.7°、8.0°、9.0°、14.0°、20.2°及び24.3°の回折角度(2 θ 、CuK α 線)のX線回折ピークにより特徴づけることができる。

(実施例11)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの各種結晶及びアモルファスの安定性

各種結晶或いはアモルファス約100mgを、それぞれ10mlの別アンプル2本ずつに封入し、温度80℃で保存した。保存時間24時間及び48時間後に、各サンプルの入った2本のアンプルの1本を取り出し、HPLCで定量してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの残存率を求めた。この時の保存時間と残存率の関係を下記第1表に示す。

第1表：80℃における安定性試験結果

	保存時間 (hrs.)		
	0	24	48
サンプル	残存率 (%)		
A型結晶	100	99	97
B型結晶	100	98	97
C型結晶	100	100	98
アモルファス	100	65	44

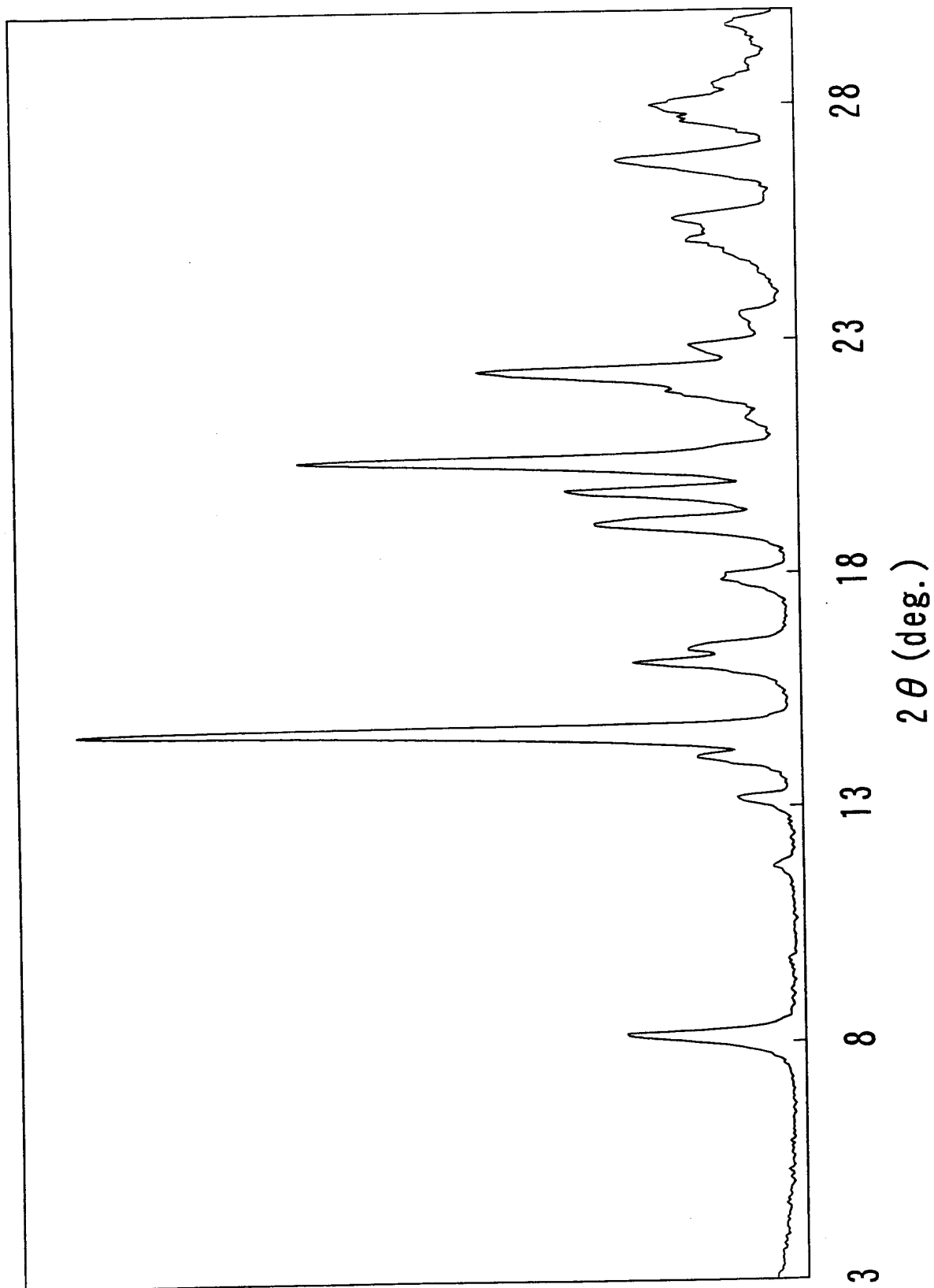
このように、いずれの結晶もアモルファスより明らかに安定であった。

発明の効果

本発明によれば、高甘味度甘味料として優れているN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを製品として好ましい結晶として取得でき、更に安定性に優れ、純度も良好な結晶として提供することができる。

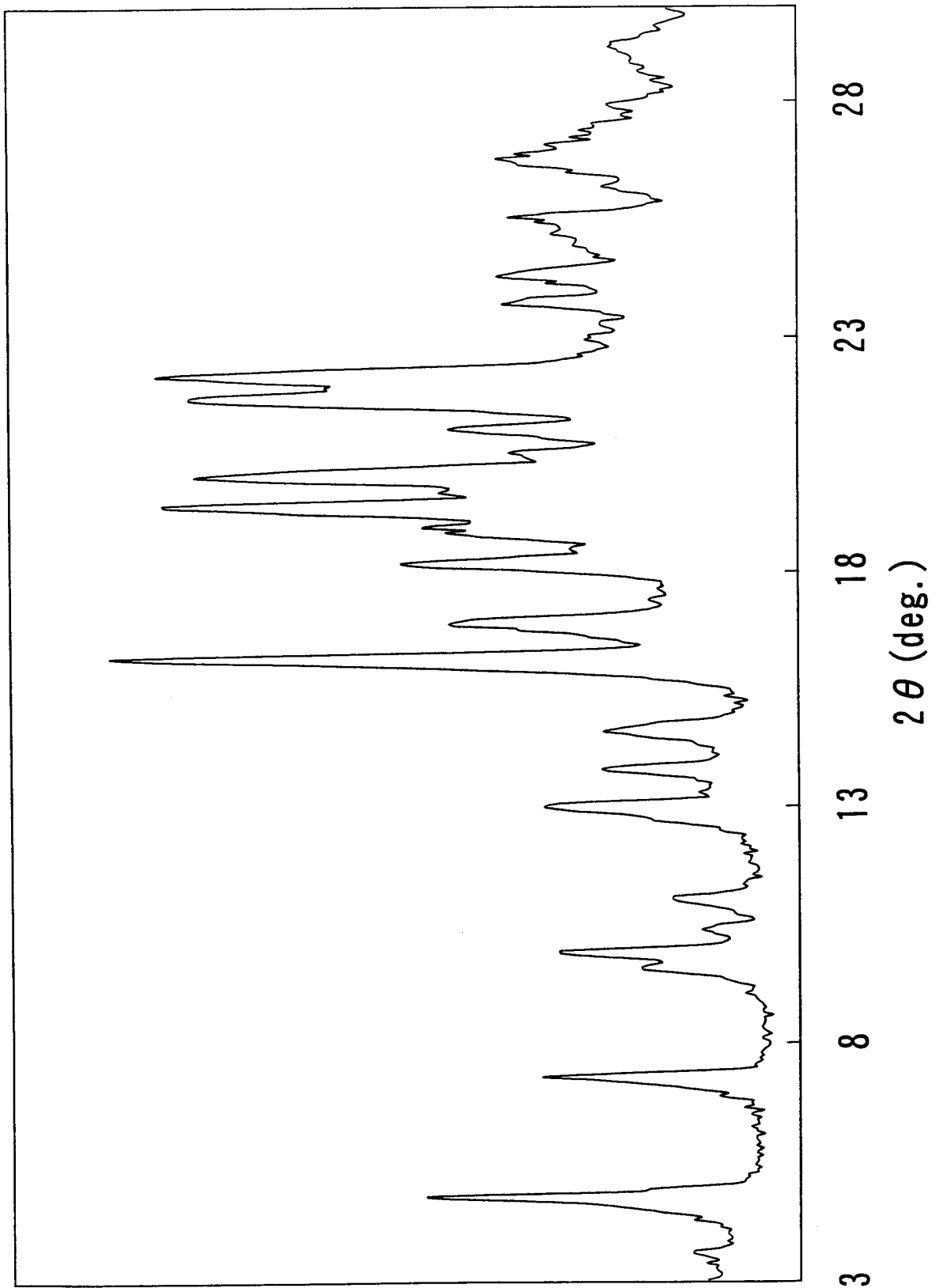
【図 1】

回折強度



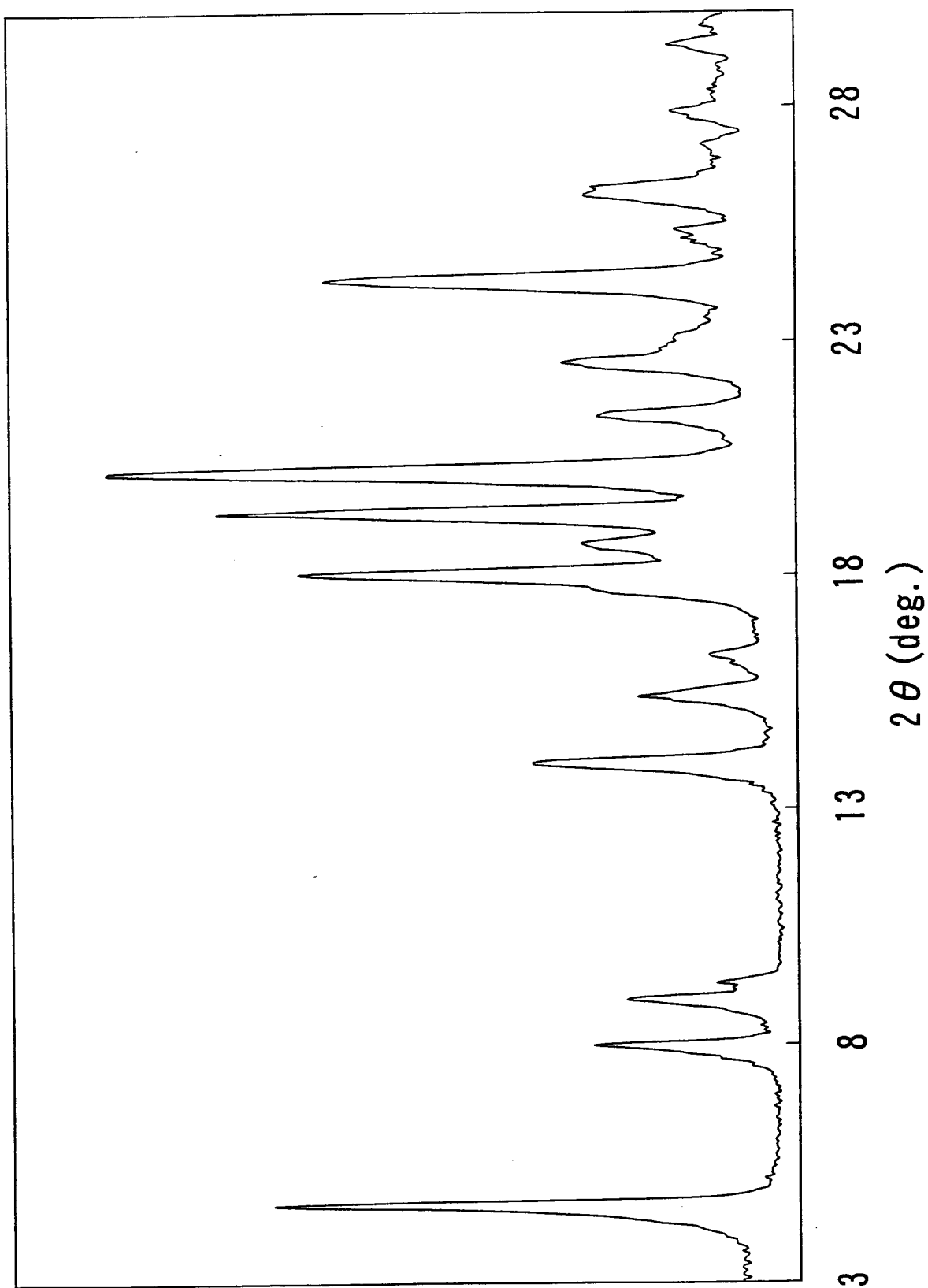
【図 2】

回折強度



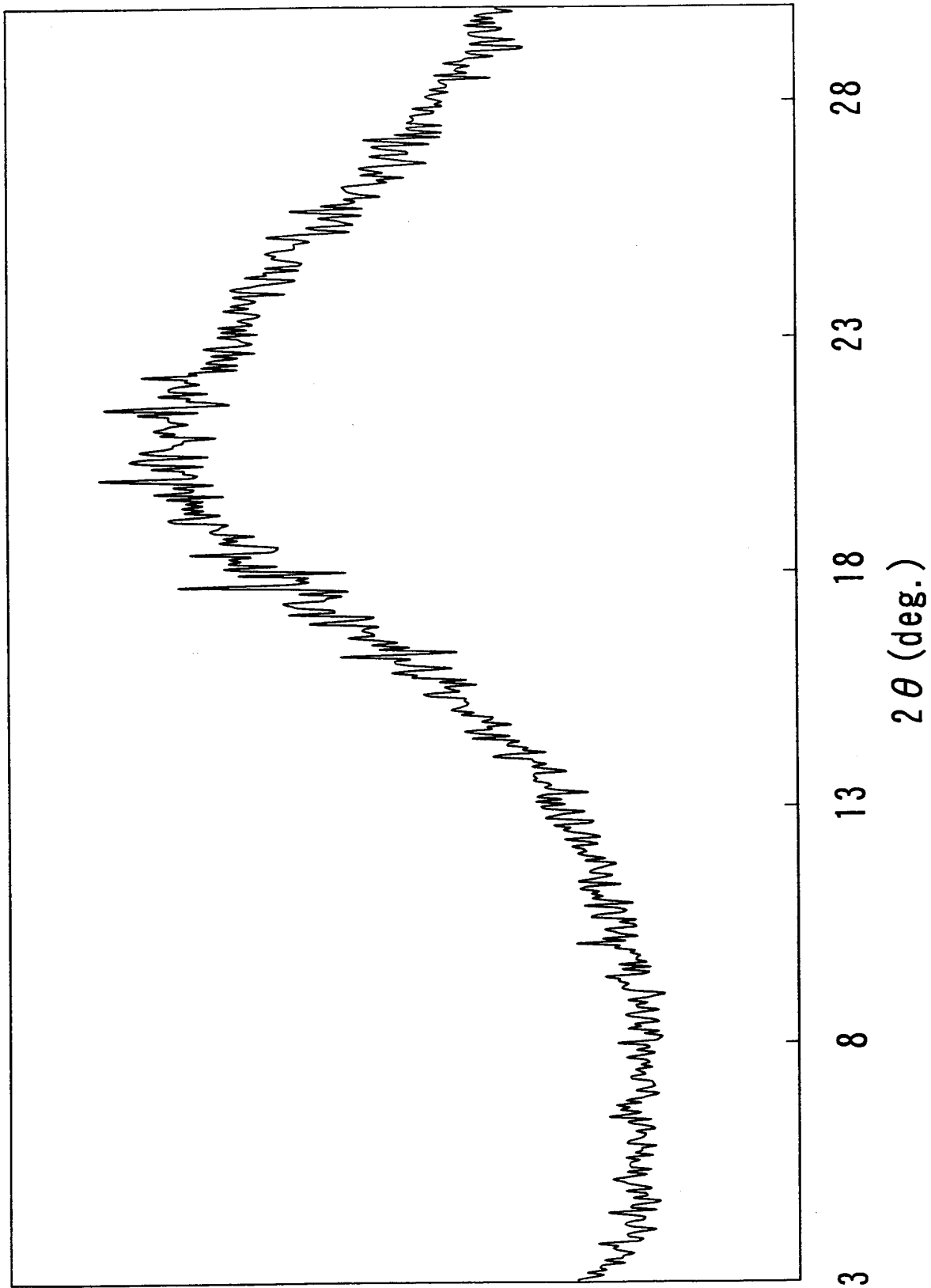
【図 3】

回折強度



【図 4】

回折強度



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/09247

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl⁷ C07K5/075, A23L1/236</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																				
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl⁷ C07K5/075, A23L1/236</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p>																				
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO, 99/52937, A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 21 October, 1999 (21.10.99) (Family: none)</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO, 99/58554, A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 18 November, 1999 (18.11.99) & JP, 11-322788, A</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP, 9-249692, A (HOLLAND SWEETENER V O F), 22 September, 1997 (22.09.97) (Family: none)</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP, 10-36389, A (HOLLAND SWEETENER V O F), 10 February, 1998 (10.02.98) (Family: none)</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>EP, 533222, A1 (HOLLAND SWEETENER V O F), 24 March, 1993 (24.03.93) & WO, 93/02101, A1 & JP, 5-262789, A & JP, 5-186497, A</td> <td>1-4</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO, 99/52937, A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 21 October, 1999 (21.10.99) (Family: none)	1-4	Y	WO, 99/58554, A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 18 November, 1999 (18.11.99) & JP, 11-322788, A	1-4	Y	JP, 9-249692, A (HOLLAND SWEETENER V O F), 22 September, 1997 (22.09.97) (Family: none)	1-4	Y	JP, 10-36389, A (HOLLAND SWEETENER V O F), 10 February, 1998 (10.02.98) (Family: none)	1-4	Y	EP, 533222, A1 (HOLLAND SWEETENER V O F), 24 March, 1993 (24.03.93) & WO, 93/02101, A1 & JP, 5-262789, A & JP, 5-186497, A	1-4
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
Y	WO, 99/52937, A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 21 October, 1999 (21.10.99) (Family: none)	1-4																		
Y	WO, 99/58554, A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 18 November, 1999 (18.11.99) & JP, 11-322788, A	1-4																		
Y	JP, 9-249692, A (HOLLAND SWEETENER V O F), 22 September, 1997 (22.09.97) (Family: none)	1-4																		
Y	JP, 10-36389, A (HOLLAND SWEETENER V O F), 10 February, 1998 (10.02.98) (Family: none)	1-4																		
Y	EP, 533222, A1 (HOLLAND SWEETENER V O F), 24 March, 1993 (24.03.93) & WO, 93/02101, A1 & JP, 5-262789, A & JP, 5-186497, A	1-4																		
<p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>																				
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>																		
<p>Date of the actual completion of the international search 04 April, 2001 (04.04.01)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 17 April, 2001 (17.04.01)</p>																		
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p>		<p>Authorized officer</p>																		
<p>Facsimile No.</p>		<p>Telephone No.</p>																		

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁷ C07K5/075, A23L1/236

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁷ C07K5/075, A23L1/236

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 99/52937, A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 21. 10月. 1999 (21. 10. 99) ファミリーなし	1-4
Y	WO, 99/58554, A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 18. 11月. 1999 (18. 11. 99) &JP, 11-322788, A	1-4
Y	JP, 9-249692, A (ホーランド スウィートナー カンパニー ブイ オー エフ) 22. 9月. 1997 (22. 09. 97) ファミリーなし	1-4

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

<p>* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献</p>
--	---

国際調査を完了した日 04. 04. 01	国際調査報告の発送日 17.04.01
--------------------------	-------------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 小暮 道明	4B 9358
電話番号 03-3581-1101 内線 3448		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 10-36389, A (ホーランド スウィートナー カンパニー ブイオーエフ) 10. 2月. 1998 (10. 02. 98) ファミリーなし	1 - 4
Y	EP, 533222, A1 (HOLLAND SWEETENER V O F) 24. 3月. 93 (24. 03. 93) &WO, 93/02101, A1 &JP, 5-262789, A &JP, 5-186497, A	1 - 4



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 199 62 924 A 1**

21 Aktenzeichen: 199 62 924.2
22 Anmeldetag: 24. 12. 1999
43 Offenlegungstag: 5. 7. 2001

51 Int. Cl.7:
C 07 D 413/12
C 07 D 413/14
C 07 D 417/14
C 07 D 495/04
A 61 K 31/42
// (C07D 413/12,
263:20,333:70)

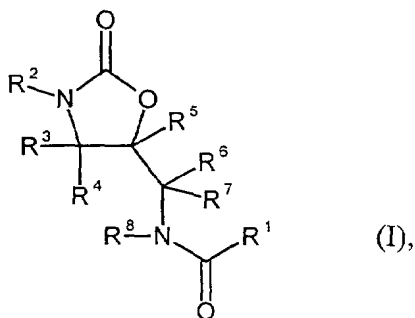
DE 199 62 924 A 1

71 Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

72 Erfinder:
Straub, Alexander, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Lampe, Thomas, Dr., 42105 Wuppertal, DE;
Pohlmann, Jens, Dr., 42285 Wuppertal, DE; Röhrig,
Susanne, Dr., 40724 Hilden, DE; Perzborn,
Elisabeth, Dr., 42327 Wuppertal, DE; Schlemmer,
Karl-Heinz, Dr., 42113 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- 54 Substituierte Oxazolidinone und ihre Verwendung
57 Die Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Es werden neue Oxazolidinonderivate der allgemeinen Formel (I)



Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen beschrieben.

DE 199 62 924 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung neue Oxazolidinon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung 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 Gefäßverletzung erfolgt im wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzymatische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hierbei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald aktiviert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am Ende der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche 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 Prothrombin zu Thrombin. Das entstandene Thrombin wiederum spaltet seinerseits Fibrinogen zu Fibrin, einem faserig-gal-

lertigem Gerinnungsstoff. Darüber hinaus ist Thrombin ein potenter Auslöser der Thrombozytenaggregation, die ebenfalls einen erheblichen Beitrag bei der Hämostase leistet.

Die Aufrechterhaltung der normalen Hämostase – zwischen Blutung und Thrombose – unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Die unkontrollierte Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungsprozesse kann die Bildung von lokalen Thromben oder Embolien in Gefäßen (Arterien, Venen, Lymphgefäßen) oder Herzhöhlen bewirken. Dies kann zu schwerwiegenden 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 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.

Diese thromboembolischen Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern (Psyhyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 199 ff., Stichwort "Blutgerinnung"; Römpf 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.).

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. Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend.

Für die Therapie und Prophylaxe 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 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, Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen (Psyhyrembel, 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").

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 Cumann-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren 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 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").

In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prophylaxe 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 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 nicht-peptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind.

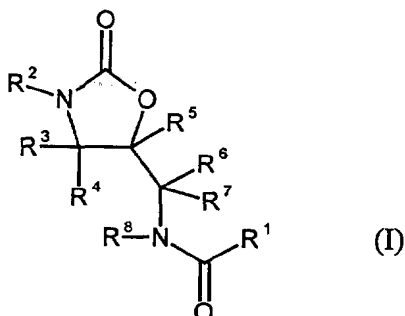
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Bekämpfung von Erkrankungen, die eine große therapeutische Bandbreite aufweisen.

Sie sollen insbesondere zur effizienteren Prophylaxe 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, pe-

riphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen verstanden werden.

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.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R¹ ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest R² einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils Wasserstoff bedeuten.

Insbesondere kann in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) der Rest

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; (C₁-C₈)-Alkoxy; Imidazoliny; -C(=NH)NH₂; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkyl-aminocarbonyl.

Vorzugsweise kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R¹ für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-Alkylrest, vorzugsweise der Methylrest, gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können die Reste

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sein und insbesondere für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl, ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, stehen.

Der Rest R², d. h. organische Rest, kann insbesondere ausgewählt sein aus den im folgenden aufgeführten Substituentengruppen:

In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kann der Rest

R² insbesondere für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:



wobei:

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzugsweise zwischen 1 und 3, bedeutet,

n entweder 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzugsweise entweder 0 oder 1, bedeutet,

o₁ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o₂ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; (C₁-C₄)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R¹¹ oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R¹¹ für H; (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

Y für einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO₂ enthält, wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C₁-C₄)-Alkyl; -C(=NR¹²)NR¹³R^{13'}; und -NR¹⁴R¹⁵, wobei:

R¹² Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹³ und R^{13'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

R¹³ und R^{13'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann;

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₃)-Alkanoyl bedeuten; und/oder

5 dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; -OR¹⁶; =NR¹⁶; -NR¹⁶R¹⁷; -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'} und (C₁-C₄)-Alkyl,

worin (C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; -NR¹⁶R¹⁷ und -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'}, wobei:

R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₃)-Alkanoyl bedeuten;

R¹⁸ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁹ und R^{19'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff; (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

R¹⁹ und R^{19'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest

R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



20

wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet,

n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

25

o₁ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o₂ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; Methyl; Methoxy; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X¹ gleich oder verschieden sind und für O; N-R¹¹ oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R¹¹ für H oder Methyl steht,

30

Y für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO₂ enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl, wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche

35

oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; (C₁-C₄)-Alkyl; -C(=NR¹²)NR¹³R^{13'}; und -NR¹⁴R¹⁵, wobei:

R¹² Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;

R¹³ und R^{13'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

40

R¹³ und R^{13'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten; und/oder

45

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; -OH; -OCH₃; =NR¹⁶; -NH₂; -N(CH₃)₂; -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'} und Methyl,

worin Methyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; -NR¹⁶R¹⁷ und -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'}, wobei:

50

R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;

R¹⁸ Wasserstoff, Methyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁹ und R^{19'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

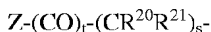
55

R¹⁹ und R^{19'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

Ebenso kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R² für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:

60



wobei:

s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

65

t entweder 0 oder 1 bedeutet,

R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,

Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; -C(NR²²R²³)=NR²⁴; -CO(NH)_uNR²²R²³; und

-NR²⁵R²⁶, wobei:

u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R²², R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten und/oder

R²² und R²³ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO₂ enthalten kann;

R²⁵ und R²⁶ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, bedeuten, wobei (C₁-C₄)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können.

Des Weiteren kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R² für eine der folgenden Gruppen stehen:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest "A" für (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest "B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "M" für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht; wobei

die zuvor definierten Gruppen "A", "B" und "D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethyloxy; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (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)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl oder -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ bedeuten.

Bevorzugt sind ebenso Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest "A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest "B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

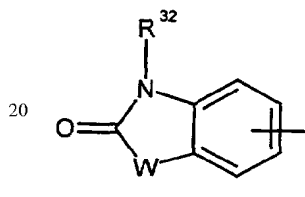
der Rest "M" für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht; wobei

die zuvor definierten Gruppen "A", "B" und "D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₃-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹;

-OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, wobei:

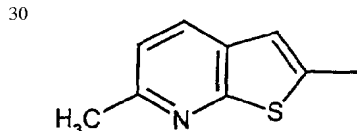
- 5 v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten.

- 15 Ebenso kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest R² für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:



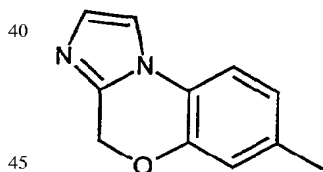
- 25 wobei R³² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

- Darüber hinaus kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest R² eine Gruppe der folgenden Formel



- 35 sein.

Schließlich kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest R² eine Gruppe der folgenden Formel



- 45 sein.

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 substituierte 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 bekannt (WO-A-99/31092).

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 Enantiomere oder Diastereomere als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomere in bekannter Weise in die stereoisomere 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.

Physiologisch unbedenkliche, d. h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organi-

schen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Procain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methylpiperidin.

Als "Hydrate" werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle nebenvalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichermaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Als "Prodrugs" werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

(C₁-C₈)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₁-C₆)-Alkyl und (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 Alkylsulfonyl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl oder Alkylaminoalkyl.

(C₃-C₇)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₃-C₅)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Cycloalkanoyl.

(C₁-C₈)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab.

Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino und N-t-Butyl-N-methylamino.

(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.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab.

(C₃-C₇)-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

(C₁-C₆)-Alkanoyloxymethoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethoxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxymethoxy, Propionoxymethoxy, n-Butyroxymethoxy, i-Butyroxymethoxy, Pivaloyloxymethoxy, n-Hexanoyloxymethoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethoxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy bevorzugt ist.

(C₆-C₁₄)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthren und Anthracen. 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.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Arylcarbonyl.

(C₅-C₁₀)-Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl N-Oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolicenyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyll. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclus mit geringerer Ringgröße wie z. B. 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclus

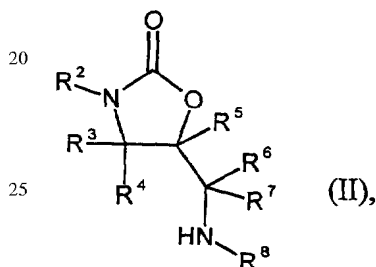
ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclusen wie z. B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl.

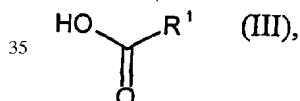
5 Ein 3- bis 7-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter cyclischer Kohlenwasserstoff mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und/oder O steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist, oder für einen (C₃-C₇)-Cycloalkylrest, wie oben definiert, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cyclen mit geringerer Ringgröße wie z. B. 5- bis 7-gliedrige Cyclen ab.

15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei man entweder gemäß einer Verfahrensalternative [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

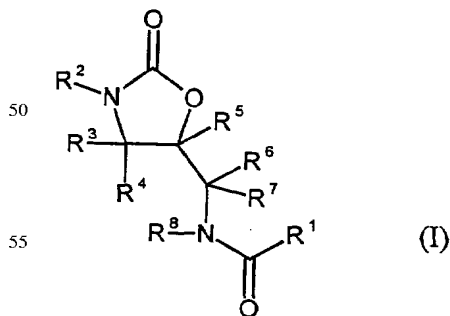


30 in welcher die Reste R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben, mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



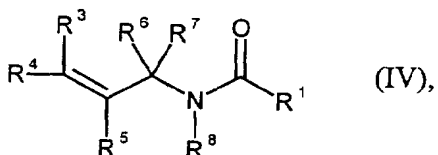
40 in welcher der Rest R¹ die oben angegebene Bedeutung hat, oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

45 in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzes und/oder einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



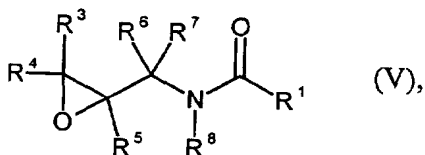
60 in welcher die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt, oder aber gemäß einer Verfahrensalternative [B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

65



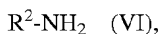
5

in welcher
die Reste R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,
mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechende Epoxid der all- 10
gemeinen Formel (V)



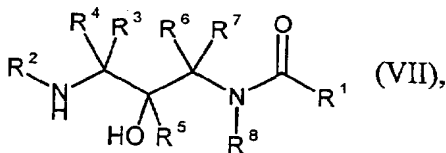
15

in welcher
die Reste R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,
überführt,
und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin
der allgemeinen Formel (VI) 20



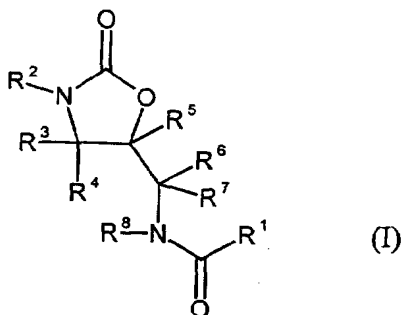
25

in welcher
der Rest R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,
zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) 30



35

in welcher
die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,
herstellt und
anschließend in inerten Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z. B. Carbonyldiimi- 40
dazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



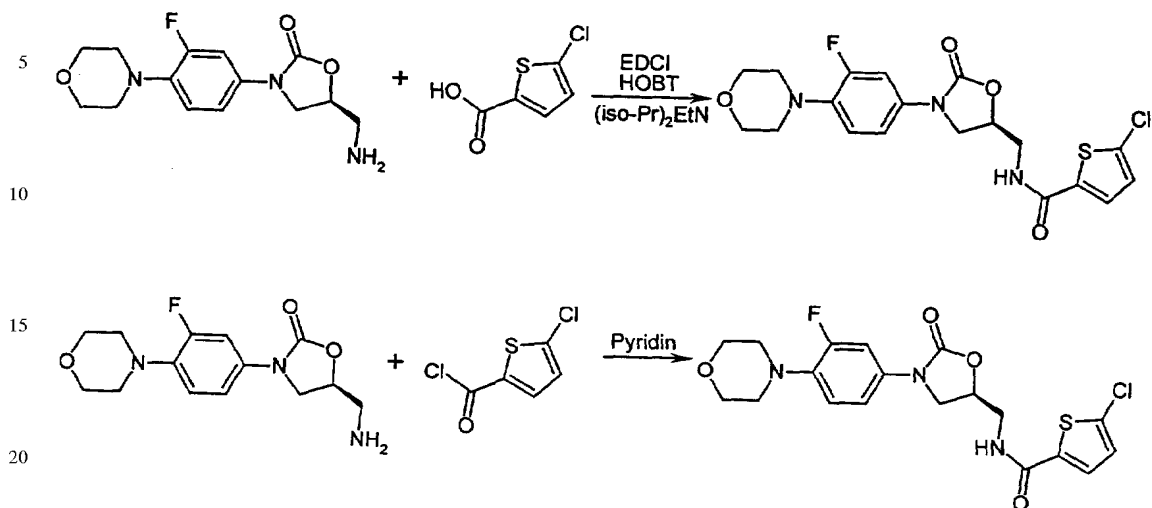
45

50

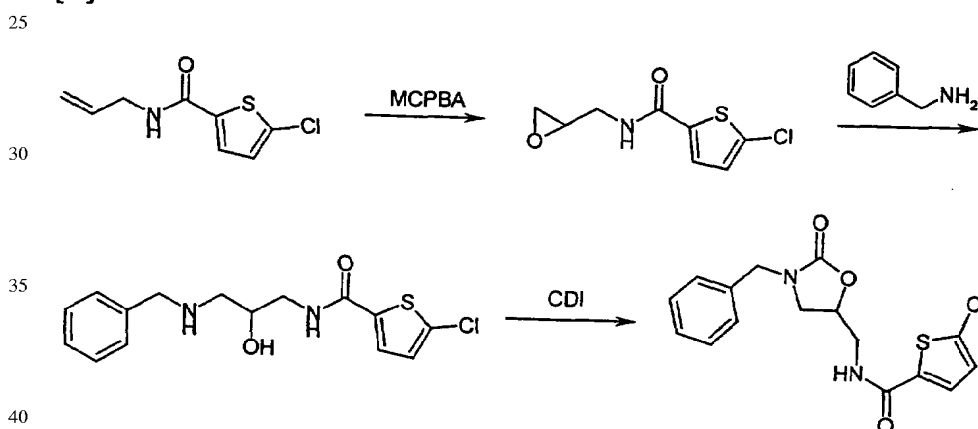
in welcher 55
die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,
cyclisiert,
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, daß R^2 einen
3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder mehreren
gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven 60
Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann und/oder
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, daß das auf
diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyanogruppe
mit den üblichen Methoden anschließen kann.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden: 65

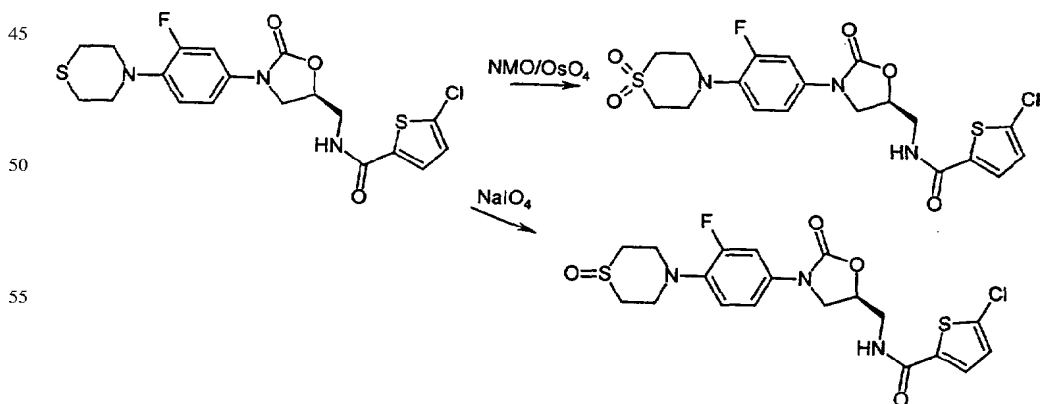
[A]



[B]



Der zuvor beschriebene, gegebenenfalls erfolgende Oxidationsschritt kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



60 Als Lösemittel für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin oder Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

65 Als Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzien für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen hierbei die hierfür übli-

cherweise verwendeten Reagenzien, beispielsweise N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid · HCl, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Hydroxy-1H-benzotriazol · H₂O und dergleichen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, 4-N,N-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (II), eingesetzt werden.

Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis zur Rückflußtemperatur, bevorzugt im Bereich von 0°C bis Rückflußtemperatur.

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.

Als geeignete selektive Oxidationsmittel sowohl für die Herstellung der Epoxide als auch für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kommen beispielsweise m-Chlorperbenzoesäure (MCPBA), Natriummetaperiodat, N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO), Monoperoxyphthalsäure oder Osmiumtetroxid in Betracht.

Hinsichtlich der Herstellung der Epoxide werden die hierfür üblichen Herstellungsbedingungen angewandt.

Hinsichtlich der näheren Verfahrensbedingungen für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kann verwiesen werden auf die folgende Literatur: M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680 sowie WO-A-97/10223.

Des weiteren wird auf die im experimentellen Teil aufgeführten Beispiele 14 bis 16 verwiesen.

Die gegebenenfalls durchgeführte Amidinierung erfolgt unter üblichen Bedingungen. Für weitere Einzelheiten kann auf die Beispiele 31 bis 35 verwiesen werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV) und (VI) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Für Oxazolidinone, insbesondere die benötigten 5-(Aminomethyl)-2-oxoxazolidine, 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.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) – einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen – wirken insbesondere als Antikoagulantien und können daher bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe 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, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) – einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen – gleichermaßen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

Schließlich kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) – einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen – ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Atherosklerose und Arthritis in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung und von Krebs.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) – einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen – 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.

Als "selektiv" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die IC₅₀-Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC₅₀-Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100fache, vorzugsweise um das 500fache, insbesondere um das 1000fache, kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) – einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen – können darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation ex vivo eingesetzt werden, z. B. bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Oxazolidinone der Formel (I), die insbesondere eine unerwartete, starke und selektive Hemmung von Faktor Xa bewirken, wobei dies auch für die per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen gilt.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel (I) zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten und für die zuvor genannten Indikationen einsetzbar sind.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) – einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen.

Für die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht.

Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual, sublingual, bukkal, rektal oder parenteral (d. h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intraperitoneal 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.

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. 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.

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.

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.

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.

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.

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.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) – einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen – 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.

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht, welche die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken sollen.

BEISPIELE

A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

1. Allgemeine Testmethoden

Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden.

a) Testbeschreibung (in vitro)

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 wurden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt.

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10 Minuten mit humanem FXa (0,5 mmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1% BSA (bovine 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 Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

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 mmol/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)

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) mit einem Gewicht von 200–250 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, 1209–1214 beschriebene Methode gelöst. 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 extracorporale 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 extracorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

b.2) Arterielle 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. Anschließend 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.

b.3) Venöses 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 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 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 Herstellungsbeispiele

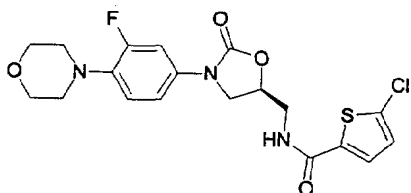
Die folgenden Beispiele 1 bis 13 und 17 bis 19 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [A]. Die Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für die gegebenenfalls durchgeführte selektive Oxidation.

5

Beispiel 1

Herstellung von 5-Chloro-N-[[*(5S)*-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophen-carboxamid

10



15

(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.25 g, 1.52 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat (HOBt) (0.3 g, 1.3 Äquivalente) werden in 9.9 ml DMF gelöst. Man gibt 0.31 g (1.98 mmol, 1.3 Äquivalente) *N*'-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.39 g (0.53 ml; 3.05 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 2 g Kieselgel hinzu und dampft den Ansatz im Vakuum bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird auf Kieselgel mit einem Toluol-Essigester-Gradienten chromatographiert.

20

25

Man erhält 0.412 g (61.5% d. Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt (Smp.) von 197°C.

R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

MS (DCI) 440.2 (M+H), Cl-Muster;

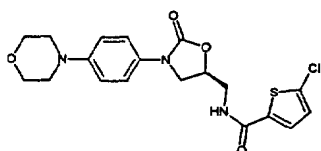
30

¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75–4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15–7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

Beispiel 2

5-Chloro-N-[[*(5S)*-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamid

35



40

5-Chloro-N-[[*(5S)*-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamid wird analog aus Benzyl-4-morpholinophenylcarbammat über die Stufe des *(5S)*-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-ons (siehe Beispiel 1) erhalten.

45

Smp.: 198°C;

IC₅₀-Wert = 43 nM;

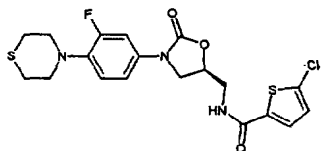
R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.24.

Beispiel 3

50

5-Chloro-N-((*(5S)*-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamid

55



60

5-Chloro-N-((*(5S)*-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamid wird analog aus *(5S)*-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680) erhalten.

Smp.: 193°C;

Ausbeute: 82%;

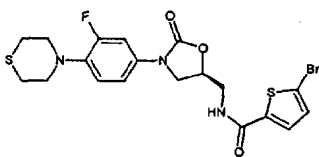
65

R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

DE 199 62 924 A 1

Beispiel 4

5-Brom-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

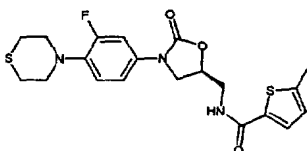


5-Brom-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 200°C.

Beispiel 5

N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid

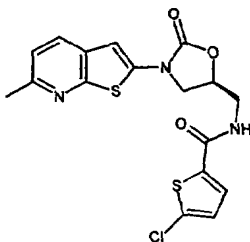


N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167°C.

Beispiel 6

5-Chloro-N-(((5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



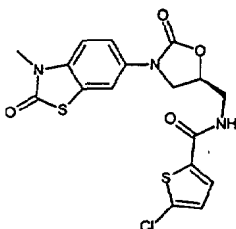
5-Chloro-N-(((5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-785 200) erhalten.

Smp.: 247°C.

Beispiel 7

5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



wird analog aus 6-(((5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Herstellung siehe EP-A-738 726) erhalten.

Smp.: 217°C.

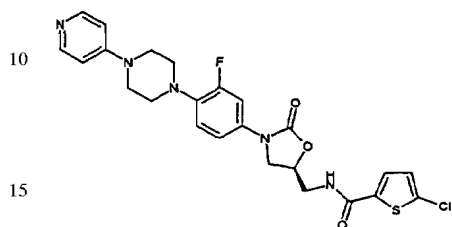
DE 199 62 924 A 1

Beispiel 8

5-Chloro-N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophen-carboxamid

5

5-Chloro-N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophen-carboxamid



wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung analog J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727) erhalten.

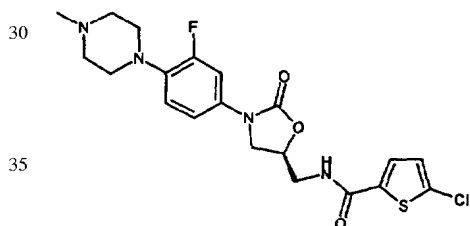
20 MS (ESI) 516 (M+H), Cl-Muster.

Beispiel 9

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophen-carboxamid

25

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophen-carboxamid



wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on erhalten.

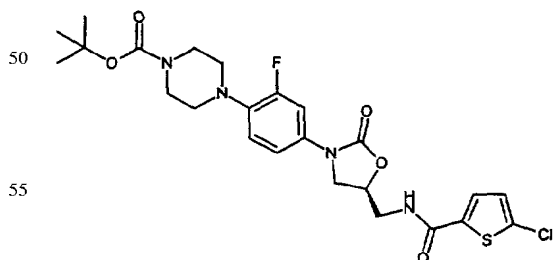
40

Beispiel 10

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophen-carboxamid

45

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophen-carboxamid



wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO-A-93/23384) erhalten.

60

Smp.: 184°C;

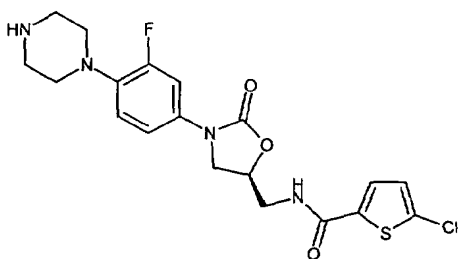
R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0,42.

Beispiel 11

65

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophen-carboxamid

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophen-carboxamid



5

wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten.

IC₅₀-Wert = 140 nM;

¹H-NMR [d₆-DMSO]: 3.01–3.25 (m, 8H), 3.5–3.65 (m, 2H), 3.7–3.9 (m, 1H), 4.05–4.2 (m, 1H), 4.75–4.9 (m, 1H), 7.05–7.25 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.4 (broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

10

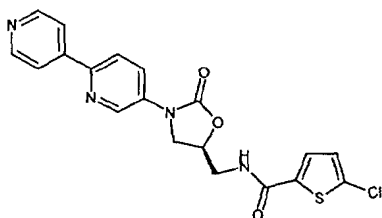
15

Beispiel 12

5-Chloro-N-(((5S)-3-(2,4'-bipyridin-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

20

5-Chloro-N-(((5S)-3-(2,4'-bipyridin-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



25

30

wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4'-bipyridin-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-789 026) erhalten.

R_f (SiO₂, Essigester/Ethanol 1 : 2) = 0.6;

MS (ESI) 515 (M+H), Cl-Muster.

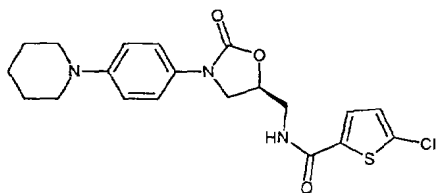
35

Beispiel 13

5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

40

5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



45

50

wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 27 08 236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

R_f (SiO₂, Essigester/Toluol 1 : 1) = 0.31;

Smp. 205°C.

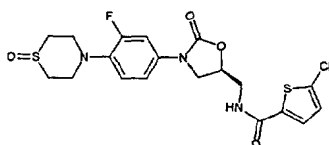
Die folgenden Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für den fakultativen, d. h. gegebenenfalls stattfindenden Oxidationsverfahrensschritt.

55

Beispiel 14

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[λ⁴]-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

60



65

5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid (0.1 g, 0.22 mmol) aus Beispiel 3 in Methanol (0.77 ml) wird bei 0°C zu einer Lösung von Natriumperiodat (0.05 g, 0.23 mmol) in Wasser (0.54 ml) gegeben und 3 h bei 0°C gerührt. Anschließend gibt man 1 ml DMF hinzu und rührt 8 h bei RT. Nach Zugabe von weiteren 50 mg Natriumperiodat wird nochmals über Nacht bei RT gerührt. Man versetzt anschließend den Ansatz mit 50 ml Wasser und saugt das unlösliche Produkt ab. Man erhält nach Waschen mit Wasser und

Trocknen 60 mg (58% d. Th.) Kristalle.

Smp.: 257°C;

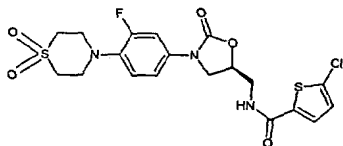
R_f (Kieselgel, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

IC₅₀-Wert = 1.1 µM;

MS (DCI) 489 (M+NH₄), Cl-Muster.

Beispiel 15

Darstellung von 5-Chloro-N-((5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]6,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



Man versetzt 5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 3 (0.1 g, 0.22 mmol) in 3.32 ml einer Mischung von 1 Teil Wasser und 3 Teilen Aceton mit 80 mg (0.66 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) und 0.1 ml einer 2.5%igen Lösung von Osmiumtetroxid in 2-Methyl-2-propanol. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und gibt nochmals 40 mg NMO hinzu. Nachdem eine weitere Nacht gerührt wurde, gibt man den Ansatz in 50 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Essigester. Aus der organischen Phase erhält man nach Trocknen und Eindampfen 23 mg und aus der wässrigen Phase nach Absaugen des unlöslichen Feststoffs 19 mg (insges. 39% d. Th.) der Zielverbindung.

Smp.: 238°C;

R_f (Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.14 (Edukt = 0.46);

IC₅₀-Wert = 210 nM;

MS (DCI): 505 (M+NH₄), Cl-Muster.

Beispiel 16

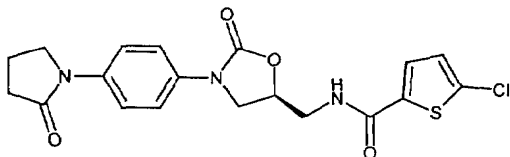
5-Chloro-N-[[5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid N-oxid

5-Chloro-N-[[5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid N-oxid wird durch Behandeln von 5-Chloro-N-[[5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 1 mit Monoperoxyphthalsäure-Magnesiumsalz erhalten.

MS (ESI): 456 (M+H, 21%, Cl-Muster), 439 (100%).

Beispiel 17

5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



Aus 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (Herstellung siehe Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) erhält man in Analogie zu dem bekannten Syntheschema (siehe S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) nach Umsetzung mit Benzoyloxycarbonylchlorid, anschließender Reaktion mit R-Glycidylbutyrat, Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse in Methanol und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure schließlich das 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid. Das auf diese Weise erhaltene 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid weist einen Wert IC₅₀ = 4 nM auf (Testmethode für den IC₅₀-Wert gemäß zuvor beschriebenem Beispiel A-1. a.1) "Messung der Faktor Xa-Hemmung").

Smp.: 229°C;

R_f-Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.05 (Edukt = 0.0);

MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl-Muster), 420.0 (72%, M+H, Cl-Muster), 302.3 (12%), 215 (52%), 145 (100%);

¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.77–3.85 (m, 3H), 4.15 (t, 1H), 4.75–4.85 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.96 (t, 1H).

Die einzelnen Stufen der zuvor beschriebenen Synthese von Beispiel 17 mit den jeweiligen Vorstufen sind wie folgt:

4 g (22.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on und 3.6 ml (28.4 mmol) N,N-Dimethylanilin werden in 107 ml Tetrahydrofuran bei -20°C langsam mit 4.27 g (25.03 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C und lässt das Ganze anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 0.5 l Essigester hinzu und wäscht die organische Phase mit 0.5 l gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase mit MgSO_4 und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8% d. Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbammat als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C .

Man versetzt 1.47 g (16.66 mmol) Isoamylalkohol in 200 ml Tetrahydrofuran unter Argon bei -10°C tropfenweise mit 7.27 ml einer 2.5 M Lösung von n-Butyllithium (BuLi) in Hexan, wobei weitere 8 ml der BuLi-Lösung bis zum Umschlag des hinzugesetzten Indikators N-Benzylidenbenzylamin notwendig waren. Man rührt 10 Minuten bei -10°C , kühlt auf -78°C ab und gibt langsam eine Lösung von 4.7 g (15.14 mmol) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbammat hinzu. Anschließend gibt man nochmals bis zum Farbumschlag des Indikators nach rosa 4 ml n-BuLi-Lösung hinzu. Man rührt 10 Minuten bei 78°C und gibt 2.62 g (18.17 mmol) R-Glycidylbutyrat hinzu und rührt 30 Minuten bei 78°C nach.

Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

Man erhält 3.76 g (90% d. Th.) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von 148°C und einem R_f -Wert (SiO_2 , Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.04 (Edukt = 0.3).

3.6 g (13.03 mmol) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und 2.9 g (28.67 mmol) Triethylamin werden in 160 ml Dichlormethan bei 0°C unter Rühren vorgelegt. Man gibt 1.79 g (15.64 mmol) Methansulfonsäurechlorid unter Rühren hinzu und rührt 1.5 Stunden bei 0°C sowie 3 h bei Raumtemperatur.

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g (14.16 mmol) Phthalimidkalium versetzt und in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 Minuten lang bei 180°C gerührt.

Der Ansatz wird von unlöslichem Rückstand abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand (1.9 g) in Methanol gelöst und mit 0.47 g (9.37 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Man kocht 2 Stunden, kühlt ab, versetzt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und extrahiert sechsmal mit insgesamt 2 l Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Extrakte des rohen (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on werden mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBt) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

Man dampft den Ansatz im Vakuum zur Trockene ein, löst den Rückstand in 3 ml DMSO und chromatographiert auf einer RP-MPLC mit Acetonitril/Wasser/0.5% TFA-Gradienten. Aus den passenden Fraktionen dampft man den Acetonitrilanteil ab und saugt die ausgefallene Verbindung ab. Man erhält 0.19 g (39% d. Th.) der Zielverbindung mit einem Smp. von 229°C ;

R_f -Wert (SiO_2 , Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.05, (Edukt = 0.0);

MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl-Muster), 420.0 (72%, M+H, Cl-Muster), 302.3 (12%), 215 (52%), 145 (100%);

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 300 MHz): 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.77–3.85 (m, 3H), 4.15 (t, 1H), 4.75–4.85 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.96 (t, 1H).

Beispiel 18

5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

Analog zu Beispiel 17 erhält man aus 4-Pyrrolidin-1-yl-anilin (Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) die Verbindung 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid.

IC_{50} = 40 nM;

Smp.: 216°C ;

R_f -Wert (SiO_2 , Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.31 [Edukt = 0.0].

Beispiel 19

5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

Analog erhält man aus N,N-Diethylphenyl-1,4-diamin (US-A-2 811 555; 1955) die Verbindung 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid.

IC_{50} = 270 nM;

Smp.: 181°C ;

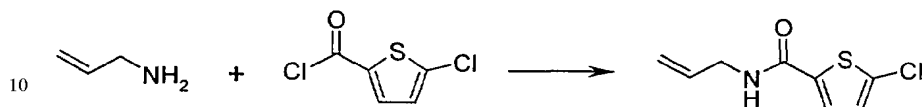
R_f -Wert (SiO_2 , Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.25 [Edukt = 0.0].

Die folgenden Beispiele 20 bis 30 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [B], wobei die Beispiele 20 und 21 die Darstellung von Vorstufen beschreiben.

Beispiel 20

5

Darstellung von N-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid



Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.63 ml (35 mmol) Allylamin in 14.2 ml absolutem Pyridin und 14.2 ml absolutem THF wird 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäurechlorid (7.61 g, 42 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingeeengt wird. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und der Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie an Silicagel (Dichlormethan) gereinigt.

15 Ausbeute: 7.20 g (99% der Theorie);

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 219 (M+NH₄, 100), 202 (M+H, 32);

HPLC: rt (%) = 3.96 min (98.9).

Beispiel 21

20

Darstellung von 5-Chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid



Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) N-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60%ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumthiosulfid-Lösung gewaschen (dreimal). Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (zweimal) und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan/Essigester 1 : 1) gereinigt.

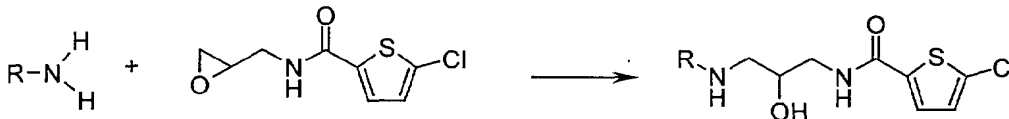
30 Ausbeute: 837 mg (39% der Theorie);

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 253 (M+NH₄, 100), 218 (M+H, 80);

35 HPLC: rt (%) = 3.69 min (ca. 80).

Allgemeine Methode zu Darstellung von substituierten N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von 5-Chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid

40



45

Zu einer Lösung von primärem Amin- oder Anilin-Derivat (1.5 bis 2.5 eq.) in 1,4-Dioxan, 1,4-Dioxan-Wasser Gemischen oder Ethanol, Ethanol-Wasser Gemischen (ca. 0.3 bis 1.0 mol/l) wird bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen bis zu 80°C portionsweise 5-Chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid (1.0 eq.) gegeben. Die Mischung wird 2 bis 6 Stunden gerührt, bevor eingeeengt wird. Aus dem Reaktionsgemisch kann das Produkt durch Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan-Essigester-Gemische, Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Dichlormethan-Methano-Triethylamin-Gemische) isoliert werden.

50

Auf diese Weise wurden hergestellt:

Beispiel 22

55

N-[3-(Benzylamino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 325 (M+H, 100);

HPLC: rt (%) = 3.87 min (97.9).

60

Beispiel 23

5-Chloro-N-[3-(3-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid

65

MS (ESI): m/z (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC: rt (%) = 4.04 min (100).

Beispiel 24

5-Chloro-N-[3-(4-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 336 (M+H, 100);
HPLC: rt (%) = 4.12 min (100).

5

Beispiel 25

5-Chloro-N-{3-[4-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);
HPLC: rt (%) = 3.60 min (95.4).

10

Beispiel 26

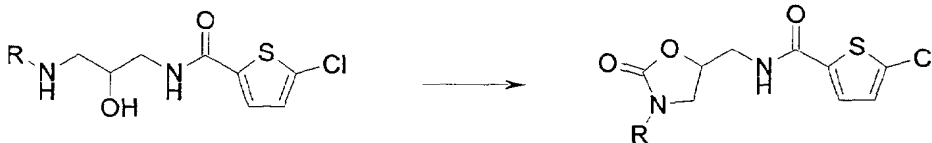
5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);
HPLC: rt (%) = 3.76 min (94.2).

15

20

Allgemeine Methode zu Darstellung von 3-substituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von substituierten N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten



25

30

Zu einer Lösung von substituiertem N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) in absolutem THF (ca. 0.1 mol/l) wird bei Raumtemperatur Carbodiimidazol (1.2 bis 1.8 eq.) oder ein vergleichbares Phosgenequivalent gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur (bis zu 70°C) für 2 bis 18 h gerührt, bevor im Vakuum eingeeengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Cyclohexan-Essigester-Gemische) gereinigt werden.

35

Auf diese Weise wurden hergestellt:

Beispiel 27

N-[(3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);
HPLC: rt (%) = 4.33 min (100).

40

45

Beispiel 28

5-Chloro-N-[[3-(3-cyanophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);
HPLC: rt (%) = 4.13 min (100).

50

Beispiel 29

5-Chloro-N-({3-[4-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);
HPLC: rt = 4.12 min.

55

Beispiel 30

5-Chloro-N-({3-[3-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);
HPLC: rt = 4.17 min.

60

65

Die folgenden Beispiele 31 bis 35 beziehen sich auf den fakultativen, d. h. gegebenenfalls stattfindenden Amidinierungsverfahrensschritt.

Allgemeine Methode zur Darstellung von Amidinen und Amidinderivaten ausgehend von cyanomethylphenylsubstituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid Derivaten

Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05–0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird in Aceton gelöst (0.01–0.1 mol/l) und mit Methyljodid (40 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 5 h bei Raumtemperatur (RT) gerührt und dann im Vakuum eingeeengt.

Der Rückstand wird in Methanol gelöst (0.01–0.1 mol/l) und zur Darstellung der unsubstituierten Amidine mit Ammoniumacetat (3 eq.) und Ammoniumchlorid (2 eq.) versetzt. Zur Darstellung der substituierten Amidinderivate werden primäre oder sekundäre Amine (1.5 eq.) und Essigsäure (2 eq.) zu der methanolischen Lösung gegeben. Nach 5–30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel-Säule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1–1/1+0.1% Trifluoressigsäure).

Auf diese Weise wurden hergestellt:

Beispiel 31

N-({3-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);
HPLC: rt = 2.63 min.

Beispiel 32

5-Chloro-N-({3-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)methyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);
HPLC: rt = 2.61 min.

Beispiel 33

5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);
HPLC: rt = 2.70 min.

Beispiel 34

5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);
HPLC: rt = 2.82 min.

Beispiel 35

N-({3-[3-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);
HPLC: rt = 2.60 min.

Die in den vorangegangenen Beispielen 1–35 angegebenen IC₅₀-Werte beziehen sich auf die Testmethode "Messung der Faktor Xa-Hemmung", wie sie zuvor beschrieben ist unter dem Abschnitt A "Bewertung der physiologischen Wirksamkeit", allgemeine Testmethode a.1).

Die in den vorangegangenen Beispielen 20–35 angegebenen HPLC-Daten wurden unter folgenden Bedingungen erhalten:

HPLC-Parameter

Lösung A: Acetonitril, Lösung B: 0.6 g 30%ige HCl/l Wasser,
Fluss: 0.6 ml/min; Säulenofen 50°C; Säule: Symmetrie C18 2,1 × 150 mm

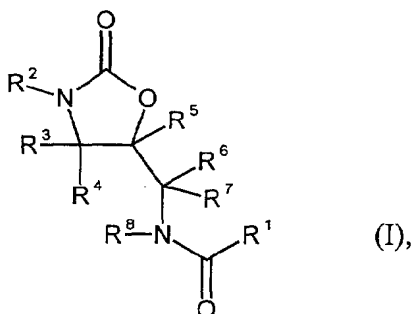
65

Gradient:	Zeit [min]	%A	%B	Fluss
	0	10	90	0,6
	4	90	10	0,6
	9	90	10	0,6

Die Einheit der Retentionszeiten (rt) ist Minuten.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R¹ ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest R² einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils Wasserstoff bedeuten.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; (C₁-C₈)-Alkoxy; Imidazoliny; -C(=N)NI₂; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere für Wasserstoff, stehen.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzugsweise zwischen 1 und 3, bedeutet,

n entweder 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzugsweise entweder 0 oder 1, bedeutet,

o₁ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o₂ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; (C₁-C₄)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R¹¹ oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R¹¹ für H; (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

Y für einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO₂ enthält, wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 3- bis 7-

gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C₁-C₄)-Alkyl; -C(=NR¹²)NR¹³R^{13'}; und -NR¹⁴R¹⁵, wobei:

R¹² Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹³ und R^{13'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

R¹³ und R^{13'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann;

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₅)-Alkanoyl bedeuten; und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; -OR¹⁶; =NR¹⁶; -NR¹⁶R¹⁷; -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'} und (C₁-C₄)-Alkyl,

worin (C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; -NR¹⁶R¹⁷ und -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'}, wobei:

R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₃)-Alkanoyl bedeuten;

R¹⁸ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁹ und R^{19'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

R¹⁹ und R^{19'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass

R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet,

n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o₁ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o₂ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; Methyl; Methoxy; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R¹¹ oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R¹¹ für H oder Methyl steht,

Y für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO₂ enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperaziny, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepiny, Pyrrolidinyl und Piperidinyl, wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; (C₁-C₄)-Alkyl; -C(=NR¹²)NR¹³R^{13'}; und -NR¹⁴R¹⁵, wobei:

R¹² Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;

R¹³ und R^{13'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

R¹³ und R^{13'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperaziny, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten; und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; -OH; -OCH₃; =NR¹⁶; -NH₂; -N(CH₃)₂; -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'} und Methyl,

worin Methyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; -NR¹⁶R¹⁷ und -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'}, wobei:

R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;

R¹⁸ Wasserstoff, Methyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁹ und R^{19'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

R¹⁹ und R^{19'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperaziny, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

Z-(CO)_t-(CR²⁰R²¹)_s-

wobei:

s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

t entweder 0 oder 1 bedeutet,

R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,

Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; -C(NR²²R²³)=NR²⁴; -CO(NH)_uNR²²R²³; und -NR²⁵R²⁶, wobei:

u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R²², R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten und/oder

R²² und R²³ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO₂ enthalten kann;

R²⁵ und R²⁶ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, bedeuten, wobei (C₁-C₄)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest "A" für (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest "B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "M" für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht; wobei

die zuvor definierten Gruppen "A", "B" und "D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxy-methoxy; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten, und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (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)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl oder -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ bedeuten.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest "A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest "B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatomen aus der

Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "M" für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente

Bindung steht; wobei

die zuvor definierten Gruppen "A", "B" und "D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

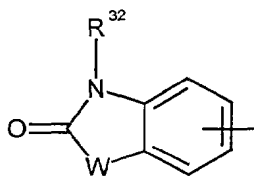
R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



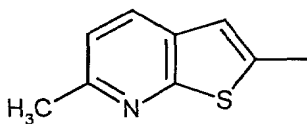
wobei

R³² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und

W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

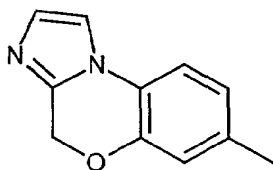
R² eine Gruppe der folgenden Formel



ist.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

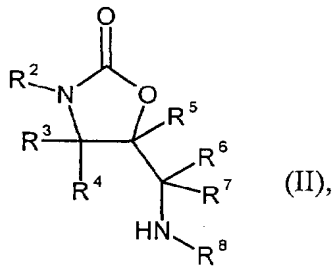
R² eine Gruppe der folgenden Formel



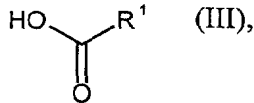
ist.

13. Verfahren zur Herstellung von substituierten Oxazolidinonen gemäß Ansprüchen 1 bis 12, wobei man entweder gemäß einer Verfahrensalternative

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

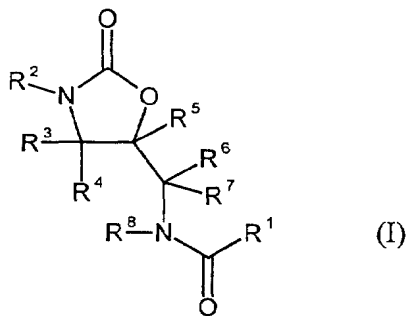


in welcher
die Reste R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

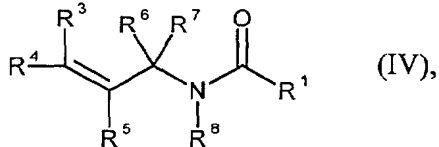


in welcher
der Rest R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,
oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den
entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der
allgemeinen Formel (III)

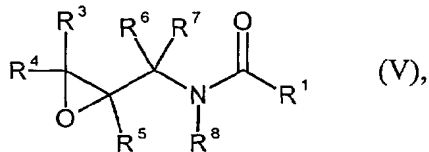
in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzes und/oder einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher
die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,
umsetzt,
oder aber gemäß einer Verfahrensalternative
[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



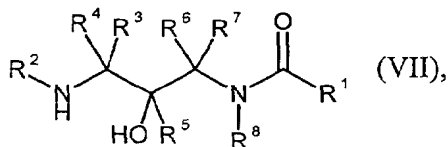
in welcher
die Reste R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechenden Epoxid der
allgemeinen Formel (V)



in welcher
die Reste R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,
überführt,
und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem
Amin der allgemeinen Formel (VI)

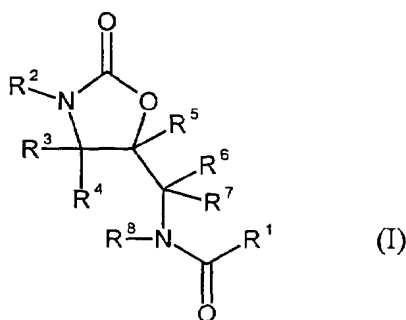
R^2-NH_2 (VI),

in welcher
der Rest R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,
zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



15

in welcher
die Reste $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,
herstellt und
anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z. B. Carbonyl-
diimidazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher
die Reste $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,
cyclisiert,

35

wobei sich – sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] – für den Fall, daß
 R^2 einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem
oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit
einem selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann und/oder
wobei sich – sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] – für den Fall, daß
das auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cy-
anogruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann.

40

14. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder
Behandlung von Erkrankungen.

15. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder
Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen
instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirn-
schlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe
venöse Thrombosen.

16. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder
Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.

17. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Behandlung der disse-
minierten intravasalen Gerinnung (DIC).

18. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder
Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.

19. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Verhinderung der Blut-
koagulation ex vivo, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

20. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein substituiertes Oxazolidinon
der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- oder Trä-
gerstoffe.

21. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Prophylaxe und/oder Behandlung
von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile An-
gina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitori-
sche ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Throm-
bosen.

22. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 oder 21 zur Prophylaxe und/oder Be-
handlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.

23. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Behandlung der disseminierten
intravasalen Gerinnung (DIC).

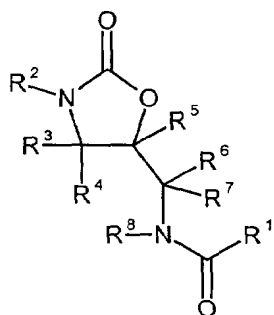
24. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Prophylaxe und/oder Behandlung

von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.

25. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Verhinderung der Blutkoagulation ex vivo, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

26. Verwendung von substituierten Oxazolidinonen der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

27. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

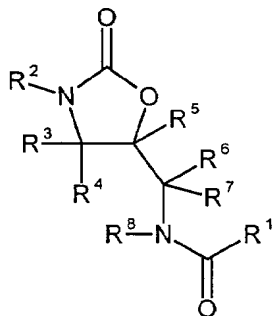
R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere 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.

28. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

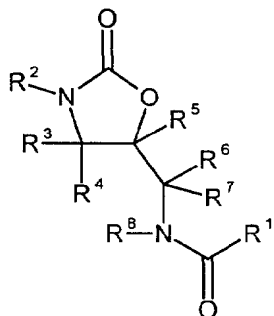
R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.

29. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

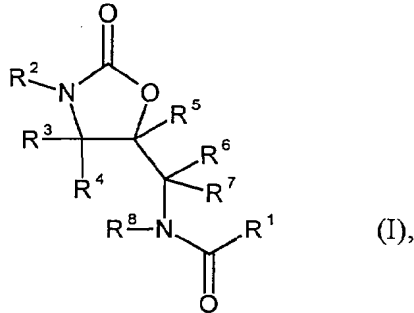
R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

30. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

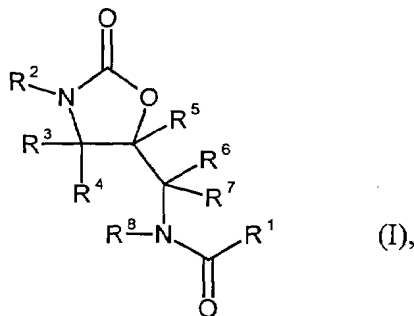
R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.

31. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

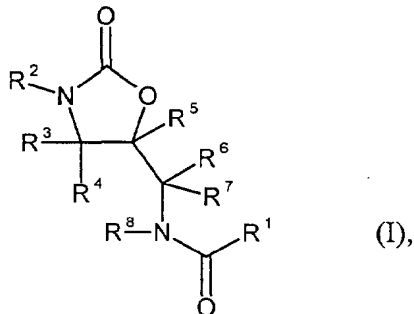
R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verhinderung der Blutkoagulation ex vivo, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

32. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Inhibierung von Faktor Xa.

33. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; (C₁-C₈)-Alkoxy; Imidazolinyll; -C(NH)NH₂; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl. 5

34. Verwendung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R¹ für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann. 10

35. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere für Wasserstoff, stehen. 15

36. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht: 20



wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzugsweise zwischen 1 und 3, bedeutet, 25

n entweder 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzugsweise entweder 0 oder 1, bedeutet,

o₁ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o₂ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; (C₁-C₄)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen, 30

X und X¹ gleich oder verschieden sind und für O; N-R¹¹ oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R¹¹ für H; (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

Y für einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO₂ enthält, wobei: 35

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C₁-C₄)-Alkyl; -C(=NR¹²)NR¹³R^{13'}; und -NR¹⁴R¹⁵, wobei: 40

R¹² Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹³ und R^{13'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

R¹³ und R^{13'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann; 45

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₅)-Alkanoyl bedeuten; und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; -OR¹⁶; =NR¹⁶; -NR¹⁶R¹⁷; -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'} und (C₁-C₄)-Alkyl, 50

worin (C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; -NR¹⁶R¹⁷ und -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'}, wobei: 50

R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₃)-Alkanoyl bedeuten;

R¹⁸ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁹ und R^{19'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder 55

R¹⁹ und R^{19'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.

37. Verwendung nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht: 60



wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet, 65

n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o₁ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; Methyl; Methoxy; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N- R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R^{11} für H oder Methyl steht,

5 Y für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperazinyll, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyll, Pyrrolidinyl und Piperidinyl, wobei:

10 dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; (C_1-C_4) -Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13}$; und $-NR^{14}R^{15}$, wobei:

R^{12} Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;

15 R^{13} und R^{13} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

R^{13} und R^{13} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyll, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;

20 R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten; und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; -OH; $-OCH_3$; $=NR^{16}$; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19}$ und Methyl,

25 worin Methyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19}$, wobei:

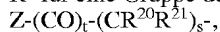
R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;

R^{18} Wasserstoff, Methyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeutet;

30 R^{19} und R^{19} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeuten und/oder

R^{19} und R^{19} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyll, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

35 38. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



wobei:

s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

t entweder 0 oder 1 bedeutet,

40 R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,

Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; $-C(NR^{22}R^{23})=NR^{24}$; $-CO(NH)_uNR^{22}R^{23}$; und $-NR^{25}R^{26}$, wobei:

u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

45 R^{22} , R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten, und/oder

R^{22} und R^{23} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO_2 enthalten kann;

50 R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, bedeuten, wobei (C_1-C_4) -Alkyl und (C_3-C_7) -Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert sein können.

39. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

55 A-,
A-M-,
D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
60 B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,

wobei:

65 der Rest "A" für (C_6-C_{14}) -Aryl, vorzugsweise für (C_6-C_{10}) -Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest "B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
 der Rest "M" für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht; wobei

die zuvor definierten Gruppen "A", "B" und "D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethyloxy; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰, -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (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)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl oder -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ bedeuten.

40. Verwendung nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest "A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest "B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "M" für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht; wobei

die zuvor definierten Gruppen "A", "B" und "D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, wobei:

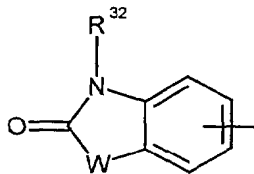
v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten.

41. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



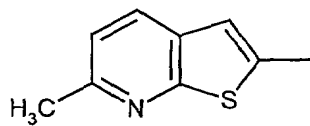
wobei

R³² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und

W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

42. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R^2 eine Gruppe der folgenden Formel

5

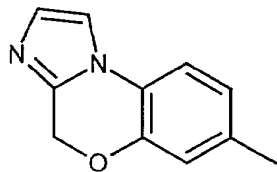


10

ist.

43. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R^2 eine Gruppe der folgenden Formel

15



20

ist.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(12) PATENT
(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE

(11) Application No. AU 199919647 B2
(10) Patent No. 744002

(54) Title
Benzamine derivatives

(51)⁶ International Patent Classification(s)
C07D 413/14 C07C 257/18
A61K 031/155 C07D 295/26
A61K 031/41 C07D 413/12
A61K 031/495

(21) Application No: 199919647

(22) Application Date: 1998 .11 .27

(87) WIPO No: W099/31092

(30) Priority Data

(31) Number (32) Date (33) Country
19755268 1997 .12 .12 DE

(43) Publication Date: 1999 .07 .05


(43) Publication Journal Date: 1999 .09 .02

(44) Accepted Journal Date: 2002 .02 .14

(71) Applicant(s)
Merck Patent GmbH

(72) Inventor(s)
Dieter Dorsch; Horst Juraszyk; Hanns Wurziger; Joachim
Gante; Werner Mederski; Hans-Peter Buchstaller; Soheila
Anzali; Sabine Bernotat-Danielowski; Guido Melzer

(74) Agent/Attorney
DAVIES COLLISON CAVE GPO Box 3876 SYDNEY NSW 2001

1 104 1144


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

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 413/14, 413/12, 295/26, C07C 257/18, A61K 31/41, 31/495, 31/155	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/31092
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. Juni 1999 (24.06.99)

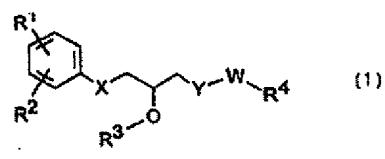
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07673
 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. November 1998 (27.11.98)
 (30) Prioritätsdaten:
 197 55 268.4 12. Dezember 1997 (12.12.97) DE
 (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).
 (72) Erfinder; und
 (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, D-64372 Ober-Ramstadt (DE). JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner Ring 14, D-64342 Seeheim (DE). WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7b, D-64291 Darmstadt (DE). GANTE, Joachim [DE/DE]; Stormstrasse 4, D-64291 Darmstadt (DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Am Ohlenberg 29, D-64390 Erzhausen (DE). BUCHSTALLER, Hans-Peter [DE/DE]; Heinrichstrasse 54, D-64331 Weiterstadt (DE). ANZALI, Soheila [DE/DE]; Am Alten Berg 13, D-64342 Seeheim (DE). BERNOTAT-DANIELOWSKI, Sabine [DE/DE]; Liebigstrasse 5, D-61231 Bad Neuheim (DE). MELZER, Guido [DE/DE]; Mörkestrasse 6, D-65719 Hofheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW. ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW). eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
 Mit internationalem Recherchenbericht.
 Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

IP AUSTRALIA
 05 JUL 1999
 RECEIVED

(54) Title: BENZAMINE DERIVATIVES
 (54) Bezeichnung: BENZAMIDINDERIVATE ALS KOAGULATIONSFAKTOR-XA-HEMMER



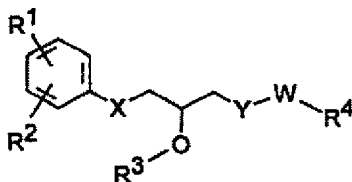
(57) Abstract
 The invention relates to novel compounds of formula (1) wherein X, Y, W, R¹, R², R³ and R⁴ have the meaning cited in Claim 1. The inventive compounds are inhibitors of coagulation factor Xa and can be used in prophylaxis and/or therapy for thromboembolic diseases.

(57) Zusammenfassung
 Neue Verbindungen der Formel (1), worin X, Y, W, R¹, R², R³ und R⁴ die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden.

BENZAMIDINE DERIVATIVES AS COAGULATION FACTOR XA
INHIBITOR

The invention relates to compounds of the formula I

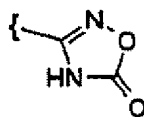
5



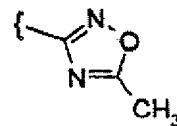
in which

10

R¹ is -C(=NH)-NH₂ which can also be monosubstituted by -COA, -CO-[C(R⁵)₂]_m-Ar, -COA, -OH or by a conventional amino-protective group,



or



15 R² is H, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁵COA, NHCOAr, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOR⁵, CON(R⁵)₂, CONHAr, COR⁵, COAr, S(O)_nA or S(O)_nAr,

R³ is R⁵ or -[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵,

20

R³ and X together are also -CO-N-, thus forming a 5-membered ring, where R³ is -C=O and X is N,

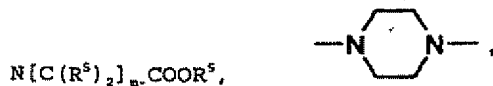
25 R⁴ is A, cycloalkyl, -[C(R⁵)₂]_mAr, -[C(R⁵)₂]_mHet or -CR⁵=CR⁵-Ar,

R⁵ is H, A or benzyl,

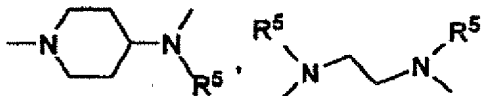
X is O, NR⁵ or CH₂,



Y is O, NR⁵, N[C(R⁵)₂]_n-Ar, N[C(R⁵)₂]_n-Het,



5



N[C(R⁵)₂]_n-CON(R⁵)₂, N[C(R⁵)₂]_n-CONR⁵Ar or N[C(R⁵)₂]_n-CONAr₂,

10 W is a bond, -SO₂-, -CO-, or -CONR⁵-,

A is alkyl having 1-20 C atoms in which one or two CH₂ groups can be replaced by O or S atoms or by -CR⁵=CR⁵- groups and/or 1-7 H atoms can be replaced by F,

15

Ar is naphthyl or phenyl which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R¹, A, Ar', OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO₂A, NHSO₂Ar', COOR⁵, CON(R⁵)₂, CONHAr', COR⁵, COAr', S(O)_nA or S(O)_nAr,

20

Ar' is naphthyl or phenyl which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R¹, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁵, CON(R⁵)₂, COR⁵ or S(O)_nA,

25

Het is a mono- or bicyclic saturated or unsaturated heterocyclic ring system which contains one, two, three or four identical or different hetero atoms such as nitrogen, oxygen and sulfur and which is unsubstituted or mono- or polysubstituted by Hal, A, Ar', OR⁵, COOR⁵, CN, N(R⁵)₂, NO₂, NHCOA, NHCOAr' and/or carbonyl oxygen,

30

35 Hal is F, Cl, Br or I,



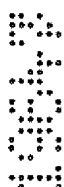
m is 0, 1, 2, 3 or 4,

n is 0, 1 or 2,

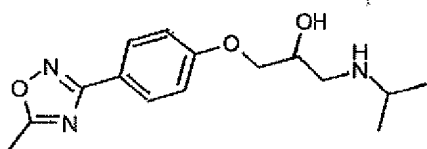
5

and salts thereof,

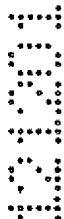
with the proviso that the following compounds are excluded:



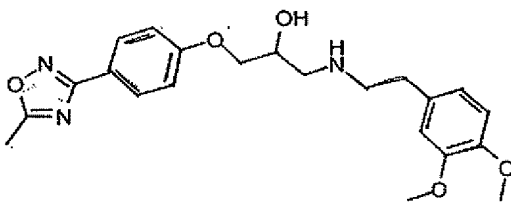
10



1-isopropylamino-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propan-2-ol;



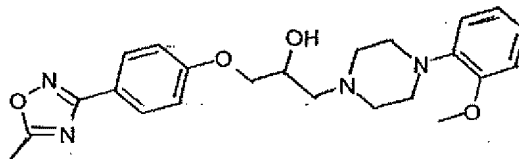
15



20

1-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylamino]-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propan-2-ol; and

25



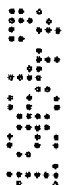
30

1-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propan-2-ol.



The invention also provides the optically active forms, the racemates, the diastereomers and the hydrates and solvates of these compounds.

5 The invention was based on the object of discovering novel compounds having valuable properties, in particular those which can be used for preparing medicaments.



10 It has been found that the compounds of the formula I and their salts have very useful pharmacological properties, coupled with good tolerability. In particular, they have factor Xa-inhibiting properties and can therefore be employed for combating and preventing thromboembolic disorders such as thrombosis, myocardial infarction, arteriosclerosis, inflammations, apoplexy, angina pectoris, restenosis after angioplasty and claudicatio intermittens.



15 Aromatic amidine derivatives having antithrombotic action are known, for example, from EP 0 540 051 B1. Cyclic guanidines for the treatment of thromboembolic disorders are described, for example, in WO 97/08165. Aromatic heterocycles having factor Xa-inhibiting activity are known, for example, from WO 96/10022.

20 The antithrombotic and anticoagulant effect of the compounds according to the invention is attributed to the inhibiting action on the activated coagulation protease, known under the name factor Xa, or to the inhibition of other activated serine proteases such as factor VIIa, factor IXa or thrombin.

25



inhibition of other activated serine proteases such as factor VIIa, factor IXa or thrombin.

Factor Xa is one of the proteases which is involved in the complex process of blood coagulation. Factor Xa
5 catalyses the conversion of prothrombin into thrombin. Thrombin cleaves fibrinogen into fibrin monomers which, after crosslinking, contribute fundamentally to thrombus formation. An activation of thrombin can result in the occurrence of thromboembolic disorders.
10 An inhibition of thrombin, however, can inhibit the fibrin formation involved in the formation of a thrombus.

The inhibition of thrombin can be measured, for example, by the method of G. F. Cousins et al. in
15 *Circulation* 1996, 94, 1705-1712.

Inhibition of factor Xa can thus prevent thrombin formation.

The compounds of the formula I according to the
20 invention and their salts intervene in the blood coagulation process by inhibiting factor Xa and thus inhibit the formation of thrombi.

The compounds of the formula I according to the
25 invention can furthermore function as inhibitors of the blood clotting factors factor VIIa, factor IXa and thrombin of the blood clotting cascade.

The inhibition of factor Xa by the compounds according
30 to the invention and the measurement of the anti-coagulating and antithrombotic activity can be determined by customary in vitro or in vivo methods. A suitable method is described, for example, by J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 63,
35 220-223 (1990).

The inhibition of factor Xa can also be measured, for example, by the method of T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 71, 314-319 (1994).



5 The blood clotting factor VIIa initiates, after binding to tissue factor, the extrinsic part of the blood clotting cascade and contributes to the activation of factor X to factor Xa. An inhibition of factor VIIa thus prevents the formation of factor Xa and thus a subsequent formation of thrombin.

10 The inhibition of factor VIIa by the compounds according to the invention and the determination of the anticoagulant and antithrombotic activity can be determined using customary in vitro or in vivo methods. A customary process for measuring the inhibition of factor VIIa is described, for example, by H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81.

15 The compounds of the formula I can be employed as medicaments in human and veterinary medicine, in particular for combating and preventing thromboembolic disorders such as thrombosis, myocardial infarction, 20 arteriosclerosis, inflammations, apoplexy, angina pectoris, restenosis after angioplasty and claudicatio intermittens.

25 The invention provides the compounds of the formula I and their salts, and also a process for preparing compounds of the formula I according to Claim 1 and their salts, characterized in that

30 a) they are liberated from one of their functional derivatives by treatment with a solvolysing or hydrogenolysing agent, by

35 i) liberating an amidino group from its oxadiazole derivative by hydrogenolysis,

ii) replacing a conventional amino-protective group by treatment with a solvolysing or hydrogenolysing agent with hydrogen or

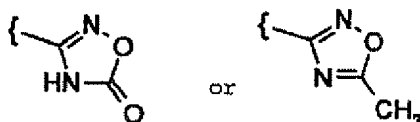


liberating an amino group which is protected by a conventional protective group,

or

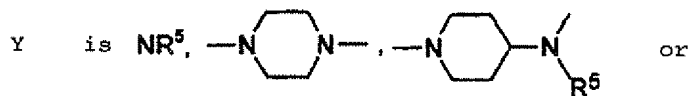
5 b) that for preparing compounds of the formula I

in which R¹ is

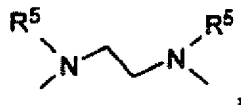


10

R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,



15

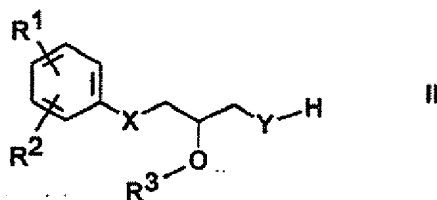


W is -SO₂- or -CO-,

20

and R² and R⁴ are as defined in Claim 1,

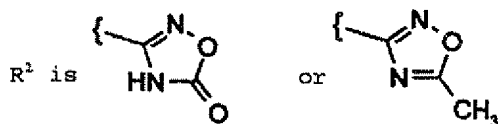
a compound of the formula II



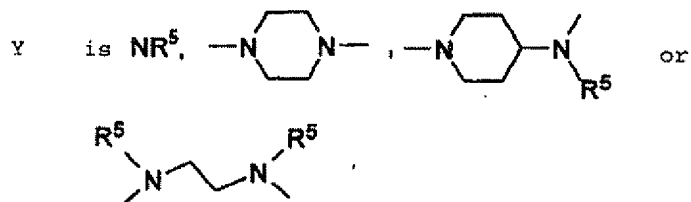
25



in which

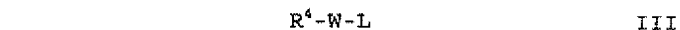


5 R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,



10 and R² and R⁵ are as defined in Claim 1,

is reacted with a compound of the formula III



in which

W is -SO₂- or -CO-,

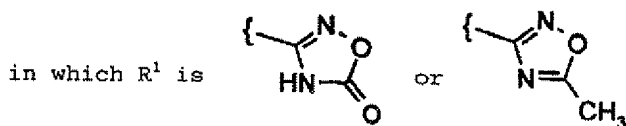
20 R⁴ is as defined in Claim 1,

and L is Cl, Br, I or a free or a reactive functionally derivatized OH group,

25 or

c) that for preparing compounds of the formula I



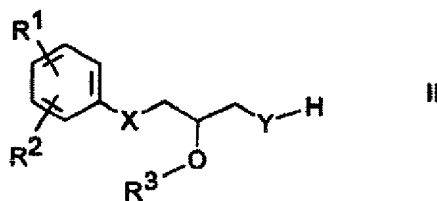


R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,

5 Y is O,
W is a bond,

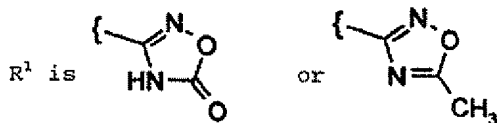
and R² and R⁴ are as defined in Claim 1,

10 a compound of the formula II



in which

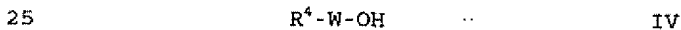
15



R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,

20 Y is O,
and R² is as defined in Claim 1,

is reacted with a compound of the formula IV



in which

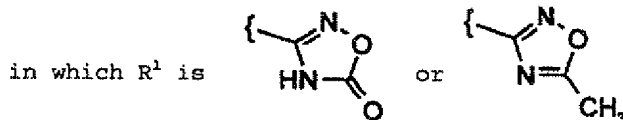


W is a bond,

and R⁴ is as defined in Claim 1,

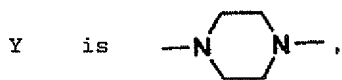
5 or

d) that for preparing compounds of the formula I



10

R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,



15

W is a bond,

R⁴ is -[C(R⁵)₂]_mAr or -[C(R⁵)₂]_mHet,

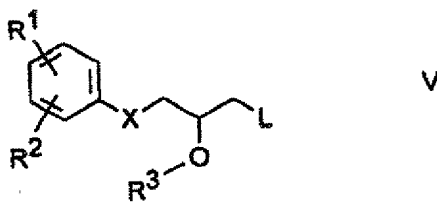
20

m is 0,

and R² is as defined in Claim 1,

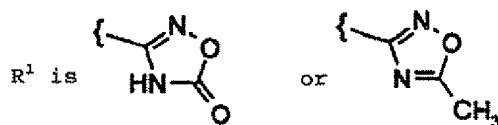
a compound of the formula V

25



in which





5 R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,

and L is Cl, Br, I or a free or a reactive functionally derivatized OH group,

10 and R² is as defined in Claim 1,

is reacted with a compound of the formula VI



in which

W is a bond,



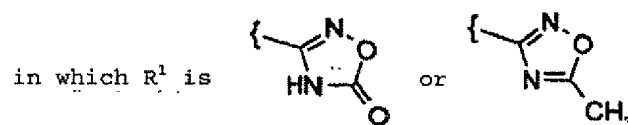
R⁴ is -[C(R⁵)₂]_mAr or -[C(R⁵)₂]_mHet and

m is 0,

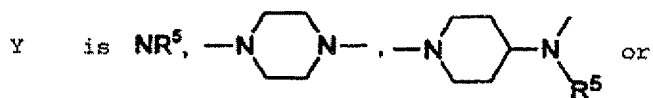
25

or

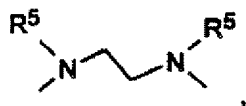
e) that for preparing compounds of the formula I



R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,



5

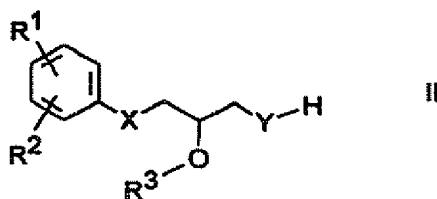


W is -CONH-,

10

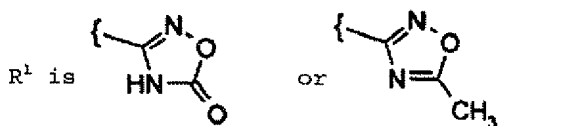
and R² and R⁴ are as defined in Claim 1,

a compound of the formula II



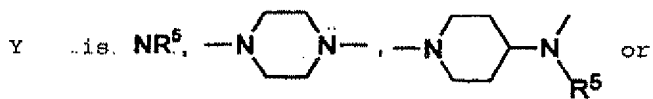
15

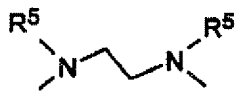
in which



20

R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,





and R² and R⁵ are as defined in Claim 1,

5 is reacted with a compound of the formula VII



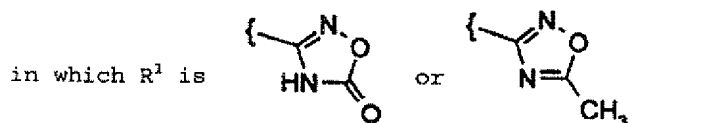
in which

10

R⁴ is as defined in Claim 1,

or

15 f) that for preparing compounds of the formula I



20

R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,

Y is N[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵,

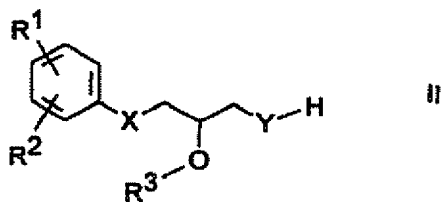
25

W is SO₂,

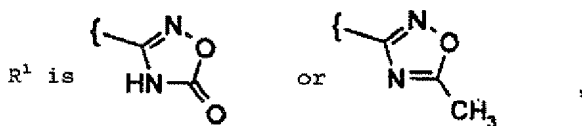
and R² and R⁴ are as defined in Claim 1,

a compound of the formula II





in which



5

R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,

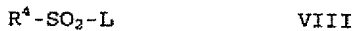
10

Y is N[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵,

and R² and R⁵ are as defined in Claim 1,

is reacted with a compound of the formula VIII

15



in which

20

L is Cl, Br, I or a free or a reactive functionally derivatized OH group,

and R⁶ is as defined in Claim 1,

25

or

g) that for preparing compounds of the formula I

in which

X is NH and



R³ is H

and R¹, R², R⁴, Y and W are as defined in Claim 1,

5 these compounds are liberated from their oxazolidinone derivatives by treatment with a solvolysing or hydrogenolysing agent,

or

10

h) that for preparing compounds of the formula I

in which R¹ is -C(=NH)-NH₂,

15

a cyano group is converted into an amidino group,

or

20

i) in a compound of the formula I, one or more radicals Y, R¹, R², R³ and/or R⁴ are converted into one or more radicals R¹, R², R³ and/or R⁴,

by, for example,

25

i) hydrolysing an ester group to give a carboxyl group,

ii) reducing a nitro group,

30

iii) acylating an amino group,

and/or

35

k) converting a base or acid of the formula I into one of its salts.

For all the radicals which occur several times, such as, for example, R⁵, the meanings thereof are independent of one another.



Hereinabove and hereinbelow, the radicals or parameters L, W, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, m and n have the meanings given for the formulae I to VIII, unless expressly stated otherwise.

Solvates is [sic] addition compounds with, for example, organic inert solvents, such as, for example, with alcohols such as methanol, ethanol or propanol.

In the above formulae, A is alkyl, is linear or branched, and has 1 to 20, preferably 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 or 12 C atoms. A is preferably methyl, furthermore ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl, furthermore also pentyl, 1-, 2- or 3-methylbutyl, 1,1-, 1,2- or 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1-, 2-, 3- or 4-methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- or 3,3-dimethylbutyl, 1- or 2-ethylbutyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- or 1,2,2-trimethylpropyl, heptyl, octyl, nonyl or decyl. A is furthermore, for example, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, allyl or crotyl.

OR⁵ is OH, OA or benzyloxy, with OA preferably being methoxy, ethoxy, propoxy, butyloxy or hexyloxy.

Cycloalkyl is preferably cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl. Cycloalkyl is, for example, also the radical of a bicyclic terpene, such as, for example, 3-menthyl; particular preference is given to the camphor-10-yl radical.

COR⁵ is acyl and is preferably formyl, acetyl, propionyl, furthermore also butyryl, pentanoyl or hexanoyl.

Hal is preferably F, Cl or Br, but also I.



R² is preferably H, fluorine, chlorine, bromine, iodine, hydroxyl, methoxy, ethoxy, propoxy, nitro, amino, methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, acetamido, sulfonamido, methylsulfonamido, phenylsulfonamido, methylthio, ethylthio, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, phenylsulfinyl, phenylsulfonyl, cyano, carboxyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, furthermore also acyl or benzoyl.

10 R² is, in particular, H.

R³ is preferably A, benzyl, CH₂COOH or CH₂COOA, but in particular H.

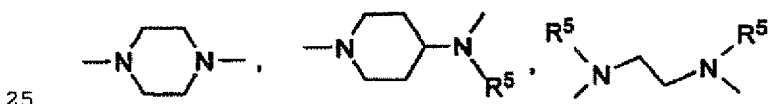
R⁴ is preferably, for example, A, cycloalkyl, Ar, CH₂Ar, CH₂CH₂Ar, CH₂Het, CH₂CH₂Het or CH=CH-Ar.

R⁵ is H, A or benzyl, but in particular H.

X is O, NH, NA or N-benzyl, furthermore also CH₂.

R³ and X together are also -CO-N-, thus forming, together with the -CH₂-CH-O- unit, a five-membered ring.

Y is preferably, for example, O, NH, N-methyl, N-ethyl, N-Ar, N-CH₂-Ar, N-Het, N-CH₂-Het, N-COOA, N-CH₂-COOA, N-CH₂-COOH, N-CH₂-COObenzyl,



NCH₂-CONH₂, NCH₂-CONHA, NCH₂-CONA₂, NCH₂-CONR⁵Ar or NCH₂-CONAr₂.

30 W is preferably, for example, a bond, -SO₂- or -CO-, furthermore also -COO- or -CONH-.

Ar is preferably unsubstituted phenyl or naphthyl, furthermore preferably naphthyl or phenyl which is mono-, di- or trisubstituted, for example by A, fluorine, chlorine, bromine, iodine, hydroxyl, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentyloxy, hexyloxy,



benzyloxy, phenethyloxy, methylthio, ethylthio, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, phenylsulfinyl, phenylsulfonyl, nitro, amino, methylamino, ethylamino, dimethylamino, 5 diethylamino, formamido, acetamido, propionylamino, butyrylamino, methylsulfonamido, ethylsulfonamido, propylsulfonamido, butylsulfonamido, phenylsulfonamido, (4-methylphenyl)sulfonamido, carboxymethoxy, carboxyethoxy, methoxycarbonylmethoxy, methoxycarbonyl- 10 ethoxy, hydroxymethoxy, hydroxyethoxy, methoxyethoxy, carboxyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, cyano, phenylaminocarbonyl, acyl or benzoyl, furthermore also biphenyl.

15 Ar is therefore preferably, for example, o-, m- or p-tolyl, o-, m- or p-ethylphenyl, o-, m- or p-propylphenyl, o-, m- or p-isopropylphenyl, o-, m- or p-tert-butylphenyl, o-, m- or p-hydroxyphenyl, o-, m- or p-nitrophenyl, o-, m- or p-aminophenyl, o-, m- or p-(N- 20 methylamino)phenyl, o-, m- or p-acetamidophenyl, o-, m- or p-methoxyphenyl, o-, m- or p-ethoxyphenyl, o-, m- or p-carboxyphenyl, o-, m- or p-methoxycarbonylphenyl, o-, m- or p-(N,N-dimethylamino)phenyl, o-, m- or p-(N-ethylamino)phenyl, o-, m- or p-(N,N-diethylamino)- 25 phenyl, o-, m- or p-acetylphenyl, o-, m- or p-formylphenyl, o-, m- or p-fluorophenyl, o-, m- or p-bromophenyl, o-, m- or p-chlorophenyl, o-, m- or p-methylsulfonylphenyl, o-, m- or p-(phenylsulfonamido)phenyl, o-, m- or p-(methylsulfonamido)- 30 phenyl, o-, m- or p-methylthiophenyl, furthermore preferably 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-difluorophenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-dichlorophenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-dibromophenyl, 2,4- or 2,5-dinitrophenyl, 2,5- or 3,4- 35 dimethoxyphenyl, 3-nitro-4-chlorophenyl, 3-amino-4-chloro-, 2-amino-3-chloro-, 2-amino-4-chloro-, 2-amino-5-chloro-, or 2-amino-6-chlorophenyl, 2-nitro-4-N,N-dimethylamino- or 3-nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- or



3,4,5-trichlorophenyl, 2,4,6-trimethoxyphenyl, 2-hydroxy-3,5-dichlorophenyl, p-iodophenyl, 3,6-dichloro-4-aminophenyl, 4-fluoro-3-chlorophenyl, 2-fluoro-4-bromophenyl, 2,5-difluoro-4-bromophenyl, 3-bromo-6-methoxyphenyl, 3-chloro-6-methoxyphenyl, 3-chloro-4-acetamidophenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 3-amino-6-methylphenyl, 3-chloro-4-acetamidophenyl or 2,5-dimethyl-4-chlorophenyl.

10 Ar is very particularly preferably phenyl which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by amino, OR⁵, Hal, CN, alkyl having 1-10 carbon atoms, CF₃, CH₃SO₂, OCF₃, acetamido, -C(=NH)-NH₂, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl, furthermore naphthyl which is mono-
15 substituted by Hal, dimethylamino or alkoxy having 1-6 carbon atoms and also unsubstituted biphenyl.

Ar' is in particular, for example, phenyl or naphthyl, furthermore preferably, for example, o-, m- or p-tolyl,
20 o-, m- or p-ethylphenyl, o-, m- or p-propylphenyl, o-, m- or p-isopropylphenyl, o-, m- or p-tert-butylphenyl, o-, m- or p-hydroxyphenyl, o-, m- or p-nitrophenyl, o-, m- or p-aminophenyl, o-, m- or p-(N-methylamino)phenyl, o-, m- or p-acetamidophenyl, o-, m- or p-methoxyphenyl,
25 o-, m- or p-ethoxyphenyl, o-, m- or p-carboxyphenyl, o-, m- or p-methoxycarbonylphenyl, o-, m- or p-(N,N-dimethylamino)phenyl, o-, m- or p-(N-ethylamino)phenyl, o-, m- or p-(N,N-diethylamino)phenyl, o-, m- or p-acetylphenyl, o-, m- or p-formylphenyl, o-, m- or p-fluorophenyl, o-, m- or p-bromophenyl, o-, m- or p-chlorophenyl or o-, m- or p-methylsulfonylphenyl.
30

Het is preferably, for example, 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl, 1-, 2- or 3-pyrrolyl, 1-, 2-, 4- or 5-
35 imidazolyl, 1-, 3-, 4- or 5-pyrazolyl, 2-, 4- or 5-oxazolyl, 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 3-, 4- or 5-isothiazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- or 6-pyrimidinyl, furthermore preferably 1,2,3-triazol-1-, -4- or -5-yl, 1,2,4-



triazol-1-, -3- or -5-yl, 1- or 5-tetrazolyl, 1,2,3-oxadiazol-4- or -5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3- or -5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2- or -5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3- or -5-yl, 1,2,3-thiadiazol-4- or -5-yl, 3- or 4-
5 pyridazinyl, pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indolyl, 4- or 5-isoindolyl, 1-, 2-, 4- or 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzothiazolyl, 2-,
10 4-, 5-, 6- or 7-benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- or 7-benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isoquinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinazolinyl, 5- or 6-quinoxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-,
15 7- or 8-2H-benzo[1,4]oxazinyl, furthermore preferably 1,3-benzodioxol-5-yl, 1,4-benzodioxan-6-yl, 2,1,3-benzothiadiazol-4- or -5-yl or 2,1,3-benzoxadiazol-5-yl.

The heterocyclic radicals may also be partially or
20 fully hydrogenated.

Het may also be, for example, 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- or -5-furyl, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- or -5-furyl, tetrahydro-2- or -3-furyl, 1,3-dioxolan-4-yl, tetrahydro-2- or -3-thienyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-,
25 -4- or -5-pyrrolyl, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrrolyl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinyl, tetrahydro-1-, -2- or -4-imidazolyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrazolyl, tetrahydro-1-, -3- or -4-pyrazolyl, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- or -4-pyridyl, 1,2,3,4-tetrahydro-
30 1-, -2-, -3-, -4-, -5- or -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- or 4-piperidinyl, 2-, 3- or 4-morpholinyl, tetrahydro-2-, -3- or -4-pyranyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxan-2-, -4- or -5-yl, hexahydro-1-, -3- or -4-pyridazinyl, hexahydro-1-, -2-, -4- or -5-pyrimidinyl, 1-, 2- or 3-
35 piperazinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- or -8-quinolyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- or -8-isoquinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- or 8-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, further-
more preferably 2,3-methylenedioxyphenyl, 3,4-



methylenedioxyphenyl, 2,3-ethylenedioxyphenyl, 3,4-ethylenedioxyphenyl, 3,4-(difluoromethylenedioxy)phenyl, 2,3-dihydrobenzofuran-5- or -6-yl, 2,3-(2-oxomethylenedioxy)phenyl or else 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- or -7-yl, furthermore preferably 2,3-dihydrobenzofuranyl or 2,3-dihydro-2-oxofuranyl.

Het is unsubstituted or mono- or polysubstituted by Hal, A, Ar', COOR⁵, CN, N(R⁵)₂, NO₂, Ar-CONH-CH₂.

10 "Poly" means di, tri, tetra or penta.

Het is very particularly preferably thiazole-2-, 4- or -5-yl, thiophen-2- or -5-yl, chroman-6-yl, pyridin-2-, -3- or -4-yl, pyrimidin-2- or -5-yl, benzothiophen-2-yl, 1,3-benzodioxol-4- or -5-yl, 1,4-benzodioxan-5-15 or -6-yl, 2,1,3-benzothiadiazol-4- or -5-yl which is unsubstituted or mono- or polysubstituted by Hal, A, phenyl, OR⁵, COOR⁵, CN, N(R⁵)₂, NO₂, NHCOA, NHCOPhenyl and/or carbonyl oxygen.

20 The compounds of the formula I may have one or more chiral centres and may therefore be present in various stereoisomeric forms. The formula I embraces all of these forms.

25 Consequently, the invention provides in particular those compounds of the formula I in which at least one of the abovementioned radicals has one of the preferred meanings given above. Some preferred groups of compounds can be expressed by the following moieties Ia to Ii which correspond to the formula I and where the30 radicals which are not defined more specifically have the meaning given for the formula I, but where

in Ia R² is H;

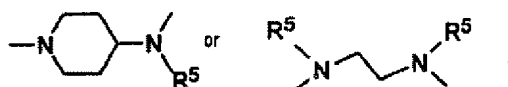
35

in Ib R³ is R⁵ or -(CH₂)_m-COOR⁵;

in Ic R⁴ is A, cycloalkyl, -(CH₂)_nAr [sic],
-(CH₂)_nHet or -CH=CH-Ar;



in Id Y is O, NR⁵, N(CH₂)_m-Ar, N(CH₂)_m-Het,
N(CH₂)_m-COOR⁵,



10 in Ie A is alkyl having 1-20 C atoms in which one or two CH₂ groups may be replaced by -CH=CH- groups and/or 1-7 H atoms may be replaced by F;

15 in If Ar is naphthyl or phenyl which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R¹, A, phenyl, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCophenyl, NHCO₂A, NHCO₂phenyl, COOR⁵, CON(R⁵)₂, CONHphenyl, COR⁵, Cophenyl, S(O)_nA or S(O)_nAr;

20

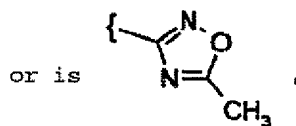
in Ig Ar' is phenyl;

25 in Ih Het is thiazol-2-, -4- or -5-yl, thiophen-2- or -5-yl, chroman-6-yl, pyridin-2-, -3- or -4-yl, pyrimidin-2- or -5-yl, benzothiophen-2-yl, 1,3-benzodioxol-4- or -5-yl, 1,4-benzodioxan-5- or -6-yl or 2,1,3-benzothiadiazol-4- or -5-yl which is unsubstituted or mono- or polysubstituted by Hal, A, phenyl, OR⁵, COOR⁵, CN, N(R⁵)₂, NO₂, NHCOA, NHCophenyl and/or carbonyl oxygen;

30



in Ii R¹ is -C(=NH)-NH₂, which can also be monosubstituted by -COA, -CO-(CH₂)_m-Ar, -COOA or OH,

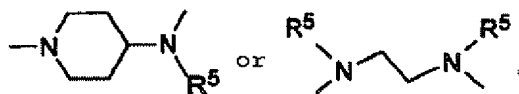
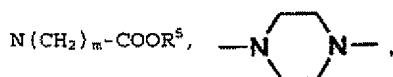


5

R² is H,
R³ is R⁵ or -(CH₂)_m-COOR⁵,
R³ and X together are also -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,
R⁴ is A, cycloalkyl, -(CH₂)_mAr, -(CH₂)_mHet or -CH=CH-Ar,
R⁵ is H, A or benzyl,
X is O, NR⁵ or CH₂,
Y is O, NR⁵, N(CH₂)_m-Ar, N(CH₂)_m-Het,

10

15



20

NCH₂-CONH₂, NCH₂-CONHA, NCH₂-CONA₂, NCH₂-CONR⁵Ar or NCH₂-CONAr₂,

W is a bond, -SO₂-, -CO-, -COO- or -CONH-,
A is alkyl having 1-20 C atoms in which one or two CH₂ groups may be replaced by -CH=CH- groups and/or 1-7 H atoms may be replaced by F,

25

Ar is phenyl which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by NH₂, OR⁵, Hal, CN, alkyl having 1-10 carbon atoms, CF₃, CH₃SO₂, OCF₃, acetamido, -C(=NH)-NH₂, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl,

30



furthermore naphthyl which is mono-substituted by Hal, dimethylamino or methoxy and also unsubstituted biphenyl.

Het is thiazol-2-, -4- or -5-yl, thiophen-2-
5 or -5-yl, chroman-6-yl, pyridin-2-, -3-
or -4-yl, pyrimidin-2- or -5-yl, benzothiophen-2-yl, 1,3-benzodioxol-4-
or -5-yl, 1,4-benzodioxan-5- or -6-yl,
10 2,1,3-benzothiadiazol-4- or -5-yl which
is unsubstituted or mono- or
polysubstituted by Hal, A, phenyl, OR⁵,
COOR⁵, CN, N(R⁵)₂, NO₂, NHCOA, NHCOPhenyl
and/or carbonyl oxygen.

15 The compounds of the formula I and also the starting
materials for their preparation are otherwise prepared
by methods known per se, such as are described in the
literature (for example in the standard works such as
20 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods
of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart),
and in particular under the reaction conditions which
are known and suitable for the reactions mentioned. In
these reactions, variants which are known per se and
are not mentioned here in more detail can also be
25 utilized.

If desired, the starting materials can also be formed
in situ, so that they are not isolated from the
reaction mixture but are immediately reacted further to
30 give the compounds of the formula I.

Compounds of the formula I can preferably be obtained
by liberating the compounds of the formula I from one
of their functional derivatives by treatment with a
35 solvolysing or hydrogenolysing agent.

Preferred starting materials for the solvolysis or
hydrogenolysis are those which otherwise correspond to
the formula I but, instead of one or more free amino



and/or hydroxyl groups, contain corresponding protected amino and/or hydroxyl groups, preferably those which, instead of an H atom which is bonded to an N atom, carry an amino-protective group, in particular those
5 which, instead of an HN group, carry an R'-N group, in which R' is an amino-protective group, and/or those which, instead of the H atom of a hydroxyl group, carry a hydroxyl-protective group, for example those which correspond to the formula I but, instead of a -COOH
10 group, carry a group -COOR", in which R" is a hydroxyl-protective group.

Preferred starting materials also include the oxadiazole derivatives which can be converted into the
15 corresponding amidino compounds.

The introduction of the oxadiazole group is effected, for example, by reacting the cyano compounds with hydroxylamine and reaction with phosgene, dialkyl
20 carbonate, chloroformic ester, N,N'-carbonyldiimidazole or acetic anhydride.

It is also possible for several - identical or different - protected amino and/or hydroxyl groups to
25 be present in the molecule of the starting material. If the protective groups present differ from one another, in many cases they can be cleaved off selectively.

The term "amino-protective group" is generally known
30 and relates to groups which are suitable for protecting (blocking) an amino group from chemical reactions but which can easily be removed after the desired chemical reaction has been carried out at other sites of the molecule. Typical such groups are, in particular,
35 unsubstituted or substituted acyl, aryl, aralkoxymethyl or aralkyl groups. Since the amino-protective groups are removed after the desired reaction (or reaction sequence), their nature and size is otherwise not critical; however, those having 1-20, in particular 1-8



C atoms are preferred. The term "acyl group" is to be interpreted in the broadest sense in connection with the present process. It includes acyl groups derived from aliphatic, araliphatic, aromatic or heterocyclic carboxylic acids or sulfonic acids, and in particular alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl and, above all, aralkoxy carbonyl groups. Examples of such acyl groups are alkanoyl, such as acetyl, propionyl or butyryl; aralkanoyl, such as phenylacetyl; aroyl, such as benzoyl or toluyl; aryloxyalkanoyl, such as POA; alkoxy carbonyl, such as methoxy carbonyl, ethoxy carbonyl, 2,2,2-trichloroethoxy carbonyl, BOC (tert-butyloxy carbonyl), 2-iodoethoxy carbonyl; aralkyloxy carbonyl such as CBZ ("carbobenzoxy"), 4-methoxybenzyloxy carbonyl, FMOC; arylsulfonyl such as Mtr. Preferred amino-protective groups are BOC and Mtr, and furthermore CBZ, Fmoc, benzyl and acetyl.

The term "hydroxyl-protective group" is also generally known and relates to groups which are suitable for protecting a hydroxyl group from chemical reactions but which can easily be removed after the desired chemical reaction has been carried out at other sites of the molecule. Typical such groups are the abovementioned unsubstituted or substituted aryl, aralkyl or acyl groups, and furthermore also alkyl groups. The nature and the size of the hydroxyl-protective groups is not critical, since they are removed again after the desired chemical reaction or reaction sequence; groups having 1-20, in particular 1-10 C atoms are preferred. Examples of hydroxyl-protective groups are, inter alia, benzyl, p-nitrobenzoyl, p-toluenesulfonyl, tert-butyl and acetyl, benzyl and tert-butyl being particularly preferred.

The liberation of the compounds of the formula I from their functional derivatives is effected - depending on the protective group used - for example with strong acids, expediently with TFA or perchloric acid, but



also with other strong inorganic acids, such as hydrochloric acid or sulfuric acid, strong organic carboxylic acids, such as trichloroacetic acid, or sulfonic acids, such as benzene- or p-toluenesulfonic acid. The presence of an additional inert solvent is possible but not always necessary. Suitable inert solvents are, preferably, organic solvents, for example carboxylic acids, such as acetic acid, ethers, such as tetrahydrofuran or dioxane, amides, such as DMF, halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, or furthermore also alcohols, such as methanol, ethanol or isopropanol, and water. Mixtures of the abovementioned solvents are furthermore possible. TFA is preferably used in excess without addition of a further solvent, and perchloric acid is used in the form of a mixture of acetic acid and 70% perchloric acid in a ratio of 9:1. The reaction temperatures for the cleavage are expediently between about 0 and about 50°, and the reaction is preferably carried out at between 15 and 30° (room temperature).

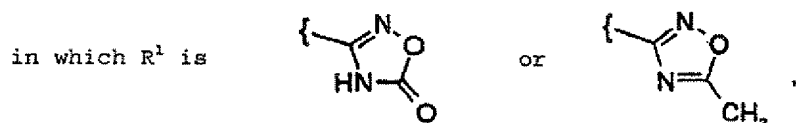
The groups BOC, OBut and Mtr can preferably be cleaved off, for example, with TFA in dichloromethane or with about 3 to 5N HCl in dioxane at 15-30°, and the Fmoc group can be cleaved off with an approximately 5 to 50% solution of dimethylamine, diethylamine or piperidine in DMF at 15-30°.

Protective groups which can be removed by hydrogenolysis (for example CBZ, benzyl or the liberation of the amidino group from its oxadiazole derivative) can be cleaved off, for example, by treatment with hydrogen in the presence of a catalyst (for example a noble metal catalyst, such as palladium, expediently on a support, such as carbon). Suitable solvents for this reaction are those mentioned above, in particular, for example, alcohols, such as methanol or ethanol, or amides, such as DMF. The hydrogenolysis is generally carried out at temperatures between about

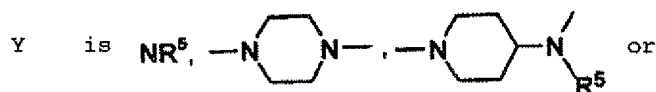


0 and 100° under pressures between about 1 and 200 bar, preferably at 20-30° and 1-10 bar. Hydrogenolysis of the CBZ group is effected readily, for example, on 5-10% Pd/C in methanol or with ammonium formate (instead of hydrogen) on Pd/C in methanol/DMF at 20-30°.

Compounds of the formula I



10 R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,



W is -SO₂- or -CO-,

and R² and R⁴ are as defined in Claim 1,
20 can preferably be obtained by reacting compounds of the formula II with compounds of the formula III.

In the compounds of the formula III, L is preferably Cl, Br, I or a reactively modified OH group, such as,
25 for example, an activated ester, an imidazolide or alkylsulfonyloxy having 1-6 C atoms (preferably methylsulfonyloxy), or arylsulfonyloxy having 6-10 C atoms (preferably phenyl- or p-tolylsulfonyloxy).



The reaction is generally carried out in an inert solvent, in the presence of an acid binder, preferably an alkali metal hydroxide, carbonate or bicarbonate or an alkaline earth metal hydroxide, carbonate or bicarbonate, or of another salt of a weak acid of the alkali metals or alkaline earth metals, preferably of potassium, sodium, calcium or caesium. The addition of an organic base such as triethylamine, dimethylaniline, pyridine or quinoline or of an excess of the amine component of the formula II or of the alkylation derivative of the formula III may also be favourable. Depending on the conditions used, the reaction time is between several minutes and 14 days, the reaction temperature is between approximately 0° and 150°, usually between 20° and 130°.

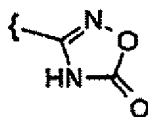
Suitable inert solvents are, for example, hydrocarbons, such as hexane, petroleum ether, benzene, toluene or xylene; chlorinated hydrocarbons, such as trichloroethylene, 1,2-dichloroethane, carbon tetrachloride, chloroform or dichloromethane; alcohols, such as methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol or tert-butanol; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran (THF) or dioxane; glycol ethers, such as ethylene glycol monomethyl or monoethyl ether (methylglycol or ethylglycol) or ethylene glycol dimethyl ether (diglyme); ketones, such as acetone or butanone; amides, such as acetamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone (NMP) or dimethylformamide (DMF); nitriles, such as acetonitrile; sulfoxides, such as dimethyl sulfoxide (DMSO); carbon disulfide; carboxylic acids, such as formic acid or acetic acid; nitro compounds, such as nitromethane or nitrobenzene; esters, such as ethyl acetate, or mixtures of the solvents mentioned.



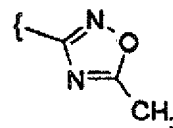
The starting materials of the formulae II and III are generally known. Those which are novel, however, can be prepared by methods known per se.

5 Compounds of the formula I

in which R¹ is



or



R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,

10 Y is O,

W is a bond,

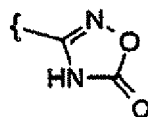
and R² and R⁴ are as defined in Claim 1,

can preferably be obtained by reacting compounds of the formula II in which Y is O with compounds of the formula IV in a Mitsunobu reaction in the presence of,
15 for example, triphenylphosphine and diethylazodicarboxylate in an inert solvent.

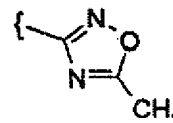
The starting materials of the formula II in which Y is
20 O, and those of the formula IV, are generally known. Those which are novel, however, can be prepared by methods known per se.

25 Compounds of the formula I

in which R¹ is

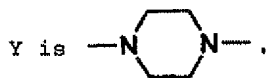


or



R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,





W is a bond,

R⁴ is -[C(R⁵)₂]_mAr or -[C(R⁵)₂]_mHet,

5 n [sic] is 0

and R² is as defined in Claim 1,

can preferably be obtained by reacting compounds of the formula V with compounds of the formula VI.

- 10 In the compounds of the formula V L is preferably Cl, Br, I or a reactively modified OH group, such as, for example, an activated ester, an imidazolide or alkylsulfonyloxy having 1-6 C atoms (preferably methylsulfonyloxy), or arylsulfonyloxy having 6-10 C
- 15 atoms (preferably phenyl- or p-tolylsulfonyloxy).

The reaction of the compounds of the formula V with compounds of the formula VI is preferably carried out in an inert solvent and at temperatures as indicated

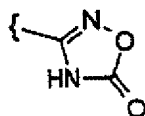
20 above.

The starting materials of the formulae V and VI are generally known. Those which are novel, however, can be prepared by methods known per se.

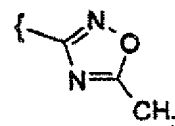
25

Compounds of the formula I

in which R¹ is

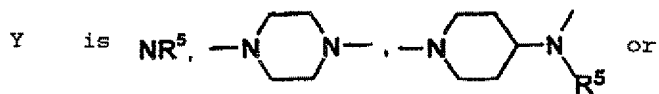


or



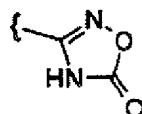
30 R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,



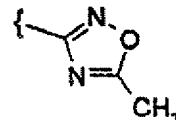


5 W is -CONH-,
and R^2 and R^4 are as defined in Claim 1,
can preferably be obtained by reacting compounds of the
formula II

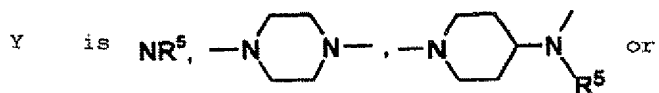
in which R^1 is



or



10 R^3 and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered
ring,



15

W is -CONH-,
and R^2 and R^5 are as defined in Claim 1,
with compounds of the formula VII.

20

The reaction of these compounds of the formula II in
which W is -CONH- with compounds of the formula VII is
preferably carried out in an inert solvent and at
temperatures as indicated above.

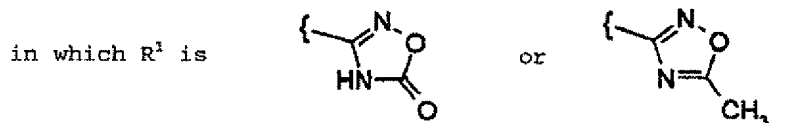
25



The starting materials of the formula II in which W is -CONH- and of the formula VII are generally known. Those which are novel, however, can be prepared by methods known per se.

5

Compounds of the formula I



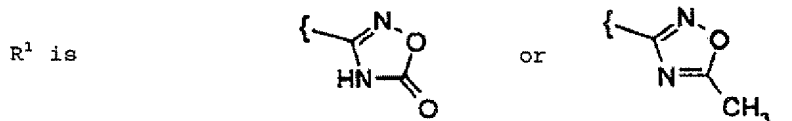
R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,

10 Y is N[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵,

W is SO₂,

and R² and R⁴ are as defined in Claim 1 can preferably be obtained by reacting compounds of the formula II

15 in which



R³ and X together are -CO-N-, thus forming a 5-membered ring,

Y is N[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵

20 and R² and R⁵ are as defined in Claim 1, with compounds of the formula VIII.

In the compounds of the formula VIII, L is preferably Cl, Br, I or a reactively derivatized OH group, such as, for example, an activated ester, an imidazolide or alkylsulfonyloxy having 1-6 C atoms (preferably methylsulfonyloxy) or arylsulfonyloxy having 6-10 C atoms (preferably phenyl or p-tolylsulfonyloxy).

30 The reaction of the compounds of the formula II in which Y is N[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵ with compounds of the



formula VIII is preferably carried out in an inert solvent and at the temperatures given above.

Compounds of the formula I in which

- 5 X is NH and
R³ is H
and R¹, R², R⁴, Y and W are as defined in Claim 1,
can be liberated from their oxazolidinone derivatives
by treatment with a solvolysing or hydrogenolyzing
10 agent. This is carried out under conditions like those
described under "protective group removal".

- Compounds of the formula I in which R¹ is -C(=NH)-NH₂
can furthermore be obtained from the corresponding
15 cyano compound.

- The conversion of a cyano group into an amidino group
is carried out by reaction with, for example,
hydroxylamine and subsequent reduction of the
N-hydroxamidine with hydrogen in the presence of a
20 catalyst, such as, for example, Pd/C.

- To prepare an amidine of the formula I (R¹ = -C(=NH)-
NH₂), ammonia can also be added onto a nitrile of the
formula I (R¹ = CN). The addition is preferably carried
out in several stages by a procedure in which, in a
25 manner known per se, a) the nitrile is converted with
H₂S into a thioamide, which is converted with an
alkylating agent, for example CH₃I, into the
corresponding S-alkyl-imidothioester, which in turn
reacts with NH₃ to give the amidine, b) the nitrile is
30 converted with an alcohol, for example ethanol, in the
presence of HCl into the corresponding imidoester, and
this is treated with ammonia, or c) the nitrile is
reacted with lithium bis(trimethylsilyl)amide and the
product is then hydrolysed.

- 35 Furthermore, it is possible to convert a compound of
the formula I into another compound of the formula I by
converting one or more radicals Y, R¹, R², R³ and/or R⁴
into one or more radicals Y, R¹, R², R³ and/or R⁴, for



example by acylating an amino group or reducing nitro groups (for example by hydrogenation over Raney nickel or Pd/carbon in an inert solvent, such as methanol or ethanol) to amino groups.

5

Esters can be hydrolysed, for example with acetic acid or with NaOH or KOH in water, water-THF or water-dioxane at temperatures between 0 and 100°.

10

It is furthermore possible to acylate free amino groups in a customary manner with an acyl chloride or acid anhydride or to alkylate with an unsubstituted or substituted alkyl halide, expediently in an inert solvent, such as dichloromethane or THF, and/or in the presence of a base, such as triethylamine or pyridine, at temperatures between -60 and +30°.

15

20

A base of the formula I can be converted into the associated acid addition salt with an acid, for example by reaction of equivalent amounts of the base and the acid in an inert solvent, such as ethanol, and subsequent evaporation. Acids which give physiologically acceptable salts are particularly suitable for this reaction. Thus, it is possible to use inorganic acids, for example sulfuric acid, nitric acid, hydrohalic acids, such as hydrochloric acid or hydrobromic acid, phosphoric acids, such as orthophosphoric acid, sulfaminic acid, or furthermore organic acids, in particular aliphatic, alicyclic, araliphatic, aromatic or heterocyclic mono- or polybasic carboxylic, sulfonic or sulfuric acids, for example formic acid, acetic acid, propionic acid, pivalic acid, diethylacetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, citric acid, gluconic acid, ascorbic acid, nicotinic acid, isonicotinic acid, methane- or ethanesulfonic acid, ethanedisulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid,

25

30

35



naphthalene-mono- or -disulfonic acids and lauryl-sulfuric acid. Salts with physiologically unacceptable acids, for example picrates, can be used for isolation and/or purification of the compounds of the formula I.

5

On the other hand, compounds of the formula I can be converted with bases (for example sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or potassium carbonate) into the corresponding metal, in particular

10 alkali metal or alkaline earth metal salts or into the corresponding ammonium salts.

It is also possible to use physiologically acceptable organic bases, such as, for example, ethanolamine.

15 Owing to their molecular structure, the compounds of the formula I according to the invention can be chiral and can consequently be present in various enantiomeric forms. They may therefore be present in racemic or in optically active form.

20

Since the pharmaceutical activity of the racemates and/or the stereoisomers of the compounds according to the invention may differ, it may be desirable to use the enantiomers. In these cases, the end product or even

25 the intermediates may be separated into enantiomeric compounds using chemical or physical means known to the person skilled in the art, or they may even be employed as such in the synthesis.

30 In the case of racemic amines, diastereomers are formed from the mixture by reaction with an optically active separating agent. Suitable separating agents are, for example, optically active acids, such as the R- and S-forms of tartaric acid, diacetyltartaric acid,

35 dibenzoyltartaric acid, mandelic acid, malic acid, lactic acid, suitable N-protected amino acids (for example N-benzoylproline or N-benzenesulfonylproline) or the various optically active camphorsulfonic acids. A chromatographic separation of the enantiomers can



also be advantageously carried out with the aid of an optically active separating agent (for example dinitrobenzoylphenylglycine, cellulose triacetate or other carbohydrate derivatives or chiral derivatized
5 methacrylate polymers immobilized on silica gel). Solvents which are suitable for this purpose are aqueous or alcoholic solvent mixtures, such as, for example, hexane/isopropanol/acetonitrile, for example in the ratio 82:15:3.

10

The invention furthermore provides the use of the compounds of the formula I and/or their physiologically acceptable salts for the preparation of pharmaceutical formulations, in particular by a non-chemical route.

15

For this purpose, they can be brought into a suitable dosage form together with at least one solid, liquid and/or semi-liquid carrier or auxiliary, and if appropriate in combination with one or more further active compounds.

20

The invention furthermore provides pharmaceutical formulations comprising at least one compound of the formula I and/or one of its physiologically acceptable salts.

25

These formulations can be used as medicaments in human or veterinary medicine. Possible carriers are organic or inorganic substances which are suitable for enteral (for example oral), parenteral or topical

30

administration and do not react with the novel compounds, for example water, vegetable oils, benzyl alcohols, alkylene glycols, polyethylene glycols, glycerol triacetate, gelatine, carbohydrates, such as lactose or starch, magnesium stearate, talc and

35

petroleum jelly. Tablets, pills, coated tablets, capsules, powders, granules, syrups, juices or drops are used, in particular, for oral administration, suppositories are used for rectal administration, solutions, preferably oily or aqueous solutions, and



furthermore suspensions, emulsions or implants are used for parenteral administration, and ointments, creams or powders are used for topical administration. The novel compounds can also be lyophilized and the resulting lyophilisates can be used, for example, for the preparation of injection formulations. The formulations mentioned can be sterilized and/or comprise auxiliaries, such as lubricants, preservatives, stabilizers and/or wetting agents, emulsifiers, salts for influencing the osmotic pressure, buffer substances, dyestuffs, flavourings and/or several further active compounds, for example one or more vitamins.

15 The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts can be employed for combating and preventing thromboembolic disorders, such as thrombosis, myocardial infarction, arteriosclerosis, inflammations, apoplexy, angina pectoris, restenosis
20 after angioplasty and claudicatio intermittens.

For this purpose, the substances according to the invention are usually preferably administered in dosages of between about 1 and 500 mg, in particular
25 between 5 and 100 mg per dosage unit. The daily dosage is preferably between about 0.02 and 10 mg/kg of body weight. However, the specific dose for each patient depends on the most diverse factors, for example on the activity of the specific compound employed, on the age,
30 body weight, general state of health, sex, diet, on the administration time and route, and on the rate of excretion, medicament combination and severity of the particular disease to which the therapy applies. Oral administration is preferred.

35 All temperatures hereinabove and hereinbelow are given in °C. In the following examples, "customary work-up" means: water is added, if necessary, the pH is brought to values of between 2 and 10, if necessary, depending



on the structure of the end product, the mixture is extracted with ethyl acetate or dichloromethane, the organic phase is separated off, dried over sodium sulfate and evaporated and the residue is purified by chromatography over silica gel and/or crystallization. Rf values are for silica gel; mobile phase: ethyl acetate/methanol 9:1.

Mass spectrometry (MS):

EI (electron impact ionization) M⁺
FAB (fast atom bombardment) (M+H)⁺

Example 1

A solution of 100 mg of 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-piperazin-1-ylmethyl-oxazolidin-2-one ("A") [obtainable by reaction of 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]-2-oxoxazolidin-5-ylmethyl methanesulphonate with 1-tert-butoxycarbonylpiperazine and sodium bicarbonate in acetonitrile; removal of the BOC group with HCl/dioxane and subsequent treatment with sodium hydroxide solution] and 110 mg of 2,4,6-trichlorobenzenesulphonyl chloride in 10 ml of dichloromethane is admixed with 400 mg of 4-dimethylaminopyridine on polystyrene and stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is filtered and the solvent is removed, giving 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]5-[4-(2,4,6-trichlorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one, FAB 586/588.

Similarly, reaction of "A"

with 4-biphenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(4-biphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;



with 2-phenylvinylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2-phenylvinylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;

5

with 2-nitrophenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2-nitrophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;

10

with 2,5-dimethoxyphenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2,5-dimethoxyphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;

15

with 2-naphthylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2-naphthylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

20

with 2-chloro-4-fluorophenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2-chloro-4-fluorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

25

with (2-acetamido-4-methylthiazol-5-yl)sulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-((2-acetamido-4-methylthiazol-5-yl)sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

30

with 2-cyanophenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2-cyanophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;

35

with 5-nitro-2-methylphenylsulfonyl chloride gives



3- [4- (5-methyl- [1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4- (5-nitro-2-methylphenylsulfonyl)piperazin-1-yl-
methyl]oxazolidin-2-one;

5 with benzylsulfonyl chloride gives

3- [4- (5-methyl- [1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
(4-benzylsulfonylpiperazin-1-ylmethyl)oxazolidin-2-one;

with decylsulfonyl chloride gives

10 3- [4- (5-methyl- [1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
(4-decylsulfonylpiperazin-1-ylmethyl)oxazolidin-2-one;

with 2-trifluoromethylphenylsulfonyl chloride gives

15 3- [4- (5-methyl- [1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4- (2-trifluoromethylphenylsulfonyl)piperazin-1-yl-
methyl]oxazolidin-2-one;

with 3-chloro-4-fluorophenylsulfonyl chloride gives

20 3- [4- (5-methyl- [1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4- (3-chloro-4-fluorophenylsulfonyl)piperazin-1-yl-
methyl]oxazolidin-2-one;

with 4-chloro-2,5-dimethylphenylsulfonyl chloride gives

25 3- [4- (5-methyl- [1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4- (4-chloro-2,5-dimethylphenylsulfonyl)piperazin-1-
ylmethyl]oxazolidin-2-one;

with 2-fluorophenylsulfonyl chloride gives

30 3- [4- (5-methyl- [1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4- (2-fluorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]
oxazolidin-2-one;

with 3,4-dibromophenylsulfonyl chloride gives

35 3- [4- (5-methyl- [1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4- (3,4-dibromophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-
oxazolidin-2-one;

with 3-chlorophenylsulfonyl chloride gives



3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(3-chlorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;

5 with 2,6-dichlorophenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2,6-dichlorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;

10 with 3,4-dichlorophenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(3,4-dichlorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;

15 with 3,5-dichlorophenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(3,5-dichlorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;

20 with 2-naphthylcarbonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2-naphthylcarbonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

25 with methylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-(4-methylsulfonylpiperazin-1-ylmethyl)oxazolidin-2-one;

with 2-methylsulfonylphenylsulfonyl chloride gives

30 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2-methylsulfonylphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

with 2-nitrobenzylsulfonyl chloride gives

35 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2-nitrobenzylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;



with (4-methoxycarbonyl-3-methoxythiophen-2-yl) sulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-((4-methoxycarbonyl-3-methoxythiophen-2-yl) sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

with 3-trifluoromethylphenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(3-trifluoromethylphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

with 4-trifluoromethoxyphenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(4-trifluoromethoxyphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

with (1S)-(camphor-10-yl)sulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(((1S)camphor-10-yl)sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

with (1R)-(camphor-10-yl)sulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(((1R)camphor-10-yl)sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

with (2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-yl) sulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-((2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-yl) sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

with 4-isopropylphenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

with 4-tert-butylphenylsulfonyl chloride gives



3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(4-tert-butylphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;

5 with 4-butylphenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(4-butylphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;

10 with 3,5-dinitro-4-methoxyphenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(3,5-dinitro-4-methoxyphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

15 with ethylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-(4-ethylsulfonylpiperazin-1-ylmethyl)oxazolidin-2-one;

with 4-nitrophenylsulfonyl chloride gives

20 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(4-nitrophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;

with 2-trifluoromethoxyphenylsulfonyl chloride gives

25 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2-trifluoromethoxyphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

with 2,4-dinitrophenylsulfonyl chloride gives

30 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2,4-dinitrophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;

with isopropylsulfonyl chloride gives

35 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-(4-isopropylsulfonylpiperazin-1-ylmethyl)oxazolidin-2-one;

with 4-ethylphenylsulfonyl chloride gives



3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(4-ethylphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;

5 with 4-bromo-2-trifluoromethoxyphenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(4-bromo-2-trifluoromethoxyphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

10

with 2,3,4-trifluorophenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2,3,4-trifluorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

15

with 3,4-difluorophenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(3,4-difluorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;

20

with 2,2,2-trifluoroethylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2,2,2-trifluoroethylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

25

with 3-nitro-4-methylphenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(3-nitro-4-methylphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

30

with 2-nitro-6-chlorophenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2-nitro-6-chlorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

35

with 2,5-dimethoxyphenylacetyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2,5-dimethoxyphenylacetyl)piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-one;



- with 3,4-dichlorobenzoyl chloride gives
3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4-(3,4-dichlorobenzoyl)piperazin-1-ylmethyl]-
5 oxazolidin-2-one;
- with 3-fluorobenzoyl chloride gives
3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4-(3-fluorobenzoyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-
10 one;
- with 4-trifluoromethoxybenzoyl chloride gives
3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4-(4-trifluoromethoxybenzoyl)piperazin-1-ylmethyl]-
15 oxazolidin-2-one;
- with 3-pyridylcarbonyl chloride gives
3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4-(3-pyridylcarbonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-
20 2-one;
- with 2-benzothienylcarbonyl chloride gives
3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4-(2-benzothienylcarbonyl)piperazin-1-ylmethyl]-
25 oxazolidin-2-one;
- with 4-chlorophenylacetyl chloride gives
3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4-(4-chlorophenylacetyl)piperazin-1-ylmethyl]-
30 oxazolidin-2-one;
- with 1-naphthylcarbonyl chloride gives
3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4-(1-naphthylcarbonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-
35 2-one;
- with (1,3-benzodioxol-5-yl)carbonyl chloride gives



3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-((1,3-benzodioxol-5-yl)carbonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

5 with 3-nitrobenzoyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(3-nitrobenzoyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

10 with 4-biphenylcarbonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(4-biphenylcarbonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

with cyclopentylcarbonyl chloride gives

15 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(cyclopentylcarbonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

20 with [5-chloro-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]sulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-[5-chloro-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]sulfonyl]piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

25 with 4-chlorophenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(4-chlorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

30 with 5,7,7-trimethyl-2-(1,3,3-trimethylbutyl)octylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-[5,7,7-trimethyl-2-(1,3,3-trimethylbutyl)octylsulfonyl]piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one;

35

with 2-butoxy-5-(1,1-dimethylpropyl)phenylsulfonyl chloride gives . . .



3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
{4-[2-butoxy-5-(1,1-dimethylpropyl)phenylsulfonyl]-
piperazin-1-ylmethyl}oxazolidin-2-one;

5 with 2-butoxy-5-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenyl-
sulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
{4-[2-butoxy-5-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenyl-
sulfonyl]piperazin-1-ylmethyl}oxazolidin-2-one;

10

with 2-nitro-4-trifluoromethylphenylsulfonyl chloride
gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
{4-(2-nitro-4-trifluoromethylphenylsulfonyl)piperazin-
1-ylmethyl}oxazolidin-2-one;

15

with 4-bromo-2-ethylphenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
{4-(4-bromo-2-ethylphenylsulfonyl)piperazin-1-yl-
methyl}oxazolidin-2-one;

20

with 4-trifluoromethylphenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
{4-(4-trifluoromethylphenylsulfonyl)piperazin-1-yl-
methyl}oxazolidin-2-one;

25

with 4-trifluoromethylphenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
{4-(4-trifluoromethylphenylsulfonyl)piperazin-1-yl-
methyl}oxazolidin-2-one;

30

with 3,4-difluorophenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
{4-(3,4-difluorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl}-
oxazolidin-2-one;

35

with 1-naphthylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
{4-(1-naphthylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl}oxazolidin-
2-one;



with 4-methoxyphenylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4-(4-methoxyphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-
5 oxazolidin-2-one;

with 4-tolylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4-(4-tolylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-
10 one;

with 4-propylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4-(4-propylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-
15 one;

with 6-chloro-2-naphthylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4-(6-chloro-2-naphthylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-
20 oxazolidin-2-one;

with 2-(naphth-1-yl)ethylsulfonyl chloride gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
{4-[2-(naphth-1-yl)ethylsulfonyl]piperazin-1-
ylmethyl}oxazolidin-2-one;

with isobutyl chloroformate gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-
[4-isobutyloxycarbonyl]piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-
2-one.

30 Example 2

A solution of 100 mg of 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-
oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2,4,6-trichlorophenyl-
35 sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one in 15 ml
of methanol is admixed with 100 mg of Raney nickel and
a drop of acetic acid and hydrogenated at room
temperature for 8 hours. The catalyst is filtered off
and the solvent is removed. This gives 4-{2-oxo-5-[4-



(2,4,6-trichlorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium acetate, FAB 546/548.

5 Similarly, the benzamidinium derivatives below are obtained from the compounds obtained in Example 1 by hydrogenation

10 4-{2-oxo-5-[4-(4-biphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium trifluoroacetate, FAB 520;

15 4-{2-oxo-5-[4-(2-phenylethylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium trifluoroacetate, FAB 472;

20 4-{2-oxo-5-[4-(2-aminophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium trifluoroacetate, FAB 459;

4-{2-oxo-5-[4-(2,5-dimethoxyphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium trifluoroacetate, FAB 504;

25 4-{2-oxo-5-[4-(2-naphthylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium trifluoroacetate, FAB 494;

30 4-{2-oxo-5-[4-(2-chloro-4-fluorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium trifluoroacetate, FAB 496;

35 4-{2-oxo-5-[4-((2-acetamido-4-methylthiazol-5-yl)sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium trifluoroacetate, FAB 522;

4-{2-oxo-5-[4-(2-cyanophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium trifluoroacetate, FAB 469;



- 4-{2-oxo-5-[4-(5-amino-2-methylphenylsulfonyl)-
piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamide,
trifluoroacetate, FAB 473;
- 5
- 4-{2-oxo-5-(4-benzylsulfonylpiperazin-1-
ylmethyl)oxazolidin-3-yl}benzamide, trifluoroacetate,
FAB 458;
- 10
- 4-{2-oxo-5-(4-decylsulfonylpiperazin-1-
ylmethyl)oxazolidin-3-yl}benzamide, trifluoroacetate,
FAB 508;
- 15
- 4-{2-oxo-5-[4-(2-trifluoromethylphenylsulfonyl)-
piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamide,
trifluoroacetate, FAB 512;
- 20
- 4-{2-oxo-5-[4-(3-chloro-4-fluorophenylsulfonyl)-
piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamide,
trifluoroacetate, FAB 496;
- 25
- 4-{2-oxo-5-[4-(4-chloro-2,5-dimethylphenyl-
sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}-
benzamide, trifluoroacetate, FAB 506;
- 30
- 4-{2-oxo-5-[4-(3,4-dibromophenylsulfonyl)-
piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamide,
trifluoroacetate, FAB 600/602/604;
- 35
- 4-{2-oxo-5-[4-(3-chlorophenylsulfonyl)piperazin-1-
ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamide, trifluoroacetate,
FAB 478;
- 4-{2-oxo-5-[4-(2,6-dichlorophenylsulfonyl)-
piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamide,
trifluoroacetate, FAB 512;



4-{2-oxo-5-[4-(3,4-dichlorophenylsulfonyl)-
piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine,
trifluoroacetate, FAB 512;

5 4-{2-oxo-5-[4-(3,5-dichlorophenylsulfonyl)-
piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine,
acetate, FAB 512;

10 4-{2-oxo-5-[4-(2-naphthylcarbonyl)piperazin-1-
ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 458;

4-{2-oxo-5-[4-(methylsulfonylpiperazin-1-
ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 382;

15 4-{2-oxo-5-[4-(2-methylsulfonylphenylsulfonyl)-
piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine,
acetate, FAB 522;

20 4-{2-oxo-5-[4-(2-aminobenzylsulfonyl)piperazin-1-
ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 473;

25 4-{2-oxo-5-[4-((4-methoxycarbonyl-3-methoxythio-
phen-2-yl)sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-
yl}benzamidine, acetate, FAB 538;

4-{2-oxo-5-[4-(3-trifluoromethylphenylsulfonyl)-
piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine,
acetate, FAB 512;

30 4-{2-oxo-5-[4-(4-trifluoromethoxyphenylsulfonyl)-
piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine,
acetate, FAB 528;

35 4-{2-oxo-5-[4-((1S)-camphor-10-yl)sulfonyl]-
piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine,
acetate, FAB 518;



4-{2-oxo-5-[4-((1R)-camphor-10-yl)sulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl}oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 518;

5 4-{2-oxo-5-[4-(2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-yl)sulfonyl]piperazin-1-ylmethyl}oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 570;

10 4-{2-oxo-5-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl}oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 486;

15 4-{2-oxo-5-[4-(4-tert-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl}oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate;

4-{2-oxo-5-[4-(4-butylphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl}oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 500;

20 4-{2-oxo-5-[4-(3,5-diamino-4-methoxyphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl}oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 504;

25 4-{2-oxo-5-(4-ethylsulfonylpiperazin-1-ylmethyl}oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 396;

4-{2-oxo-5-[4-(4-nitrophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl}oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 459;

30 4-{2-oxo-5-[4-(2-trifluoromethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl}oxazolidin-3-yl}benzamidine, trifluoroacetate, FAB 528;

35 4-{2-oxo-5-[4-(2,4-diaminophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl}oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 474;

4-{2-oxo-5-(4-isopropylsulfonylpiperazin-1-ylmethyl}oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 410;



- 4-{2-oxo-5-[4-(4-ethylphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium trifluoroacetate, FAB 472;
- 5
- 4-{2-oxo-5-[4-(4-bromo-2-trifluoromethoxyphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium acetate, FAB 606/608;
- 10
- 4-{2-oxo-5-[4-(2,3,4-trifluorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium acetate, FAB 498;
- 15
- 4-{2-oxo-5-[4-(3,4-difluorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium acetate, FAB 480;
- 20
- 4-{2-oxo-5-[4-(2,2,2-trifluoroethylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium trifluoroacetate, FAB 450;
- 25
- 4-{2-oxo-5-[4-(3-amino-4-methylphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium trifluoroacetate, FAB 473;
- 30
- 4-{2-oxo-5-[4-(2-amino-6-chlorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium trifluoroacetate, FAB 585;
- 35
- 4-{2-oxo-5-[4-(2,5-dimethoxyphenylacetyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium acetate, FAB 482;
- 4-{2-oxo-5-[4-(3,4-dichlorobenzoyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidinium acetate, FAB 476;



4-{2-oxo-5-[4-(3-fluorobenzoyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 426;

5 4-{2-oxo-5-[4-(4-trifluoromethoxybenzoyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 492;

10 4-{2-oxo-5-[4-(3-pyridylcarbonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 409;

4-{2-oxo-5-[4-(2-benzothienylcarbonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 463;

15 4-{2-oxo-5-[4-(4-chlorophenylacetyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 456;

4-{2-oxo-5-[4-(1-naphthylcarbonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 458;

20 4-{2-oxo-5-[4-((1,3-benzodioxol-5-yl)carbonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 452;

25 4-{2-oxo-5-[4-(3-aminobenzoyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 423;

4-{2-oxo-5-[4-(4-biphenylcarbonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 484;

30 4-{2-oxo-5-[4-(cyclopentylcarbonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 400;

35 4-{2-oxo-5-[4-[5-chloro-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]sulfonyl]piperazin-1-ylmethyl}oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 558;

4-{2-oxo-5-[4-(4-chlorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, trifluoroacetate, FAB 478;



4-{2-oxo-5-[4-[5,7,7-trimethyl-2-(1,3,3-trimethylbutyl)octylsulfonyl]piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, trifluoroacetate, FAB 620;

5

4-{2-oxo-5-[4-[2-butoxy-5-(1,1-dimethylpropyl)phenylsulfonyl]piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, trifluoroacetate, FAB 586;

10

4-{2-oxo-5-[4-[2-butoxy-5-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenylsulfonyl]piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, trifluoroacetate, FAB 628;

15

4-{2-oxo-5-[4-(2-amino-4-trifluoromethylphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, trifluoroacetate;

20

4-{2-oxo-5-[4-(4-bromo-2-ethylphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, trifluoroacetate, FAB 550/552;

25

4-{2-oxo-5-[4-(4-trifluoromethylphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 512;

30

4-{2-oxo-5-[4-(6-chloro-2-naphthylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 528;

4-{2-oxo-5-[4-(isobutyloxycarbonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamidine, acetate, FAB 404.

35

Similarly, reaction of 3-[3-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-piperazin-1-ylmethyloxazolidin-2-one with 6-chloro-2-naphthylsulfonyl chloride and subsequent hydrogenation gives the compound



3-{2-oxo-5-[4-(6-chloro-2-naphthylsulfonyl)-
piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamide, m.p.
118°C.

5 Similarly, reaction of 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxa-
diazol-3-yl)phenyl]-5-piperazin-1-ylmethyloxazolidin-2-
one with 6-methoxy-2-naphthylsulfonyl chloride and
subsequent hydrogenation gives the compound

10 4-{2-oxo-5-[4-(6-methoxy-2-naphthylsulfonyl)-
piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-3-yl}benzamide.

Similarly, reaction of 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxa-
diazol-3-yl)phenyl]-5-piperazin-1-ylmethyloxazolidin-2-
15 one with 2-fluorobenzyl chloride and subsequent
hydrogenation gives the compound

4-{2-oxo-5-[4-(2-fluorobenzyl)piperazin-1-yl-
methyl]oxazolidin-3-yl}benzamide.

20

Example 3

A solution of 100 mg of 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-
oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(2,4,6-trichlorophenyl-
25 sulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one in 8 ml
of methanol is admixed with 3 ml of 1N aqueous sodium
hydroxide solution and stirred at 60° for 48 hours.
This gives, after customary work-up, 3-[4-(5-methyl-
[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenylamino]-1-[4-(2,6-dichloro-
30 4-methoxyphenylsulfonyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol, FAB
556/558.

Similarly,

35 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-
(3,4-difluorophenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-
oxazolidin-2-one gives



3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl-
amino]-1-[4-(3-fluoro-4-methoxyphenylsulfonyl)-
piperazin-1-yl]propan-2-ol;

5 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(1-
naphthylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-one
gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl-
amino]-1-[4-(1-naphthylsulfonyl)piperazin-1-yl]propan-
10 2-ol;

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(4-
trifluoromethylphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-
oxazolidin-2-one gives

15 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl-
amino]-1-[4-(4-trifluoromethylphenylsulfonyl)piperazin-
1-yl]propan-2-ol;

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(4-
20 biphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]oxazolidin-2-
one gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl-
amino]-1-[4-(4-biphenylsulfonyl)piperazin-1-
yl]propan-2-ol;

25 3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(3-
trifluoromethylphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-
oxazolidin-2-one gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl-
30 amino]-1-[4-(3-trifluoromethylphenylsulfonyl)piperazin-
1-yl]propan-2-ol;

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl]-5-[4-(4-
35 trifluoromethoxyphenylsulfonyl)piperazin-1-ylmethyl]-
oxazolidin-2-one gives

3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenylamino]-
1-[4-(4-trifluoromethoxyphenylsulfonyl)piperazin-1-
yl]propan-2-ol;

