



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 09 504 T2 2007.05.16**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 565 186 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 09 504.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB03/05355**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 772 516.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/045616**

(86) PCT-Anmeldetag: **19.11.2003**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **03.06.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.08.2005**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **02.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.05.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/496 (2006.01)**

**A61K 31/422 (2006.01)**

**A61K 31/5355 (2006.01)**

**C07D 263/20 (2006.01)**

**C07D 413/10 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**428025 P 21.11.2002 US**

**445530 P 06.02.2003 US**

(73) Patentinhaber:

**Pharmacia & Upjohn Co. LLC, Kalamazoo, Mich.,  
US**

(74) Vertreter:

**Henkel, Feiler & Hänzel, 80333 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR**

(72) Erfinder:

**HARRIS, R., Christina, Kalamazoo, MI 49004, US;  
HESTER, Boling, Jackson, Galesburg, MI 49053,  
US**

(54) Bezeichnung: **N-(4-(PIPERAZIN-1-YL)-PHENYL-2-OXAZOLIDINON-5-CARBOSÄUREAMID-DERIVATE UND VER-  
WANDTE VERBINDUNGEN ALS ANTIBAKTERIELLE MITTEL**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue N-Aryl-2-oxazolidinon-5-carboxamide, Derivate derselben und deren Herstellungsverfahren. Diese Verbindungen weisen starke antibakterielle Aktivität auf.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0002]** Die Oxazolidinon-antibakteriellen-Mittel sind eine neue synthetische Klasse antimikrobieller Mittel mit starker Aktivität gegenüber einer Zahl humaner und veterinärmedizinischer Pathogene, die grampositive aerobe Bakterien, wie mehrfachresistente Staphylokokken und Streptokokken, anaerobe Organismen, wie Bacteroides- und Clostridiaarten, und säurefeste Organismen, wie Mycobacterium tuberculosis und Mycobacterium avium, umfassen.

**[0003]** Die folgenden Dokumente offenbaren strukturverwandte Antibiotika:

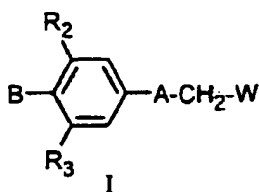
- D1: EP-A-1 130 016 (HOKURIKU PHARM CO (JP)) 5. September 2001 (2001-09-05)  
 D2: WO 01 58885 A (PHARMACIA & UPJOHN CO (US)) 16. August 2001 (2001-08-16)  
 D3: WO 95 14684 A (PHARMACIA & UPJOHN CO (US)) 16. Juni 1995 (1995-06-01)  
 D4: WO 01 44212 A (PHARMACIA & UPJOHN (US)) 21. Juni 2001 (2001-06-21)  
 D5: WO 97 10223 A (PHARMACIA & UPJOHN CO (US)) 20. März 1997 (1997-03-20)

**[0004]** Berichte von *S. aureus*, der Resistenz gegenüber Linezolid entwickelte:

1. Peeters et al., Clinical characteristics of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* infections, *Am J Med Sci.* 2005 Aug; 330 (2): 102–4
2. Rodriguez et al., In vitro activity of linezolid against *Staphylococcus aureus*: a population study, *Chemotherapy.* 2005 Mai; 51 (2–3): 86–8. Epub 2005 Mai 9
3. Munckhof et al., Resistance development in communityacquired strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an in vitro study, *Int J Antimicrob Agents.* 2004 Dez; 24 (6): 605–8
4. Meka et al., Reversion to susceptibility in a linezolid-resistant clinical isolate of *Staphylococcus aureus*, *J Antimicrob Chemother.* 2004 Okt; 54 (4): 818–20. Epub 2004 Sep 3
5. Meka et al., Linezolid resistance in sequential *Staphylococcus aureus* isolates associated with a T2500A mutation in the 23S rRNA gene and loss of a single copy of rRNA, *J Infect Dis.* 2004 Jul 15; 190 (2): 311–7. Epub 2004 Jun 9

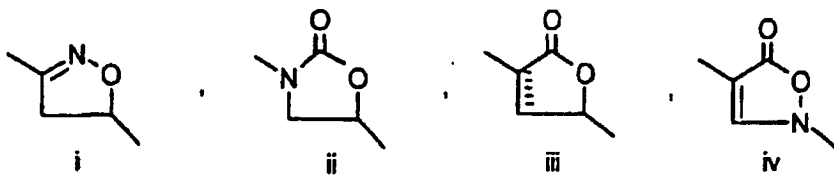
**ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

**[0005]** In einem Aspekt sind Gegenstand der Erfindung Verbindungen der Formel I

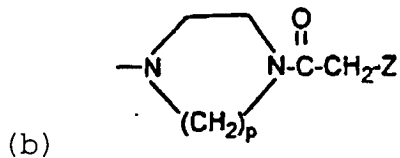
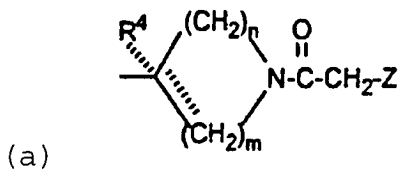


oder pharmazeutisch akzeptable Salze derselben, worin:

A für die Struktur i, ii, iii oder iv steht;



B



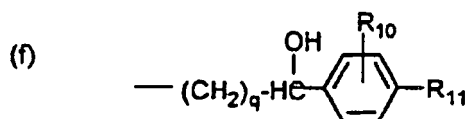
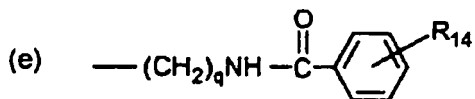
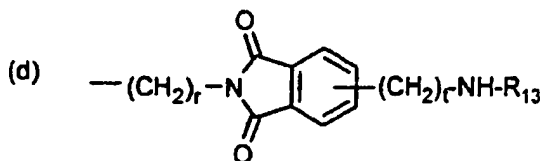
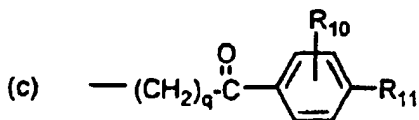
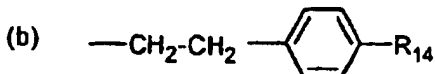
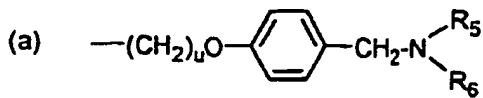
ist;

W für -N(H)C(X)-R<sub>1</sub>HET oder -Y-HET, wobei Het oder -Y-HET optional mit =S oder =O substituiert ist, steht, mit der Maßgabe, dass, wenn A für die Struktur iv steht, W nicht -Y-HET oder Het ist;

X für O oder S steht;

Y für NH, O oder S steht;

Z für



steht;

R<sub>1</sub> für

a) H,

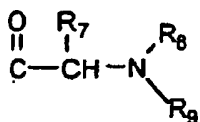
b) NH<sub>2</sub>,

c) NH-C<sub>1-4</sub>-Alkyl,

d) C<sub>1-4</sub>-Alkyl,

- e) C<sub>2-4</sub>-Alkenyl,  
 f) O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl,  
 i) S-C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder  
 j) (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl steht, wobei Alkyl oder Cycloalkyl bei jedem Vorkommen in R<sub>1</sub> optional mit einem, zwei oder drei Halogenen (F oder Cl) substituiert ist;

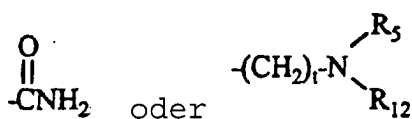
jedes R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen (F oder Cl), Methyl oder Ethyl steht;  
 R<sub>4</sub> für H, CH<sub>3</sub> oder F steht;  
 R<sub>5</sub> für H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht;  
 R<sub>6</sub> für H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder



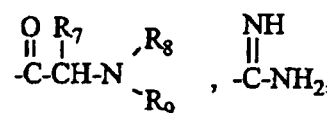
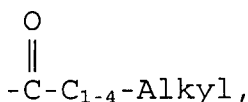
steht; oder R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> zusammen einen optional substituierten gesättigten Heterocyclus bilden;  
 R<sub>7</sub> für H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl, das optional mit -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, Phenyl, das optional mit -OH substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht;  
 R<sub>8</sub> für H oder CH<sub>3</sub> steht;  
 R<sub>9</sub> für H, CH<sub>3</sub>, -C(O)-CH(R<sub>7</sub>)-NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>,



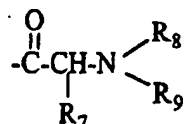
steht;  
 R<sub>10</sub> oder R<sub>11</sub> für Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -NH-S(O)<sub>w</sub>C<sub>1-4</sub>-Alkyl,



steht;  
 R<sub>12</sub> für H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-Alkyl,

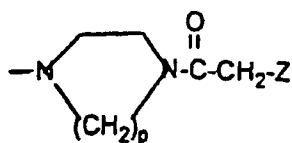


steht;  
 oder R<sub>5</sub> und R<sub>12</sub> zusammen einen gesättigten Heterocyclus bilden;  
 R<sub>13</sub> für H oder



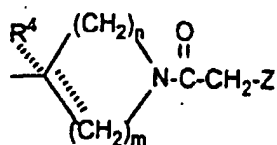
steht;  
 R<sub>14</sub> für -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>NHR<sub>13</sub>, -OH, -O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht;  
 m für 0, 1, 2, 3, 4 steht;  
 n für 0, 1, 2, 3, 4 mit der Maßgabe, dass m + n 2, 3, 4 oder 5 ist, steht;  
 p 2, 3 ist;  
 q 1, 2 ist;  
 r, s und t unabhängig voneinander 0, 1 sind;  
 o und w unabhängig voneinander 0, 1, 2 sind; und  
 mit der Maßgabe, dass W nicht für Het oder -Y-HET steht, wenn Z a, b oder d ist, und ferner mit der Maßgabe, dass Z nicht B ist, wenn A die Formel iii ist.

**[0006]** Ausführungsformen der Erfindung können eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufweisen.  $R_{10}$  ist  $CF_3$ .  $R_{11}$  ist  $CF_3$ . Ein Heterocyclus ist Piperidino, Pyrrolidino, Morpholino, Thiomorpholino oder 4-Methyl-1-piperazinyll. Het steht für ein Triazol oder Tetrazol. B ist



(b)

p ist 2. B ist



(a)

n und m sind beide 2. n und m sind beide 1.  $R_4$  ist  $-CH_3$ . Z ist (a).  $R_5$  und  $R_6$  sind  $C_{1-4}$ -Alkyl.  $R_5$  und  $R_6$  bilden zusammen einen optional substituierten gesättigten Heterocyclus.  $R_5$  und  $R_6$  bilden ein optional substituiertes Morpholinyl und Piperazinyl.  $R_5$  und  $R_6$  bilden ein Morpholinyl und Piperazinyl, das jeweils mit  $C_{1-4}$ -Alkyl substituiert ist.  $u = 0$ . Z ist (c).  $R_{10}$  ist H.  $R_{11}$  ist  $-C(O)-NH_2$ ,  $-NHS(O)_u-C_{1-4}$ -Alkyl,  $-(CH_2)_t-NR_5R_{12}$ ,  $R_{11}$  ist  $-CH_2N(C_{1-4}-Alkyl)_2$ ,  $-CH_2$ -gesättigter-Heterocyclus,  $-CH_2-NH-C_{1-4}$ -Alkyl,  $-CH_2-N(C_{1-4}-Alkyl)-C(O)-CHR_7-NR_8R_9$ ,  $-CH_2-NH-C(O)-C_{1-4}$ -Alkyl,  $-CH_2-NH-SO_2-(C_{1-4}-Alkyl)$ ,  $-CH_2-NH_2$  oder  $-NH-C(O)-CHR_7-NR_8R_9$ .  $R_{10}$  ist ortho zu  $R_{11}$ . q ist 1. Z ist (b).  $R_{14}$  ist  $-OC_{1-4}$ -Alkyl,  $-OH$  oder  $-NH-C(O)-CH(R_7)-NR_8R_9$ .

**[0007]** In einem weiteren Aspekt ist Gegenstand der Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von mikrobiellen Infektionen bei Säugern durch Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I an einen Säuger. Die Verbindung kann dem Säuger oral, parenteral, transdermal oder topisch verabreicht werden. Die Verbindung kann Teil einer pharmazeutischen Zusammensetzung sein. Die Verbindung kann in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht/Tag, beispielsweise etwa 1 bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht/Tag, verabreicht werden.

**[0008]** In einem weiteren Aspekt ist Gegenstand der Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst.

**[0009]** Spezielle Verbindungen der Erfindung umfassen:

N-[(5S)-3-[4-[4-[(Diethylamino)methyl]phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanthioamid,

N-[(5S)-3-[4-[4-[(Diethylamino)methyl]phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]cyclopropancarbothioamid,

N-[(5S)-3-[4-[4-[(Diethylamino)methyl]phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid,

N-[(5S)-3-[4-[4-[(Dimethylamino)methyl]phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanthioamid,

N-[(5S)-3-[4-[4-[(Dimethylamino)methyl]phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]cyclopropancarbothioamid,

N-[(5S)-3-[4-[4-[(Dimethylamino)methyl]phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid,

N-[(5S)-3-[4-Fluor-4-(4-[(Morpholin-4-ylmethyl]phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanthioamid,

N-[(5S)-3-[4-Fluor-4-(4-[(Morpholin-4-ylmethyl]phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]cyclopropancarbothioamid,

N-[(5S)-3-[4-Fluor-4-(4-[(Morpholin-4-ylmethyl]phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid,

N-[(5S)-3-[3-Fluor-4-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanthioamid,

N-[(5S)-3-[3-Fluor-4-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]cyclopropancarbothioamid,

N-[(5S)-3-[3-Fluor-4-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid,

N-[(5S)-3-[4-[4-(4-[(Dimethylamino)methyl]phenyl]-4-oxobutanoyl)-1-piperazinyl]-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-

oxazolidin-5-yl)methyl]propanthioamid,  
N-[(5S)-3-[4-[4-(4-[4-[(Dimethylamino)methyl]phenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]cyclopropancarbothioamid,  
N-[(5S)-3-[4-[4-(4-[4-[(Dimethylamino)methyl]phenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid,  
N-[(5S)-3-[3-Fluor-4-(4-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]-4-oxobutanoyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanthioamid,  
N-[(5S)-3-[3-Fluor-4-(4-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]-4-oxobutanoyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid,  
N-[(5S)-3-[3-Fluor-4-(4-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]-4-oxobutanoyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]cyclopropancarbothioamid,  
N-[(5S)-3-[3-Fluor-4-[4-(4-[4-[(methylamino)methyl]phenyl)-4-oxobutanoyl]piperazin-1-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid,  
N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(4-[(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)-N<sup>1</sup>-methylglycinamid,  
N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(4-[(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-trimethylglycinamid,  
N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(4-[(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimethylglycinamid,  
N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-[2-Fluor-4-[(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl]piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimethylglycinamid,  
(S)-N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(2-Fluor-4-[(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl]piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)alaninamid,  
(S)-N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(4-[(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-2-oxobutanoyl]benzyl)alaninamid,  
N<sup>1</sup>-(4-[4-(4-[2-Fluor-4-[(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl]piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)glycinamid,  
(S)-Alanyl-(S)-N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(2-fluor-4-[(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl]piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)alaninamid,  
(S)-Alanyl-(S)-N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(4-[(5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)alaninamid,  
N-(4-[4-[4-(4-[(5S)-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl]benzyl)acetamid,  
N-(4-[4-[4-(2-Fluor-4-[(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl]benzyl)acetamid,  
N-[(5S)-3-(3-Fluor-4-[4-[4-(4-[(methylsulfonyl)amino]methyl]phenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid,  
N-[(5S)-3-(3-Fluor-4-[4-[4-(4-[(methylsulfonyl)amino]methyl]phenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanthioamid,  
N-[(5S)-3-[4-(4-[4-(4-(Aminomethyl)phenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanthioamid,  
N-[(5S)-3-[4-(4-[4-(4-(Aminomethyl)phenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid,  
N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(4-[(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)glycinamid,  
2-[3-Methyl-3-(4-[(5S)-2-oxo-[(propionylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)azetidin-1-yl]-4-oxoethyl-4-(aminomethyl)benzamid,  
N-[(5S)-3-(4-[1-[4-(4-Aminophenyl)-4-oxobutanoyl]-3-methylazetidin-3-yl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanamid,  
N-[(5S)-3-[4-(1-[4-(4-(Glycylamino)phenyl)-4-oxobutanoyl]-3-methylazetidin-3-yl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanamid,  
N-[(5S)-3-(4-[1-[4-(4-Aminophenyl)-4-oxobutanoyl]-3-methylazetidin-3-yl]-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid,  
N~1~-(4-[4-[3-(4-[(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl)-3-methylazetidin-1-yl]-4-oxobutanoyl]phenyl)glycinamid,  
2-[3-(4-[(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl)-2-methylazetidin-1-yl]-2-oxoethyl-4-(aminomethyl)benzamid,  
N-[(5S)-3-(3-Fluor-4-[4-[4-(4-methoxyphenyl)butanoyl]piperazin-1-yl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid,  
N-[(5S)-3-(3-Fluor-4-[4-[4-(4-hydroxyphenyl)butanoyl]piperazin-1-yl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]me-

thyl}acetamid,  
 2,2-Difluor-N-[[[(5S)-3-(3-fluor-4-{4-[4-(4-methoxyphenyl)butanoyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]ethanthioamid,  
 N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(4-Bromphenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(4-Bromphenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]ethanthioamid,  
 N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(4-Cyanophenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 4-{4-[4-(4-{(5S)-[(5-Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}benzamid,  
 4-{4-[4-(4-{(5S)-5-[(Ethanthiolylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}benzamid,  
 N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(4-Chlorphenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(4-Chlorphenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]ethanthioamid,  
 N-[[[(5S)-3-(3-Fluor-4-[4-(4-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanthioamid,  
 N-[[[(5S)-3-(3-Fluor-4-[4-(4-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 N-(4-{4-[4-{2-Fluor-4-{(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}phenyl)acetamid,  
 2-Amino-N-(4-{4-[4-{2-fluor-4-{(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}phenyl)acetamid,  
 N-(4-{4-[4-{4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}phenyl)-2-aminoacetamid,  
 N-(4-{4-[4-{4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}phenyl)-(2S)-2-aminopropanamid,  
 N-1-(4-{4-[4-{4-{(5S)-5-[(Ethanthiolylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl}phenyl)-(S)-alaninamid,  
 N<sup>1</sup>-[4-(5-[4-[4-[(5S)-5-[[[(2,2-Difluorethanthioly)amino]methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-5-oxopentanoyl)phenyl]glycinamid,  
 N<sup>1</sup>-(4-[5-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-5-oxopentanoyl]phenyl)glycinamid,  
 N-(4-{4-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutyl}phenyl)-2-aminoacetamid,  
 2-Amino-N-(4-{4-[4-(2-fluor-{(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutyl}phenyl)acetamid,  
 (S)-2-Amino-N-(4-{4-[4-(2-fluor-{(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutyl}phenyl)propanamid,  
 N-(4-{4-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-4-oxobutyl}phenyl)-2-(dimethylamino)acetamid,  
 N-(4-{4-[4-(4-{(5S)-5-[(Ethanthiolylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-4-oxobutyl}phenyl)-2-(dimethylamino)acetamid,  
 N<sup>1</sup>-(3-[4-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-1-hydroxy-4-oxobutyl}phenyl)glycinamid,  
 N<sup>1</sup>-(3-[4-[4-[4-[(5S)-5-[[[(2,2-Difluorethanthioly)amino]methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]phenyl]glycinamid,  
 N-[[[(5S)-3-(3-Fluor-4-{4-[4-(3-nitrophenyl)-4-oxobutanoyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 N<sup>1</sup>-(3-[4-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]phenyl)glycinamid,  
 N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(2-Aminophenyl)-4-oxobutanoyl]piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(5-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)acetyl]piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 N<sup>1</sup>-(2-[2-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)glycinamid,  
 N<sup>1</sup>-(2-[3-[4-[4-(5S)-5-[[[(2,2-Difluorethanthioly)amino]methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]phenyl)glycinamid,

in-1-yl}-3-oxopropyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)glycinamid.

**[0010]** Verbindungen der Formel I weisen antibakterielle Aktivität gegenüber einer Zahl von humanen und veterinärmedizinischen Pathogenen auf, die grampositive aerobe Bakterien, wie mehrfachresistente Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken, gramnegative Organismen, wie *H. influenzae* und *M. catarrhalis*, anaerobe Organismen, wie *Bacteroides* spp. und *Clostridia* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* und *M. spp.*, und Organismen wie *Mycoplasma* spp. umfassen. Zur Verwendung als antibakterielle Mittel können die Verbindungen dieser Erfindung oral oder parenteral in einem Dosierungsbereich von etwa 0,1–100 mg/kg oder vorzugsweise etwa 1,0–50 mg/kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden. Vorteilhafterweise zeigen die Verbindungen der Erfindung antibakterielle Aktivität gegenüber gegen *S. aureus* resistenten Organismen.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0011]** Die folgenden Definitionen werden, falls nicht anders beschrieben, verwendet.

**[0012]** Der Kohlenstoffatomgehalt verschiedener kohlenwasserstoffhaltiger Einheiten wird durch ein Präfix angegeben, das die minimale und maximale Zahl von Kohlenstoffatomen in der Einheit bezeichnet, d.h. das Präfix C<sub>i-j</sub> gibt eine Einheit mit der ganzen Zahl "i" bis einschließlich der ganzen Zahl "j" Kohlenstoffatomen an. Beispielsweise bezeichnet daher C<sub>1-7</sub>-Alkyl ein Alkyl mit einem bis einschließlich sieben Kohlenstoffatomen.

**[0013]** Der Ausdruck "Halogen" bezeichnet ein Halogenatom, das aus Cl, Br, I und F ausgewählt ist.

**[0014]** Der Ausdruck "Alkyl" bezeichnet sowohl geradkettige als auch verzweigt-kettige Einheiten. Falls nicht speziell anders angegeben, umfassen Alkyleinheiten zwischen 1 und 6 Kohlenstoffatomen.

**[0015]** Der Ausdruck "Alkenyl" bezeichnet sowohl geradkettige als auch verzweigt-kettige Einheiten, die mindestens ein -C=C-enthalten. Falls nicht speziell anders angegeben, umfassen Alkenyleinheiten zwischen 1 und 6 Kohlenstoffatomen.

**[0016]** Der Ausdruck "Alkoxy" bezeichnet -O-Alkylgruppen.

**[0017]** Der Ausdruck "Cycloalkyl" bezeichnet eine Cycloalkyleinheit. Falls nicht speziell anders angegeben, umfassen Cycloalkyleinheiten zwischen 3 und 7 Kohlenstoffatomen.

**[0018]** Der Ausdruck "Amino" bezeichnet -NH<sub>2</sub>.

**[0019]** Der Ausdruck "Aryl" bezeichnet Phenyl und Naphthyl.

**[0020]** Der Ausdruck "Het" bezeichnet mono- oder bicyclische Ringsysteme, die mindestens ein Heteroatom, das aus O, S und N ausgewählt ist, enthalten. Jeder monocyclische Ring kann aromatisch, gesättigt oder partiell gesättigt sein. Ein bicyclisches Ringsystem kann einen monocyclischen Ring, der mindestens ein Heteroatom enthält, mit einer Cycloalkyl- oder Arylgruppe kondensiert umfassen. Ein bicyclisches Ringsystem kann auch einen monocyclischen Ring, der mindestens ein Heteroatom enthält, mit einem weiteren monocyclischen Ringsystem Het kondensiert umfassen.

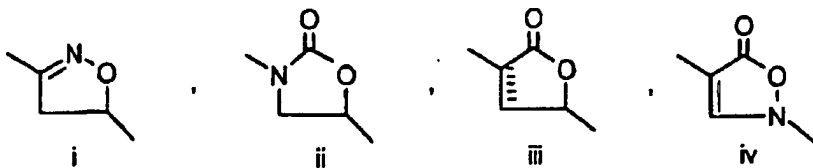
**[0021]** Beispiele für "Het" umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, Pyridin, Thiophen, Furan, Pyrazolin, Pyrimidin, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidinyl, 4-Pyrimidinyl, 5-Pyrimidinyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 3-Pyrazinyl, 4-Oxo-2-imidazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 4-Oxo-2-oxazolyl, 5-Oxazolyl, 1,2,3-Oxathiazol, 1,2,3-Oxadiazol, 1,2,4-Oxadiazol, 1,2,5-Oxadiazol, 1,3,4-Oxadiazol, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 3-Isouthiazol, 4-Isouthiazol, 5-Isouthiazol, 2-Furanyl, 2-Furanyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 3-Isopyrrolyl, 4-Isopyrrolyl, 5-Isopyrrolyl, 1,2,3-Oxathiazol-1-oxid, 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-Isouthiazolyl, 4-Isouthiazolyl, 5-Isouthiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 4-Oxo-2-thiazolinyl, 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, Thiazoldion, 1,2,3,4-Thiatriazol, 1,2,4-Dithiazolon, Phthalimid, Chinolinyl, Morpholinyl, Benzoxazolyl, Diazinyl, Triazinyl, Chinolinyl, Chinoxalinyll, Naphthyridinyl, Azetidinyll, Pyrrolidinyl, Hydantoinyl, Oxathiolanyl, Dioxolanyl, Imidazolidinyl und Azabicyclo[2.2.1]heptyl.

**[0022]** Der Ausdruck "Heterocycclus" bezeichnet ein vollständig gesättigtes Het, wofür Beispiele, ohne hierauf

beschränkt zu sein, Morpholinyl, Thiomorpholinyl und Tetrahydropyranyl umfassen.

[0023] Spezielle R<sub>3</sub>- und R<sub>4</sub>-Substituenten umfassen H, F, Cl, Br, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>.

[0024] Spezielle Strukturen von A umfassen



Säuger bezeichnet Menschen oder tierische Lebewesen.

[0025] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden allgemein nach dem IUPAC- oder CAS-Nomenklatorsystem benannt.

[0026] Abkürzungen, die dem Fachmann üblicher Erfahrung geläufig sind, können verwendet werden (beispielsweise "Ph" für Phenyl, "Me" für Methyl, "Et" für Ethyl, "O" für ein Sauerstoffatom, "S" für ein Schwefelatom, "N" für ein Stickstoffatom, "h" für Stunde oder Stunden und "rt" für Raumtemperatur) gemäß der Beschreibung in J. Org. Chem., 67-1, 24A, 2002.

[0027] Weitere verwendete Abkürzungen und Definitionen sind wie im folgenden definiert:

Hünig-Base	bedeutet Diisopropylethylamin;
HATU	bedeutet O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorphosphat;
unter Vakuum	bedeutet unter vermindertem Druck;
EDCI oder EDC	bedeutet 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid;
HOBT	bedeutet Hydroxybenzotriazol;
Fmoc	bedeutet 9-Fluorenylmethoxycarbonyl;
Trisaminharz	bedeutet Tris(2-aminoethyl)amin, polymergebunden.

[0028] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können gegebenenfalls in deren Salze nach herkömmlichen Verfahren umgewandelt werden.

[0029] Der Ausdruck "pharmazeutisch akzeptable Salze" bezeichnet Säureadditionssalze, die zur Verabreichung der Verbindungen dieser Erfindung verwendbar sind, und er umfasst Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Sulfat, Phosphat, Acetat, Propionat, Lactat, Mesylat, Maleat, Malat, Succinat, Tartrat, Citronensäure, 2-Hydroxyethylsulfonat, Fumarat und dgl. Diese Salze können in Hydratform sein.

[0030] Die Verbindungen der Formel I dieser Erfindung enthalten ein chirales Zentrum, beispielsweise am C-5 des Isoxazolinrings, und als solche existieren zwei Enantiomere oder ein racemisches Gemisch beider. Diese Erfindung betrifft sowohl die Enantiomere als auch beide Isomere enthaltende Gemische. Ferner können in Abhängigkeit von den Substituenten zusätzliche chirale Zentren und andere isomere Formen in einer der Gruppen A, B, Z oder R<sub>1</sub> vorhanden sein und diese Erfindung umfasst alle möglichen Stereoisomere und geometrischen Formen in diesen Gruppen.

[0031] Die Verbindungen dieser Erfindung sind zur Behandlung mikrobieller Infektionen bei Menschen oder anderen Warmblütern unter sowohl parenteraler als auch oraler Verabreichung verwendbar.

[0032] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können durch Kombination der Verbindungen dieser Erfindung mit einem festen oder flüssigen pharmazeutisch akzeptablen Träger und optional mit pharmazeutisch akzeptablen Adjuvantien und Streckmitteln unter Verwendung von herkömmlichen und Standardtechniken hergestellt werden. Zusammensetzungen fester Form umfassen Pulver, Tabletten, dispergierbare Granulate, Kapseln, Cachets und Suppositorien. Ein fester Träger kann mindestens eine Substanz sein, die auch als Verdünnungsmittel, Aromatisierungsmittel, Solubilisierungsmittel, Gleitmittel, Suspendiermittel, Bindemittel, Tablettendesintegrationsmittel und Verkapselungsmittel fungieren kann. Inerte feste Träger umfassen Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Lactose, Pektin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Cellulosematerialien, niedrigschmelzendes Wachs, Kakaobutter und dgl. Zusammensetzungen flüssiger Form umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Beispielsweise können Lösungen der Verbindung dieser Erfindung in Wasser und Wasser-Propylenglykol-Systemen gelöst, die optional geeignete herkömmliche Farb-

mittel, Aromatisierungsmittel, Stabilisierungsmittel und Dickungsmittel enthalten, bereitgestellt werden.

**[0033]** Vorzugsweise wird die pharmazeutische Zusammensetzung unter Verwendung herkömmlicher Techniken in Einheitsdosierungsform, die wirksame und geeignete Mengen der aktiven Komponente, d.h. der Verbindung gemäß dieser Erfindung, enthält, bereitgestellt.

**[0034]** Die Menge einer aktiven Komponente, d.h. der Verbindung gemäß dieser Erfindung, in der pharmazeutischen Zusammensetzung und Einheitsdosierungsform derselben kann in breitem Umfang in Abhängigkeit von der speziellen Anwendung, der Wirksamkeit der speziellen Verbindung und der gewünschten Konzentration variiert oder eingestellt werden. Allgemein liegt die Menge einer aktiven Komponente im Bereich zwischen 0,5 und 90 Gew.-% der Zusammensetzung.

**[0035]** Bei der therapeutischen Verwendung zur Behandlung oder Bekämpfung von bakteriellen Infektionen bei Warmblütern werden die Verbindungen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen derselben oral, parenteral und/oder topisch mit einer derartigen Dosierung verabreicht, dass eine Konzentration, d.h. eine Menge, oder ein Blutspiegel einer aktiven Komponente in dem der Behandlung unterzogenen tierischen Lebewesen, die antibakteriell wirksam sind, erhalten und aufrechterhalten werden. Allgemein liegt eine derartige antibakteriell wirksame Menge der Dosierung einer aktiven Komponente im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 100, noch besser etwa 1,0 bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht/Tag. Es ist klar, dass die Dosierungen in Abhängigkeit von den Bedürfnissen des Patienten, der Schwere der zu behandelnden bakteriellen Infektion und der speziellen verwendeten Verbindung variieren können. Auch ist klar, dass die verabreichte Anfangsdosis über die obige Obergrenze erhöht werden kann, um rasch den gewünschten Blutspiegel zu erreichen, oder die Anfangsdosis kleiner als die optimale Dosierung sein kann und die Tagesdosierung in Abhängigkeit von der speziellen Situation im Laufe der Behandlung fortschreitend erhöht werden kann. Falls gewünscht, kann die Tagesdosis auch in mehrere Dosen zur Verabreichung, beispielsweise 2- bis 4-mal pro Tag, geteilt werden.

**[0036]** Die Verbindungen gemäß dieser Erfindung können parenteral, d.h. durch Injektion, beispielsweise durch intravenöse Injektion, oder auf anderen parenteralen Verabreichungswegen, verabreicht werden. Pharmazeutische Zusammensetzungen zur parenteralen Verabreichung enthalten allgemein eine pharmazeutisch akzeptable Menge der Verbindung oder ein lösliches Salz (Säureadditionssalz oder Basesalz), die in einem pharmazeutisch akzeptablen flüssigen Träger, beispielsweise Wasser zu Injektionszwecken, gelöst ist, und einen Puffer zur Bereitstellung einer geeignet gepufferten isotonischen Lösung, beispielsweise mit einem pH-Wert von etwa 3,5–6. Geeignete Puffermittel umfassen beispielsweise Trinatriumorthophosphat, Natriumbicarbonat, Natriumcitrat, N-Methylglucamin, L(+)-Lysin und L(+)-Arginin, um nur einige repräsentative Puffermittel zu nennen. Die Verbindung dieser Erfindung wird allgemein in dem Träger in einer ausreichenden Menge, um eine pharmazeutisch akzeptable injizierbare Konzentration im Bereich von etwa 1 mg/ml bis etwa 400 mg/ml Lösung zu erhalten, gelöst. Die gebildete flüssige pharmazeutische Zusammensetzung wird so verabreicht, dass die oben genannte antibakteriell wirksame Menge der Dosierung erhalten wird. Die Verbindungen gemäß dieser Erfindung werden in vorteilhafter Weise oral in festen und flüssigen Dosierungsformen verabreicht.

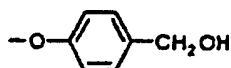
**[0037]** Als topische Behandlung wird eine wirksame Menge der Formel I in einem pharmazeutisch akzeptablen Gel- oder Cremevehikel, das auf die Haut eines Patienten am Behandlungsort appliziert werden kann, gemischt. Die Herstellung von derartigen Cremes und Gelen ist einschlägig bekannt und kann Eindringverstärkungsmittel umfassen.

**[0038]** Die Oxazolidinon-antibakteriellen-Mittel dieser Erfindung weisen eine verwendbare Aktivität gegenüber einer Vielzahl von Organismen auf. Die In-vitro-Aktivität von Verbindungen dieser Erfindung kann durch Standardtestverfahren, beispielsweise die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MIC) durch Agaragarverdünnung gemäß der Beschreibung in "Approved Standard Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically", 3. Auflage, veröffentlicht 1993 durch National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pennsylvania, USA, festgestellt werden.

**[0039]** Verbindungen dieser Erfindung können wie in den Reaktionsschema I bis IV angegeben hergestellt werden. In Reaktionsschema I wird ein Amin (1) mit einer geeignet substituierten Carbonsäure (HOOC-CH<sub>2</sub>Z') kondensiert, wobei ein Amid (2) erhalten wird, worin Z' für Z der Formel I oder eine Gruppe, die durch eine anschließende Chemie in Z umgewandelt werden kann, steht und worin W' für W der Formel I plus NP steht, wobei P eine geeignete Stickstoffschutzgruppe ist, die an einem passenden Zeitpunkt auf eine Weise entfernt werden kann, die mit anderen Substituenten an dem Molekül kompatibel ist, wobei das primäre Amin (W' = NH<sub>2</sub>) erhalten wird, das dann zur Herstellung von Verbindungen, worin W NHC(X)R<sub>1</sub> ist, verwendet werden

kann (siehe die Herstellung von 7 in Reaktionsschema II). Eine Vielzahl von Reagentien und Reaktionskondensationen kann für die Kondensationen von 1 mit den Carbonsäuren ( $\text{HOO-CH}_2\text{Z}'$ ) verwendet werden. Diese umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, Carbodiimide wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC), die mit Promotoren wie 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) in Lösemitteln wie DMF oder Pyridin bei  $0^\circ\text{C}$  bis  $50^\circ\text{C}$  verwendet werden können; und die Chlorformiate wie Isobutylchlorformiat mit einem tertiären Amin, wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, in Lösemitteln wie THF bei  $0^\circ\text{C}$  bis  $25^\circ\text{C}$ .

**[0040]** Das Reaktionsschema II erläutert die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Z (a) ist. In diesem Reaktionsschema wird 3 (Verbindung 2 von Reaktionsschema I, worin B" (b) ist, Z'



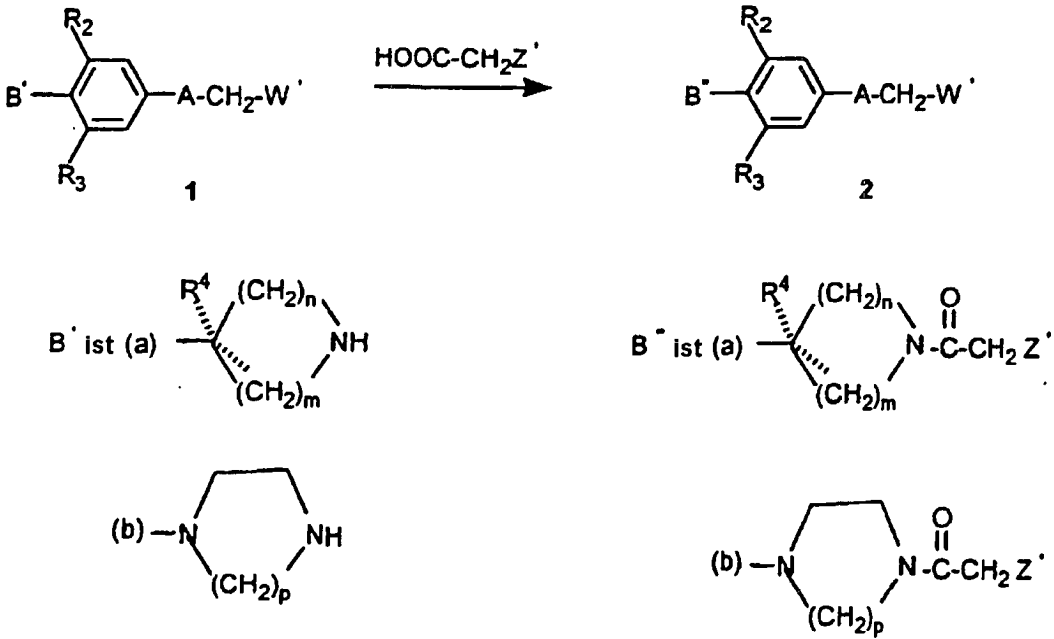
ist und W' NHBoc ist) mit Triphenylphosphin und Tetrabromkohlenstoff in einem Lösemittel, wie  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , bei  $20^\circ\text{C}$  bis  $40^\circ\text{C}$  umgesetzt, wobei das Bromid (4) erhalten wird. Die Alkylierung von primären und sekundären Aminen mit 4 kann in geeigneter Weise in Lösemitteln, wie MeOH, EtOH und/oder Aceton, bei  $0^\circ\text{C}$  bis  $30^\circ\text{C}$  durchgeführt werden. Natriumiodid kann als Katalysator für diese Reaktion verwendet werden. Die Entfernung der tert-Butoxycarbonyl(Boc)-Schutzgruppe von 5 ( $\text{R}'$  und  $\text{R}'' = \text{Alkyl}$ ) unter Bildung von 6 kann mit einem Säurekatalysator, günstigerweise 4 N HCl, in Dioxan bei  $0^\circ\text{C}$  bis  $30^\circ\text{C}$  durchgeführt werden. Die Acylierung von 6 mit einem aktivierten Carbonsäurederivat, wie Essigsäureanhydrid, in Pyridin oder Propionylchlorid und Triethylamin in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ergibt die entsprechenden Amide (7,  $\text{X} = \text{O}$ ). Die Thioacylierung von 6 unter Bildung von 7 ( $\text{X} = \text{S}$ ) kann durch die Reaktionen von 6 mit Dithioestern und Triethylamin in Methanol erreicht werden; Difluororthoacetamide werden in günstiger Weise durch die Reaktionen von 6 mit einem Ester von Difluororthoessigsäure, wie O-(3,3-Diphenylpropyl)difluorethanthioat, in einem Lösemittel, wie  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und/oder MeOH, hergestellt. Ein tertiäres Amin kann zur Neutralisation eines Salzes von 6 in dieser Reaktion verwendet werden. Verbindungen der Formel 7, worin  $\text{R}'$  oder  $\text{R}''$  Wasserstoff ist, können am besten durch Schützen des sekundären Amins (5) in dieser Reaktionsfolge mit einer säurestabilen Schutzgruppe erhalten werden. Das 9-Fluorenylmethylcarbammat (Fmoc) ist für diesen Zweck geeignet. Es kann von der Verbindung 7 durch Reaktion mit einer milden Base, wie Piperidin, entfernt werden. Verbindungen der Formel 7, worin sowohl  $\text{R}'$  als auch  $\text{R}''$  Wasserstoff sind, können durch Umsetzung der Verbindung 4 mit Natriumazid in DMF erhalten werden. Das gebildete Azid kann dann zu dem Amin (5, worin  $\text{R}'$  und  $\text{R}''$  Wasserstoff sind) durch Hydrierung mit einem Platin- oder Palladiumkatalysator reduziert werden. Fmoc-Schützen dieses Amins, die Umwandlung in die Fmoc-geschützten Analoga von 6 und 7 und anschließendes Entschützen ergeben die gewünschten Verbindungen der Formel 7 ( $\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$ ). Die Acylierung von 5 (worin  $\text{R}'$  und/oder  $\text{R}''$  Wasserstoff ist) mit Fmoc-geschützten Aminosäuren oder Dipeptiden unter Verwendung von beispielsweise Bedingungen, die für die Herstellung von 2 in Reaktionsschema I beschrieben sind, die Umwandlung in die Fmoc-geschützten Analoga von 6 und 7 und Entschützen ergeben 7, worin  $\text{R}'$  oder  $\text{R}''$   $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{R}^7)\text{NR}^8\text{R}^9$  ist.

**[0041]** Das Reaktionsschema III und IV erläutert die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Z (b), (c) oder (d) ist. Für diese Verbindungsart ist es häufig günstig, mit einer vorgeformten Seitenkette zu beginnen. Daher ergibt beispielsweise die Bromierung von 8 mit N-Bromsuccinimid und Licht in Chloroform 9, das mit primären oder sekundären Aminen ( $\text{HNR}'\text{R}''$ ) in Aceton umgesetzt wird, wobei 10 erhalten wird. In diesem Stadium können sekundäre Amine ( $\text{R}'$  oder  $\text{R}'' = \text{H}$ ) mit aktivierten Carbonsäure- oder Sulfonsäurederivaten acyliert oder mit beispielsweise Boc-, Fmoc- oder Benzyloxycarbonyl(Cbz)gruppen geschützt werden. Der Ester wird dann mit einem Alkalimetallhydroxid hydrolysiert. Es ist günstig, Lithiumhydroxid in Gemischen von MeOH und Wasser bei Umgebungstemperatur für diese Reaktion zu verwenden und das gebildete Salz (11) oder die entsprechende Säure können mit 1 gemäß der Beschreibung in Reaktionsschema I kondensiert werden, wobei 12 erhalten wird. Primäre Amine (12,  $\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$ ) werden durch Umsetzung von 9 mit Natriumazid in DMF erhalten. Die Hydrolyse des gebildeten Azidoesters zu der entsprechenden Säure und Kondensation mit 1 ergeben 13. Die Reduktion des Azids (13) durch Hydrierung mit einem Palladiumkatalysator oder einem anderen einschlägig bekannten Verfahren ergibt dann 12 ( $\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$ ), das in andere gewünschte Verbindungen der Formel I umgewandelt werden kann.

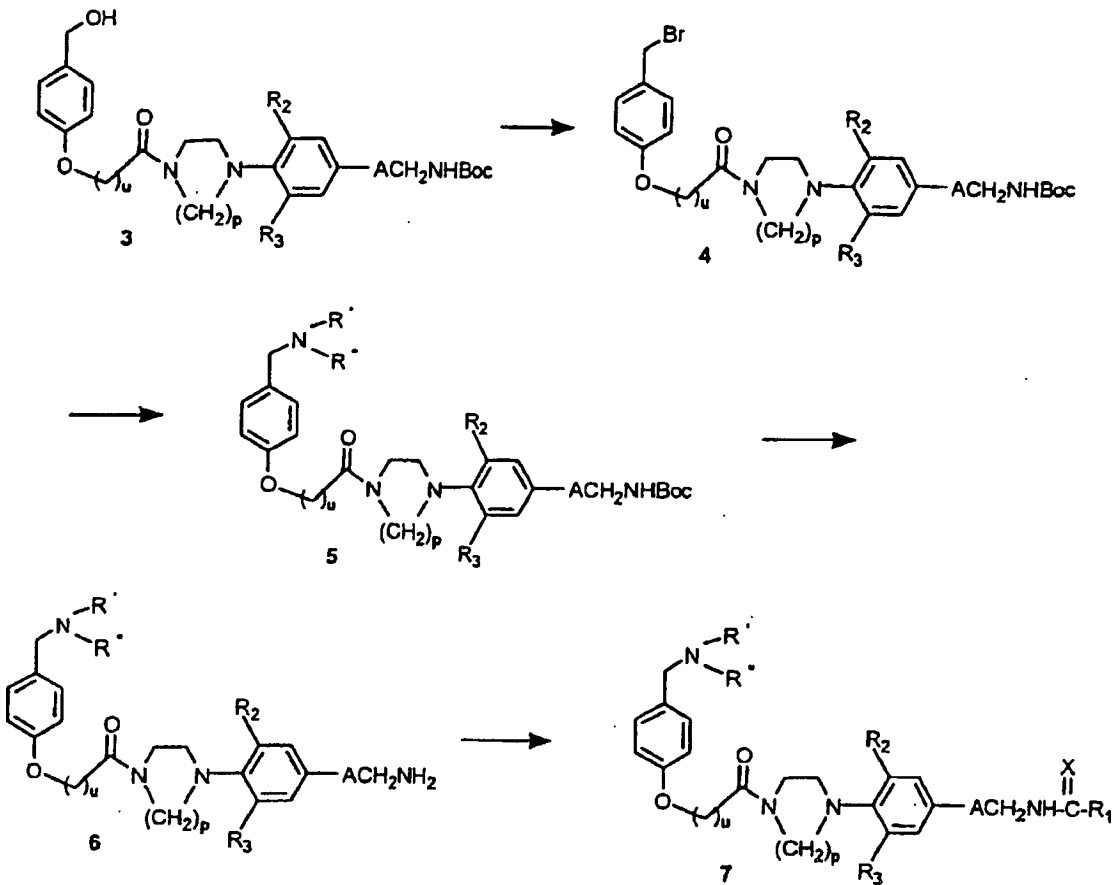
**[0042]** Durch Verwendung der in Reaktionsschema III beschriebenen Chemie und Verwendung anderer Seitenketten, die aus der Literatur bekannt oder in den Beispielen beschrieben sind, können andere Verbindungen der Formel I, worin Z (b), (c) oder (d) ist, hergestellt werden. Dies wird in Reaktionsschema IV weiter erläutert, wobei das nitrosubstituierte Phthalimid (14), das gemäß der Beschreibung in Reaktionsschema I hergestellt wurde, durch Transferhydrierung mit Cyclohexen und einem Palladiumkatalysator in refluxierendem Ethanol reduziert werden kann, wobei 15 erhalten wird. Die Kondensation von 15 mit einer geschützten Aminosäure ergibt dann 16, das in Verbindungen der Formel I gemäß der Beschreibung in den Reaktionsschemata II und

III umgewandelt werden kann.

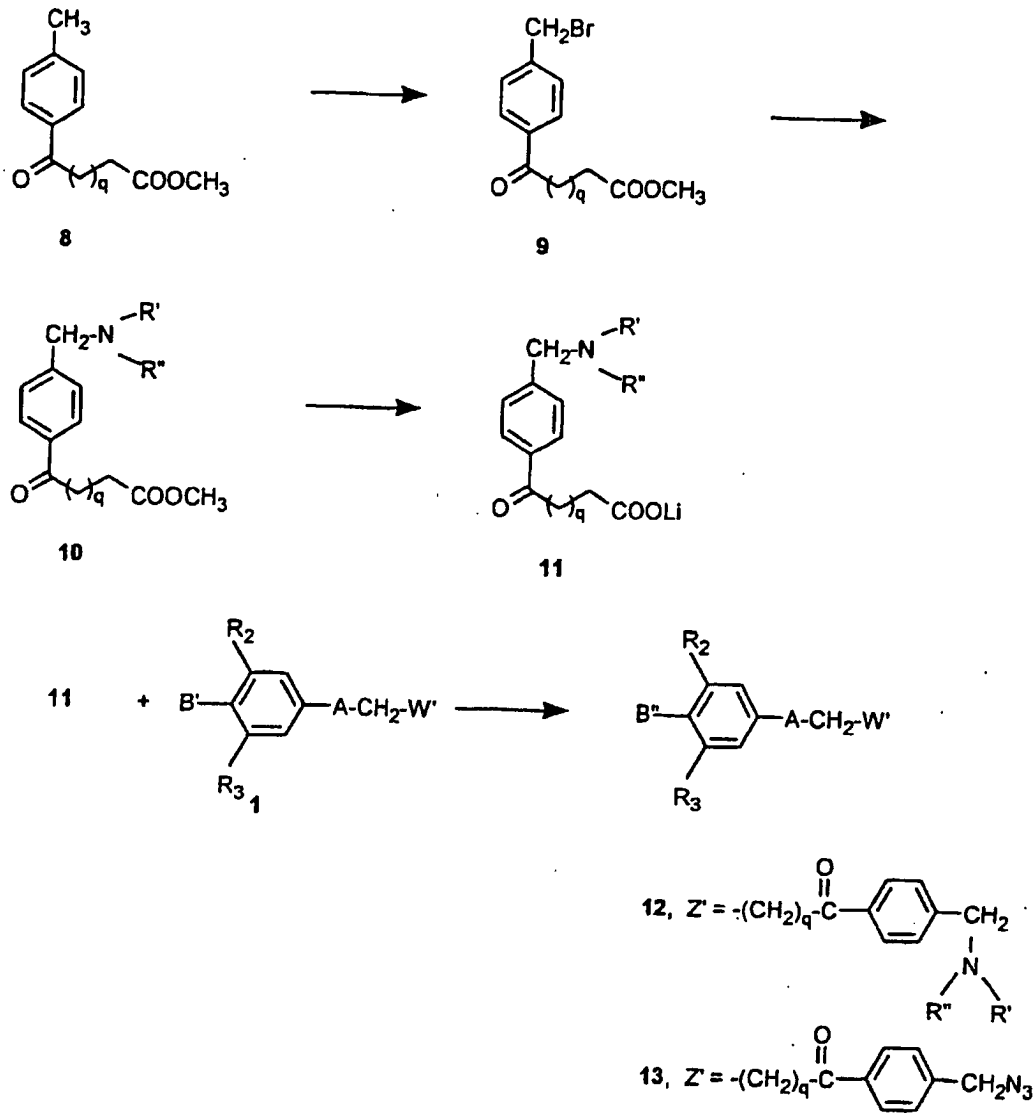
Reaktionsschema I



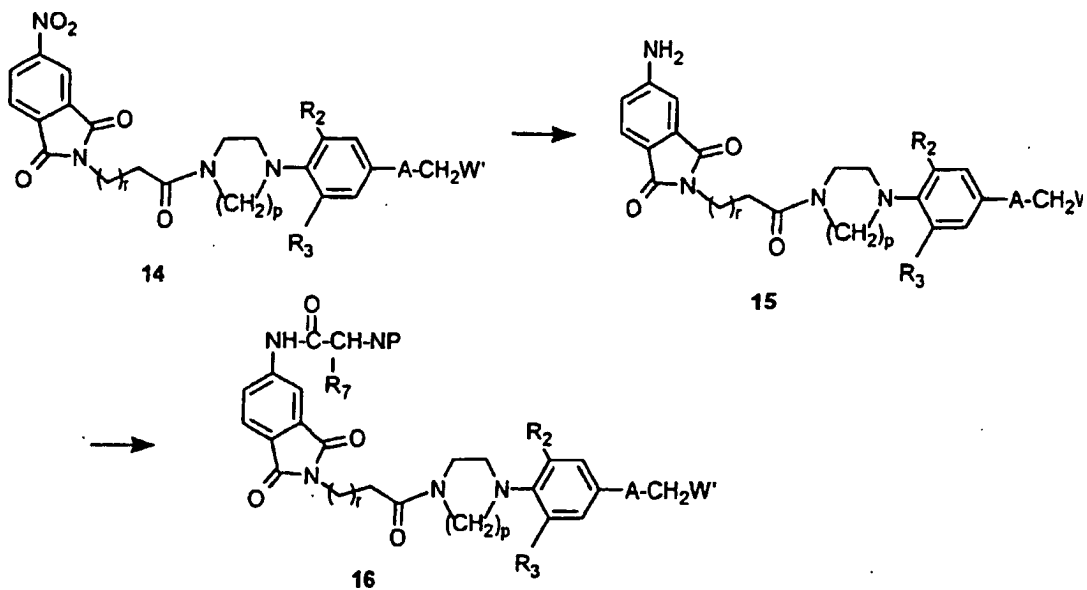
Reaktionsschema II



## Reaktionsschema III



## Reaktionsschema IV



[0043] Geeignete Zwischenprodukte, die bei der Herstellung von Verbindungen der Formel I verwendbar

sind, und weitere Syntheseverfahren zur Unterstützung der Herstellung von Verbindungen der Formel I finden sich beispielsweise in den im folgenden angegebenen Veröffentlichungen, die alle hierdurch als Bezug aufgenommen sind.

US-Patent 5 225 565, 5 182 403, 5,164 510, 5 247 090, 5 231 188, 5 565 571, 5 547 950, 5 529 998, 5 627 181, 5 843 967, 5 861 413, 5 827 857, 5 869 659, 5 952 324, 5 968 926, 5 688 792, 6 069 160, 6 239 152, 5 792 765, 4 705 799, 5 043 443, 5 652 238, 5 827 857, 5 529 998, 5 684 023, 5 627 181, 5 698 574, 6 166 056, 6 194 441, 6 110 036, 6 069 145, 6 271 383, 5 981 528, 6 051 716, 6 043 266, 6 313 307 und 5 523 403.

US-Patentanmeldungsveröffentlichung 2002/0086900.

PCT-Anmeldung und Veröffentlichungen PCT/US93/04850, WO94/01110; PCT/US94/08904, WO95/07271; PCT/US95/02972, WO95/25106; PCT/US95/10992, WO96/13502; PCT/US96/05202, WO06/35691; PCT/US96/12766; PCT/US96/13726; PCT/US96/14135; PCT/US96/17120; PCT/US96/19149; PCT/US97/01970; PCT/US95/12751, WO96/15130, PCT/US96/00718, WO96/23788, WO98/54161, WO99/29688, WO99/03846, WO99/37641, WO99/37652, WO99/40094, WO97/30995, WO97/09328, WO01/81350, WO01/40236, WO00/21960, WO01/4022 und WO95/07271.

**[0044]** In einigen Ausführungsformen sind die antibakteriellen Verbindungen Prodrugs der Verbindungen der Formel I. Der Ausdruck "Prodrug" bezeichnet ein Derivat eines bekannten direkt wirkenden Arzneistoffs, der in den aktiven Arzneistoff durch ein enzymatisches oder chemisches Verfahren umgewandelt wird. Prodrugs der Verbindungen der Formel I werden durch Modifizierung von an der Verbindung vorhandenen funktionellen Gruppen derart, dass die Modifizierungen entweder durch Routinemanipulation oder in vivo zur Stammverbindung gespalten werden, hergestellt. Prodrugs umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, Verbindungen der Struktur (I), worin Hydroxyl-, Amin- oder Sulfhydrylgruppen an irgendeine Gruppe derart gebunden sind, dass bei Verabreichung an das tierische Lebewesen eine Spaltung erfolgt, wobei die freie Hydroxyl-, Amino- bzw. Sulfhydrylgruppe gebildet wird. Repräsentative Beispiele für Prodrugs umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, Acetat-, Formiat- und Benzoatderivate von funktionellen Alkohol- und Amingruppen. Siehe R. E. Notari "Theory and Practice of Prodrug Kinetics", Methods in Enzymology, 112: 309–323 (1985); N. Bodor "Novel Approaches in Prodrug Design", Drugs of the Future, 6 (3): 165–182 (1981); und H. Bundgaard "Design of Prodrugs: Bioreversible-Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities" in Design of Prodrugs (H. Bundgaard, Hrsg.), Elsevier, N.Y. (1985).

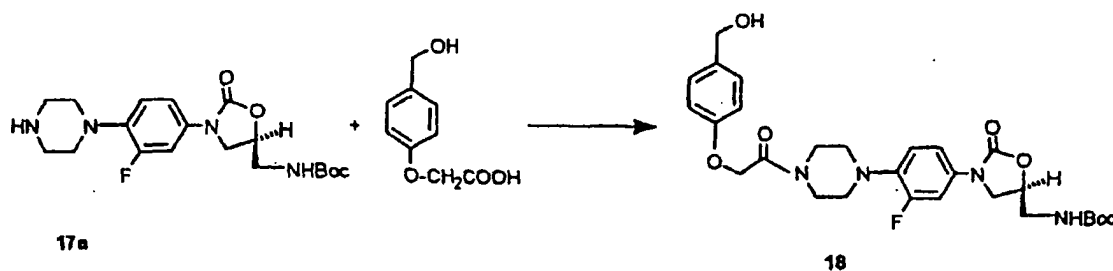
#### BEISPIELE

**[0045]** Es wird angenommen, dass der Fachmann ohne weiteren Arbeitsaufwand unter Verwendung der vorhergehenden Beschreibung die vorliegende Erfindung in vollem Ausmaß durchführen kann. Die folgenden detaillierten Beispiele beschreiben die Herstellung der verschiedenen Verbindungen und/oder Durchführung der verschiedenen Verfahren der Erfindung und sollen als lediglich der Erläuterung dienend und nicht Beschränkungen der vorhergehenden Offenbarung in irgendeiner Weise betrachtet werden. Der Fachmann erkennt sofort geeignete Variationen der Verfahren sowohl im Hinblick auf die Reaktionsteilnehmer als auf die Reaktionsbedingungen und -techniken.

#### Beispiel 1:

N-[[[(5S)-3-{4-[4-{4-[(Diethylamino)methyl]phenoxy}acetyl)piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanthioamid (22)

#### Stufe 1:

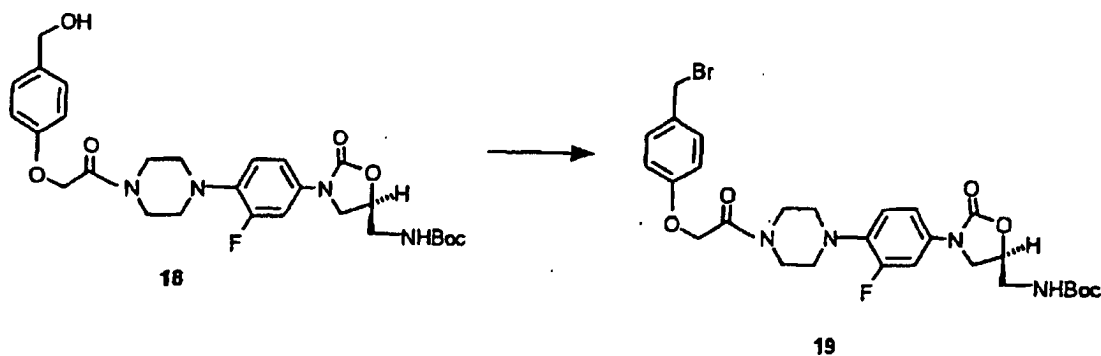


**[0046]** Ein eiskaltes gerührtes Gemisch von 17a (15,1 g, 38,3 mol), 4-(Hydroxymethyl)phenoxyessigsäure (6,98 g, 38,3 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (HOBT, 5,69 g, 42,1 mmol) und DMF (195 ml) wurde mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC, 14,7 g, 76,6 mmol) behandelt, sich langsam auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und 18 h stehengelassen. Es wurde dann mit Wasser (500 ml) und Et<sub>2</sub>O (500 ml) gemischt, der Niederschlag wurde durch Filtration gewonnen, vorsichtig mit Wasser und

dann 1:1 Heptan:Et<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet, wobei 19,8 g von 18, einem weißlichen Feststoff, erhalten wurden. Eine Probe dieses Materials, die durch Silicagelchromatographie mit 2,5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Verreiben mit EtOAc-Heptan gereinigt worden war, zeigte:

Fp 148–154°C; <sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,34 (s, 9H), 2,92, 2,98 (s, s, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,73 (dd, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,39 (d, 2H), 4,67 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 5,04 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,18 (m, 4H), 7,49 (dd, 1H);

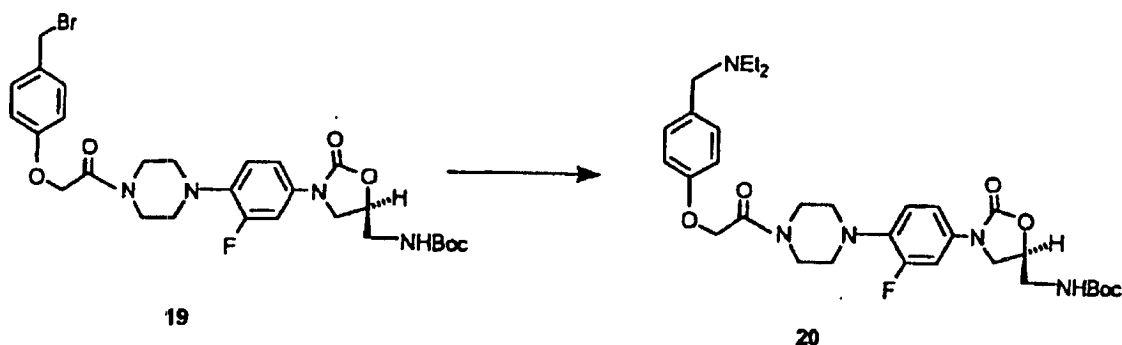
## Stufe 2:



**[0047]** Ein gerührtes Gemisch von 18 (3,00 g, 5,37 mmol) und Triphenylphosphin (2,16 g, 8,22 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 ml) wurde mit Tetrabromkohlenstoff (2,69 g, 8,6 mmol) behandelt und 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Weiteres Triphenylphosphin (216 mg) und Tetrabromkohlenstoff (269 mg) wurden zugegeben und das Gemisch wurde 20 min gerührt und dann unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde 2 h mit einem Gemisch von Et<sub>2</sub>O (80 ml), Heptan (80 ml) und Wasser (60 ml) gerührt und dann filtriert. Der Feststoff wurde mit Wasser, 1:1 Et<sub>2</sub>O:Heptan und Heptan gewaschen und getrocknet, wobei 3,76 g von 19, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde, erhalten wurden.

<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,34 (s, 9H), 2,93, 2,99 (s, s, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,74 (dd, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H)

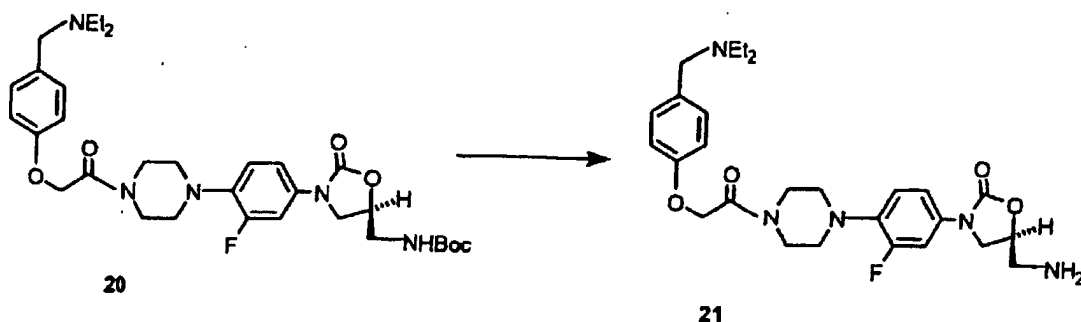
## Stufe 3:



**[0048]** Ein gerührtes Gemisch von 19 (2,50 g), Diethylamin (1,98 ml, 19,1 mmol), Natriumiodid (15 mg) und Aceton (98 ml) wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten und mit Wasser (50 ml) gemischt. Es wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingengt, wobei 2,44 g von 20, einem hellbraunen Schaum, erhalten wurden:

MS (EI) m/z (613,0 (M<sup>+</sup>), 541,0, 485,5, 441,1, 277,1, 221,5; IR (Drift) 3411, 3331, 1746, 1708, 1675 cm<sup>-1</sup>.

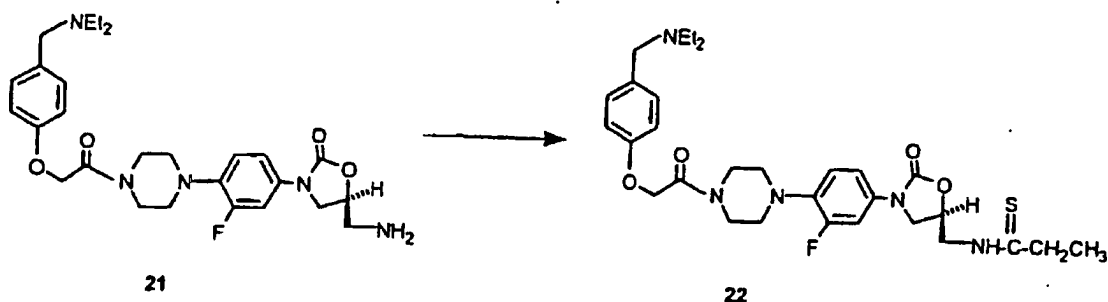
## Stufe 4:



**[0049]** Die Verbindung 20 (2,44 g) wurde in einem Eisbad gekühlt und mit 4 N HCl in Dioxan (30 ml) behandelt. Das Gemisch wurde 1 h in dem Eisbad und 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt und dann unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 ml) verrieben, wobei nach jeder Zugabe eine Konzentration erfolgte. Ein Gemisch aus dem erhaltenen Material und gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  (60 ml) wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 10% MeOH-1%  $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus EtOAc-MeOH-Heptan ergaben 1,01 g 21:

Fp 98°C unter Erweichen und Schaumbildung ab 92°C;  $^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  0,93 (t, 6H), 2,02 (breites s), 2,39 (q, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,92, 2,98 (s, s, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,80 (dd, 1H), 4,01 (t, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,81 (s, 2H); 6,85 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H); MS (EI)  $m/z$  513,0 ( $\text{M}^+$ ), 498,2, 484,1, 441,2, 412,1, 350,0, 335,3, 293,6.

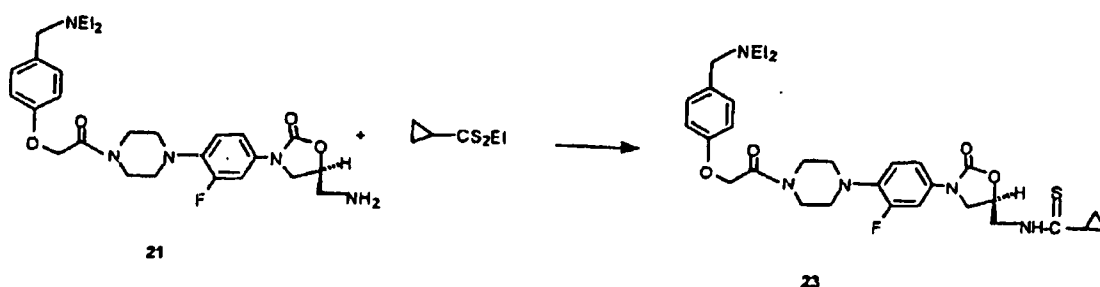
## Stufe 5:



**[0050]** Ein gerührtes Gemisch von 21 (300 mg, 0,584 mmol), Triethylamin (204  $\mu\text{l}$ , 1,46 mmol) und MeOH (6,5 ml) wurde mit Ethylthioacetat (94 mg, 0,701 mmol) behandelt und 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, mit Silicagel (2,5 g) gemischt und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH-0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus EtOAc-Heptan- $\text{Et}_2\text{O}$  ergaben 155 mg von 22, einem weißlichen Feststoff:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  0,94 (t, 6H), 1,22 (t, 3H), 2,39 (m, 4H), 2,56 (q, 2H), 2,92, 2,99 (s, s, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,78 (dd, 1H), 3,90 (t, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,93 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 10,32 (s, 1H).

Beispiel 2: N-(((5S)-3-{4-[4-[[4-[(Diethylamino)methyl]phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropancarbothioamid (23)



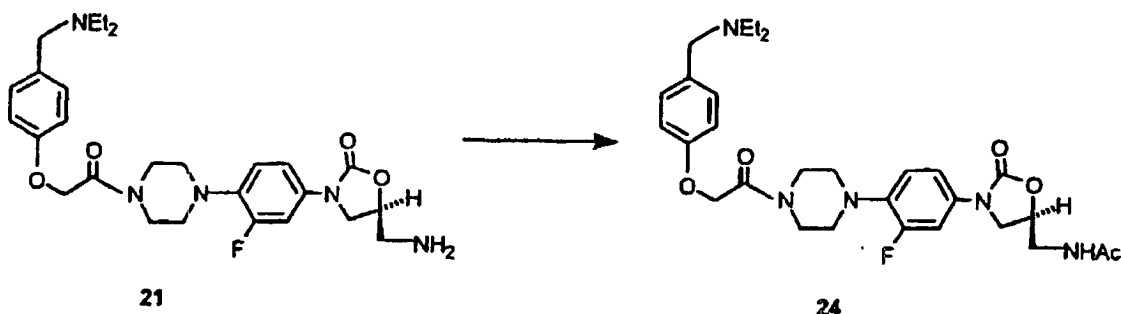
**[0051]** Wie für die Herstellung von 22 beschrieben ergab die Reaktion von 7 (300 mg, 0,584 mmol) mit Ethyl-

cyclopropancarbodithioat 146 mg 23;

<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 0,94 (m, 10H), 2,14 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,93, 2,99 (s, s, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,79 (dd, 1H), 3,94 (m, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,93 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H), 10,52 (t, 1H); MS (EI) m/z 597,1 (M<sup>+</sup>), 553,4, 524,4, 247,7.

Beispiel 3:

N-(((5S)-3-{4-[4-{4-[(Diethylamino)methyl]phenoxy}acetyl]piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (24)



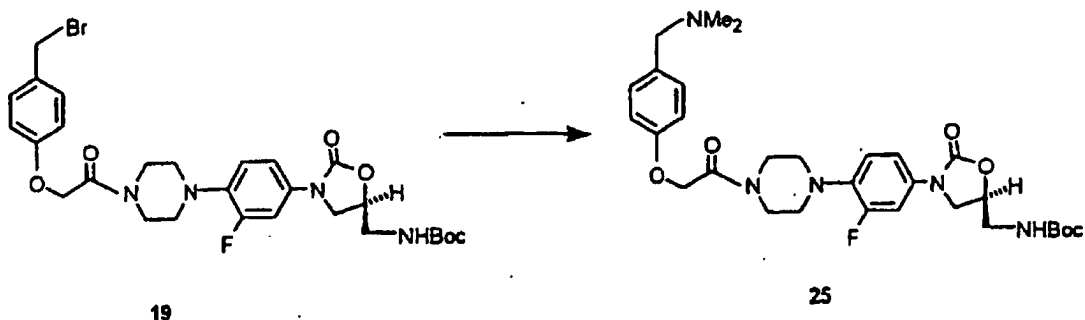
**[0052]** Ein gerührtes Gemisch von 21 (300 mg, 0,584 mmol), Triethylamin (0,65 ml, 4,7 mmol), THF (5,8 ml) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,8 ml) wurde mit Acetylchlorid (76 µl, 0,88 mmol) behandelt und 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, mit Silicagel (2,5 g) gemischt und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5% NH<sub>4</sub>OH–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation des Produkts aus EtOAc–Heptan–Et<sub>2</sub>O ergaben 122 mg von 24, einem weißen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,17 (m, 6H), 1,81 (s, 3H), 3,02 (m, 8H), 3,38 (t, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,70 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,19 (d, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,48 (m, 3H), 8,26 (t, 1H).

Beispiel 4:

N-(((5S)-3-{4-[4-{4-[(Dimethylamino)methyl]phenoxy}acetyl]piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanthioamid (27)

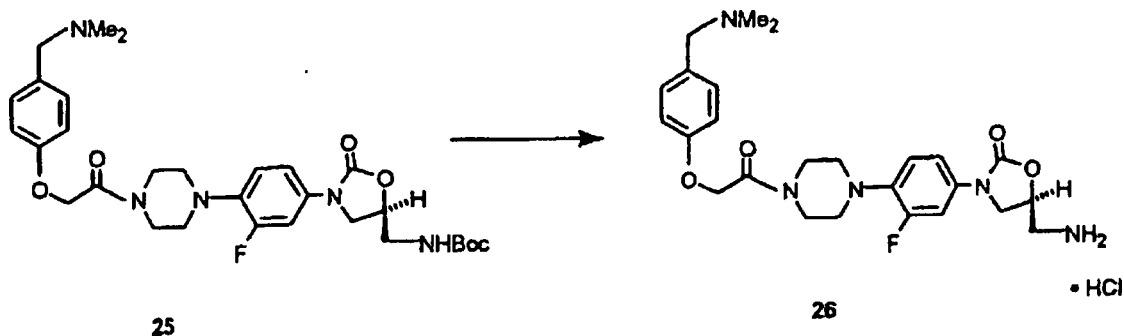
Stufe 1:



**[0053]** Ein gerührtes Gemisch von 19 (1,88 g), 2 M Dimethylamin in MeOH (5,1 ml, 10,2 mmol), Natriumiodid (36 mg) und Aceton (66 ml) wurde 20 min bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Ein Gemisch von dem Rückstand und 1 N HCl wurde mit Et<sub>2</sub>O und EtOAc gewaschen, in einem Eisbad gekühlt und mit festem NaHCO<sub>3</sub> alkalisch gemacht. Dieses wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und der Extrakt wurde eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5% NH<sub>4</sub>OH–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab 979 mg von 25, das ohne weitere Reinigung in anschließenden Reaktionen verwendet wurde:

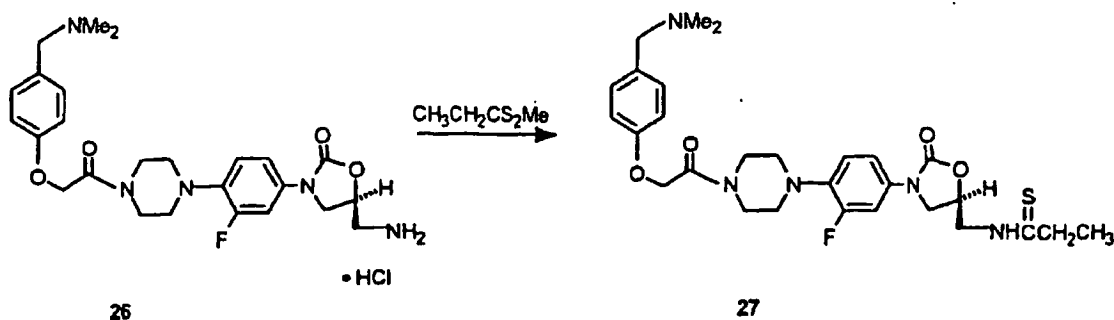
<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,33 (s, 9H), 2,14 (s, 6H), 2,92, 2,98 (s, s, 4H), 3,24 (t, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,60 (2,4 H), 3,74 (dd, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (m, 4H), 7,48 (dd, 1H); MS (EI) m/z 585,1 (M<sup>+</sup>), 541,3, 528,2, 512,2, 485,2, 470,2, 277,2, 262,5.

## Stufe 2:



**[0054]** Der Feststoff 25 (357 mg) wurde in einem Eisbad gekühlt und mit 4 N HCl in Dioxan (10 ml) behandelt. Das gerührte Gemisch wurde 1 h in dem Eisbad und 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten und dann unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde dreimal mit 50-ml-Portionen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verrieben, wobei das Gemisch nach jeder Zugabe konzentriert wurde, wobei 26, ein weißer Feststoff, erhalten wurde:  
MS (EI)  $m/z$  485,2 ( $\text{M}^+$ ), 470,3, 422,4, 335,7, 293,6, 261,6; IR (Drift) 3330, 1757, 1662, 1627  $\text{cm}^{-1}$ .

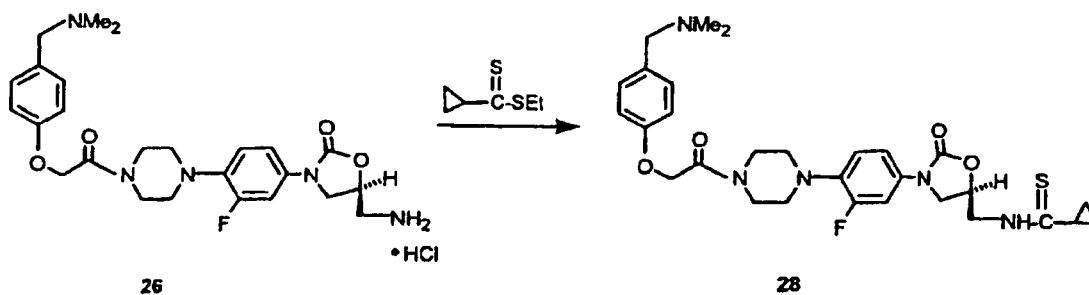
## Stufe 3:



**[0055]** Ein gerührtes Gemisch von 26 (aus 357 mg 25 hergestellt), Triethylamin (0,68 ml, 4,88 mmol) und MeOH (8,5 ml) wurde mit Methylthioacetat<sup>4</sup> (293 mg, 2,44 mmol) behandelt und 3 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus EtOAc ergaben 204 mg von 27, einem weißen Feststoff:  
Fp 163–164°C;  $^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,12 (t, 3H), 2,09 (s, 6H), 2,56 (q, 2H), 2,92, 2,99 (s, s, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,78 (dd, 1H), 3,90 (t, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,93 (m, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 10,30 (t, 1H); MS (EI)  $m/z$  557,1 ( $\text{M}^+$ ), 513,1, 354,1, 165,4; MS (CI)  $m/z$  558,1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ); IR (Drift) 3235, 1750, 1653  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ : C, 60,30; H, 6,51; N, 12,56. Gefunden: C, 60,08; H, 6,47; N, 12,44  $\text{cm}^{-1}$

## Beispiel 5:

N-(((5S)-3-{4-[4-[[4-[(Dimethylamino)methyl]phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropancarbothioamid (28)



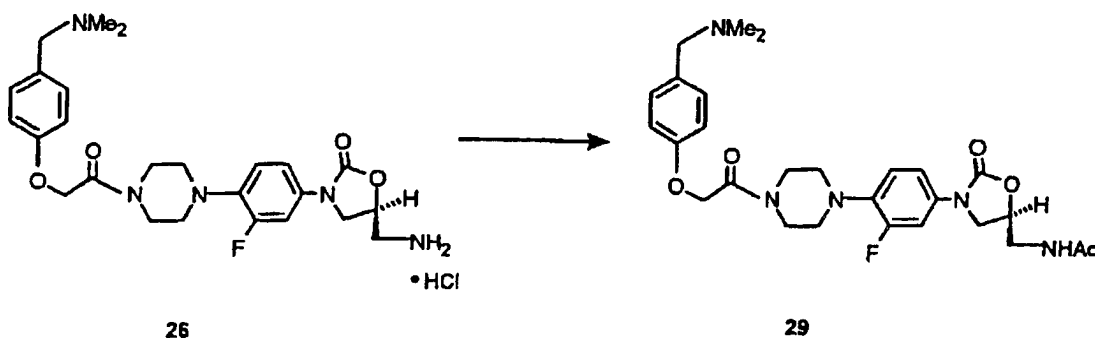
**[0056]** Wie für die Herstellung von 27 beschrieben ergab die Reaktion von 26 (aus 357 mg 25 hergestellt) mit Ethylcyclopropancarbothioat und Triethylamin das Thioamid, das mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  gemischt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert wurde.

**[0057]** Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus  $\text{Et}_2\text{O}\text{-CH}_2\text{Cl}_2\text{-Heptan}$  ergaben 74 mg 28:

Fp 169–170°C;  $^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  0,84 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 2,12 (s, 7H), 2,93, 3,00 (s, s, 4H), 3,25 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,79 (dd, 1H), 3,94 (m, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,92 (m, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H).

## Beispiel 6:

N-(((5S)-3-{4-[4-{{4-[(Dimethylamino)methyl]phenoxy}acetyl]piperazin-1-yl}-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (29)



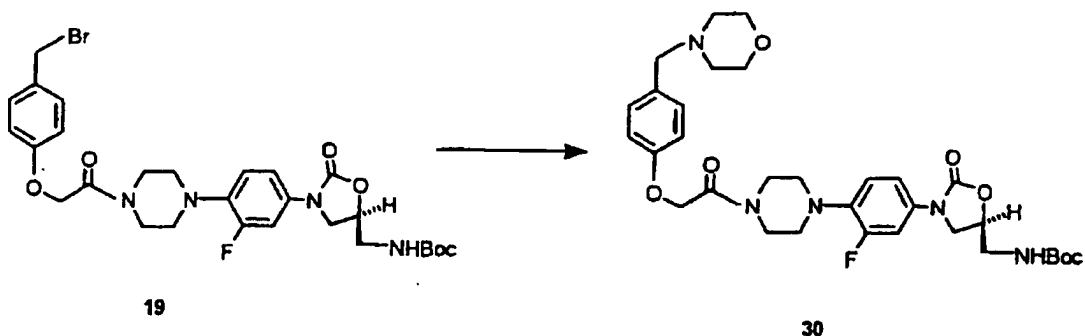
**[0058]** Wie für die Herstellung von 27 beschrieben ergab die Reaktion von 26 (aus 264 mg 25 hergestellt) mit Acetylchlorid und Triethylamin das Acetamid, das durch Silicagelchromatographie mit 5% MeOH–0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  und anschließende Kristallisation aus  $\text{Et}_2\text{OAc}$  gereinigt wurde, wobei 73 mg von 29, einem weißen Feststoff, erhalten wurden;

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,81 (s, 3H), 2,45 (s, 6H), 2,93, 3,00 (s, s, 4H), 3,38 (t, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,68 (dd, 1H), 3,85 (s, 2H), 4,06 (t, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 8,24 (t, 1H).

## Beispiel 7:

N-(((5S)-3-[3-Fluor-4-(4-{{4-(morpholin-4-ylmethyl)phenoxy}acetyl]piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanthioamid (32)

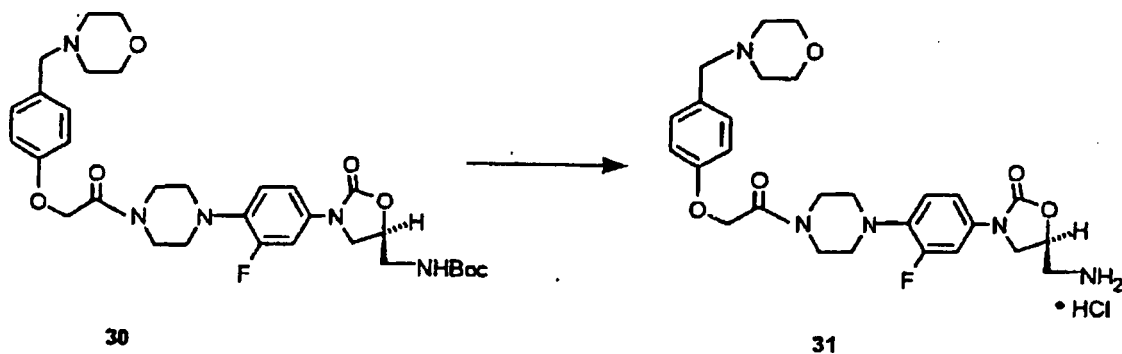
## Stufe 1:



**[0059]** Ein gerührtes Gemisch von 19 (1,88 g), Morpholin (1,1 ml, 12,8 mmol), Natriumiodid (36 mg) und Acton (29 ml) wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Ein Gemisch des Rückstands in 1 N HCl (15 ml) wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  und EtOAc gewaschen, in einem Eisbad gekühlt und mit festem  $\text{NaHCO}_3$  alkalisch gemacht. Es wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und der Extrakt wurde eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  ergab 773 mg 30. Rechromatographie der unreinen Fraktionen mit 2,5% MeOH–0,25%  $\text{NH}_4\text{OH}\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  und Verreiben des Produkts mit EtOAc–Heptan ergaben 280 mg von weiterem 15:

Fp 166–168°C;  $^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,33 (s, 9H), 2,92, 2,98 (s, s, 4H), 3,24 (t, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,53 (t, 4H), 3,60 (s, 4H), 3,74 (dd, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,48 (dd, 1H).

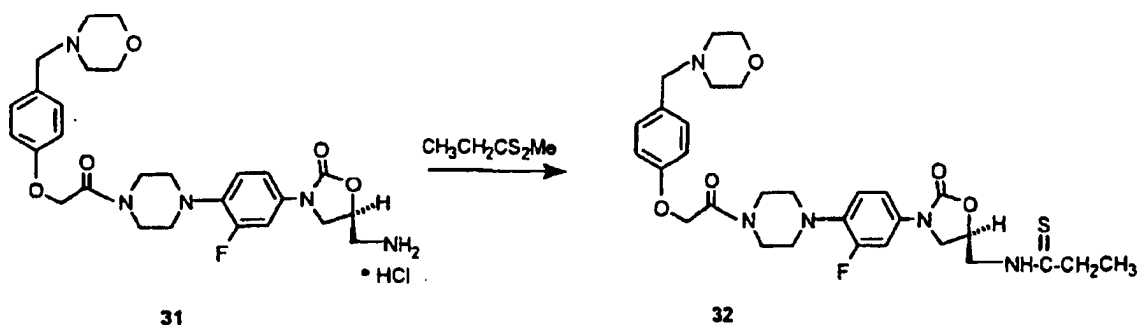
## Stufe 2:



**[0060]** Wie für die Herstellung von 26 beschrieben ergab die Reaktion von 30 (770 mg, 1,23 mmol) mit 4 N HCl in Dioxan 31:

MS (EI)  $m/z$  527,2 ( $M^+$ ), 441,5, 334,4; IR (Drift) 3330, 1758, 1666, 1626  $\text{cm}^{-1}$ .

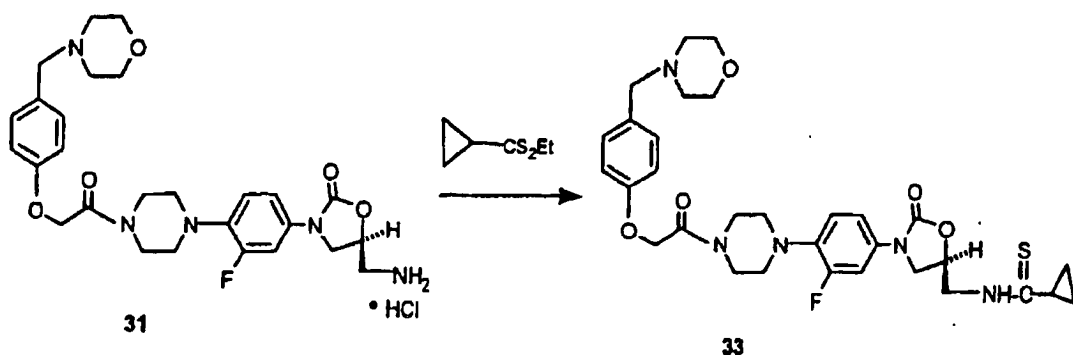
## Stufe 3:



**[0061]** Wie für die Herstellung von 27 beschrieben ergab die Reaktion von 31 (aus 385 mg 30 hergestellt) mit Methylthiopropanoat und Kristallisation des Produkts aus EtOAc-Heptan 308 mg 32: Fp 159–160°C;  $^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,12 (t, 3H), 2,29 (s, 4H), 2,56 (q, 2H), 2,92, 2,99 (s, s, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,53 (t, 4H), 3,60 (s, 4H), 3,78 (dd, 1H), 3,90 (t, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,93 (m, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 10,30 (t, 1H); MS (FAB)  $m/z$  600 ( $M + \text{H}^+$ ), 599,4, 513,3; HRMS berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$  ( $M + \text{H}^+$ ), 600,2656, gefunden 600,2666; IR (Drift) 3306, 3236, 1749, 1653  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ : C, 60,08; H, 6,39; N, 11,68. Gefunden: C, 59,60; H, 6,47; N, 11,56.

## Beispiel 8:

N-(((5S)-3-[3-Fluor-4-(4-[[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropancarbothioamid (33)

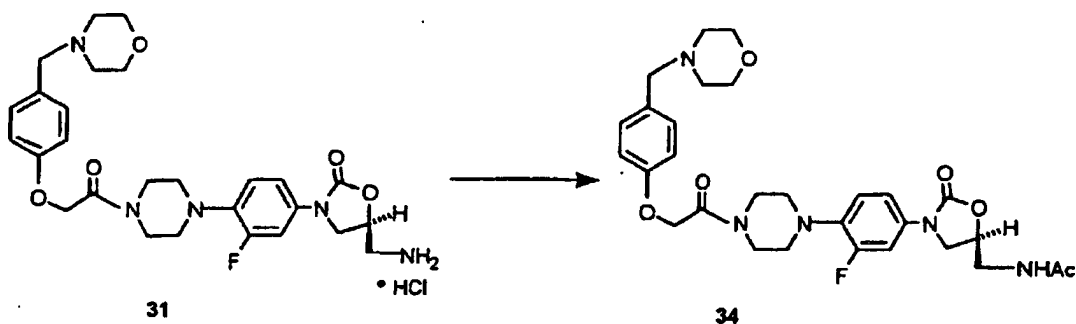


**[0062]** Wie für die Herstellung von 27 beschrieben ergaben die Reaktion von 31 (aus 385 mg 25 hergestellt) mit Ethylcyclopropancarbothioat und Kristallisation des Produkts aus EtOAc-Heptan 290 mg 33:

Fp 138–141°C;  $^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  0,84 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,29 (s, 4H), 2,83, 2,99 (s, s, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,53 (t, 4H), 3,60 (s, 4H), 3,78 (dd, 1H), 3,94 (m, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,93 (m, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H), 10,50 (t, 1H);

## Beispiel 9:

N-(((5S)-3-[3-Fluor-4-(4-[[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenoxy]acetyl]piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (34)



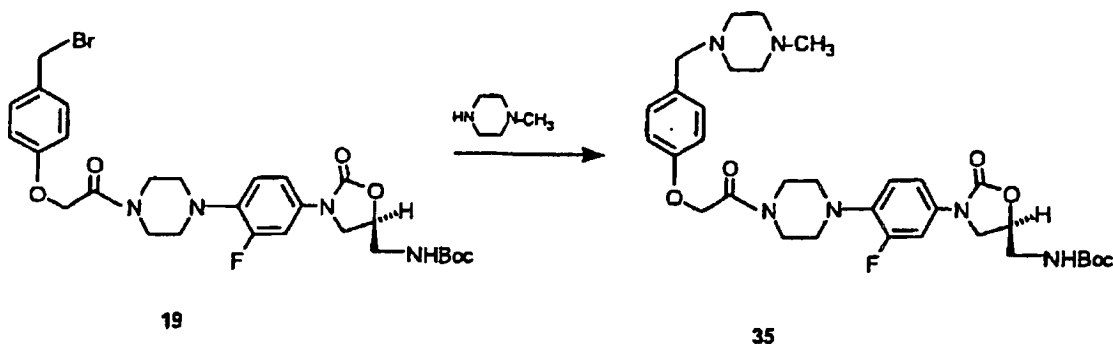
**[0063]** Wie für die Herstellung von 24 beschrieben ergaben die Reaktion von 31 (aus 260 mg 30 hergestellt) mit Acetylchlorid und Triethylamin und Kristallisation des Produkts aus EtOAc-Heptan 194 mg von 34, einem weißen Feststoff;

Fp 143–147°C; <sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,81 (s, 4H), 2,92, 2,99 (s, s, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,53 (s, 4H), 3,60 (s, 4H), 3,68 (dd, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,48 (dd, 1H), 8,23 (t, 1H).

## Beispiel 10:

N-(((5S)-3-[3-Fluor-4-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)phenoxy)acetyl]piperazin-1-yl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanthioamid (37)

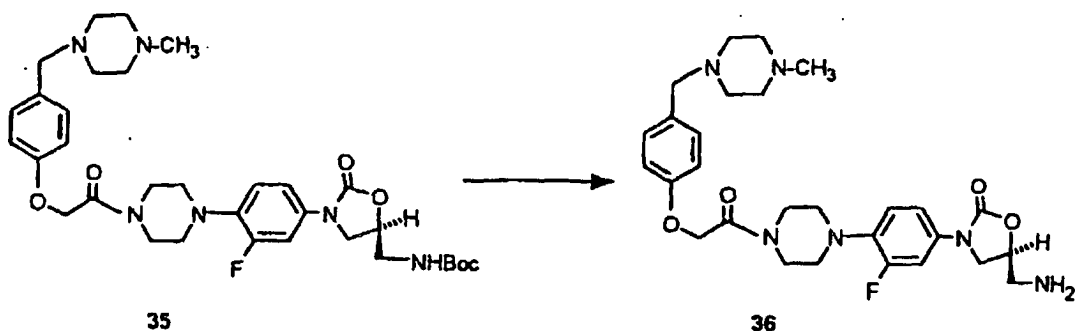
## Stufe 1:



**[0064]** Ein gerührtes Gemisch von 19 (2,50 g), N-Methylpiperazin (2,10 ml, 19,1 mmol), Aceton (98 ml) und einer kleinen Menge NaI wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Eine Lösung des Rückstands in 1 N HCl (20 ml) wurde mit EtOAc und dann Et<sub>2</sub>O gewaschen (Emulsionen, die schwierig zu trennen waren, wurden bei diesem Verfahren gebildet). Die wässrige Schicht wurde mit festem NaHCO<sub>3</sub> auf pH 10 eingestellt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Der Extrakt wurde eingeeengt, wobei 1,67 g von 35, einem braunen Schaum, erhalten wurden;

MS (EI) m/z 640,1 (M<sup>+</sup>), 611,0, 582,0, 394,1, 262,5; HRMS berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (M + H<sup>+</sup>) 641,3465, gefunden 641,3455.

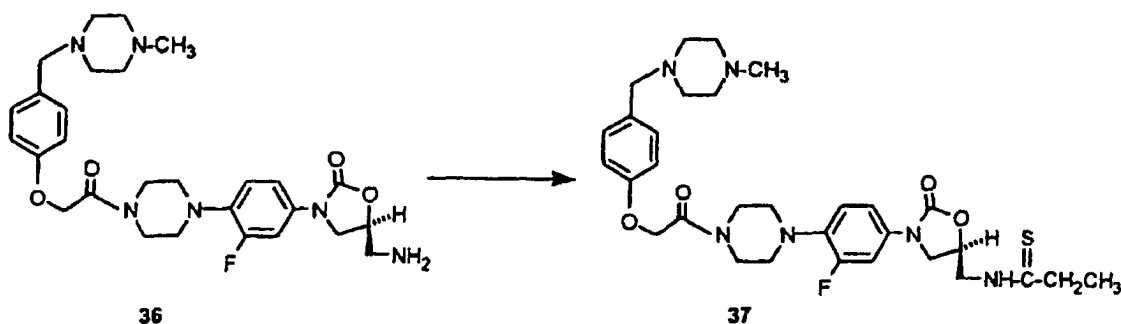
## Stufe 2:



**[0065]** Die Verbindung 35 (1,67 g) wurde in einem Eisbad gekühlt und mit 4 N HCl in Dioxan (20 ml) behandelt. Das gerührte Gemisch wurde 1 h in dem Eisbad und 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit drei Portionen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) verrieben, wobei nach jeder Zugabe konzentriert wurde. Ein Gemisch aus dem festen Rückstand und gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml) wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 10% MeOH–1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus  $\text{EtOAc}$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Heptan ergaben 389 mg, Fp 134–135°C, das eine geringe Menge einer nach DC weniger polaren Verunreinigung enthielt, und 567 mg, Fp 138–141°C, von reinem 36:

MS (EI) m/z 540,0 ( $\text{M}^+$ ), 511,0, 469,1, 441,1, 350,1; IR (Drift) 3325, 3313, 1730, 1664  $\text{cm}^{-1}$ .

Stufe 3:

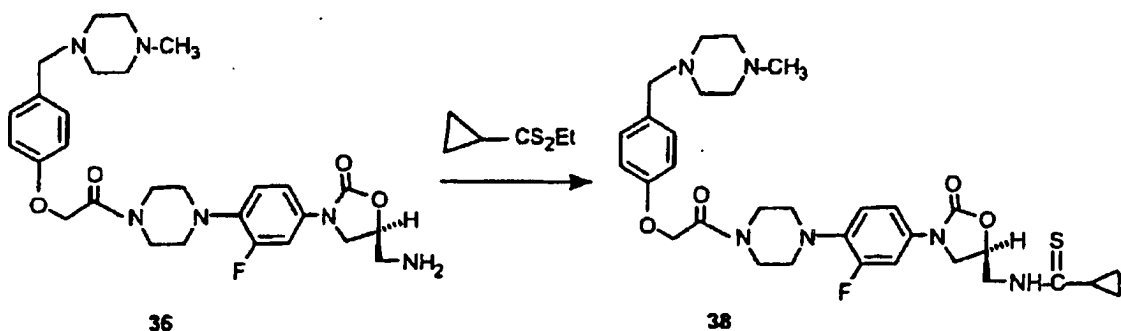


**[0066]** Ein gerührtes Gemisch von 36 (300 mg, 0,555 mmol), Triethylamin (193  $\mu\text{l}$ , 1,39 mmol), Ethyldithiopropanat (89 mg, 0,67 mmol) und MeOH (6 ml) wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten, mit Silicagel (2,5 g) behandelt und unter Vakuum eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus  $\text{Et}_2\text{O}$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ergaben 175 mg von 37, einem weißen Feststoff;

Fp 139–144°C (Zers);  $^1\text{H-NMR}$  [300 MHz, ( $\text{CD}_3\text{SO}$ )]  $\delta$  1,15 (t, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,35 (breites s, 8H), 2,58 (q, 2H), 2,95, 3,00 (s, s, 4H), 3,38 (s, 2H), 3,62 (s, 4H), 3,81 (dd, 1H), 3,92 (t, 2H), 4,13 (t, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,95 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H), 10,35 (s, 1H).

Beispiel 11:

N-(((5S)-3-{3-Fluor-4-[4-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenoxy}acetyl)piperazin-1-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropancarbothioamid (38)

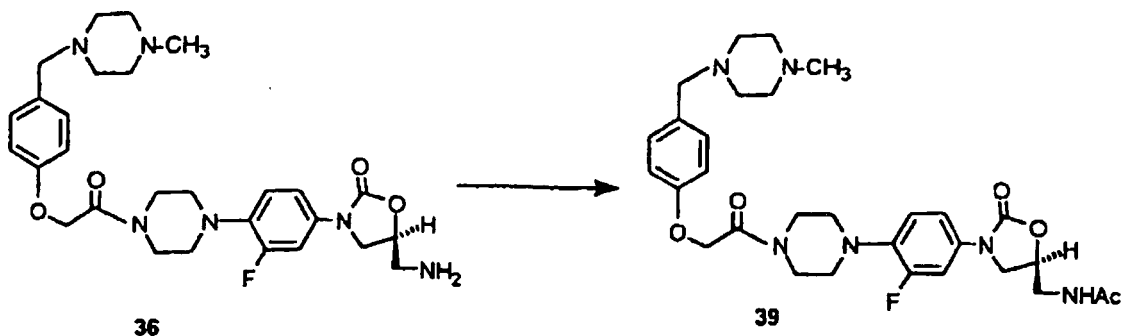


**[0067]** Die Verbindung 38 wurde durch die Reaktion von 36 (250 mg, 0,462 mmol) mit Ethylcyclopropancarbothioat gemäß der Beschreibung für die Herstellung von 37 hergestellt. Kristallisation des Produkts aus  $\text{Et}_2\text{O}$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ergab einen Feststoff, der mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  gemischt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH (9:1) extrahiert und kristallisiert wurde;

IR (Drift) 3302, 1739, 1638  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (CI) m/z 625,2 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 581,2; HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 625,2972, gefunden 625,2961.

## Beispiel 12:

N-(((5S)-3-{3-Fluor-4-[4-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenoxy}acetyl)piperazin-1-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid (39)



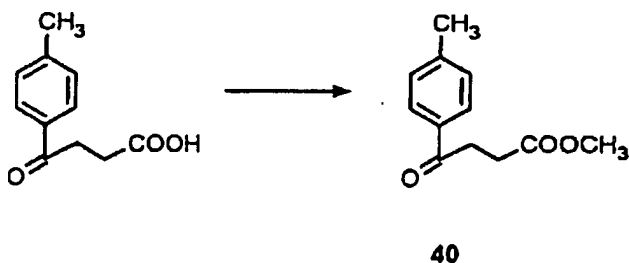
**[0068]** Eine gerührte Lösung von 36 (250 mg, 0,462 mmol), Triethylamin (515  $\mu$ l, 3,70 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,6 ml) und THF (4,6 mmol) wurde mit Acetylchlorid (60  $\mu$ l, 0,69 mmol) behandelt, 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten, mit Silicagel (2,5 g) behandelt und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ – $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ergab das Produkt, das aus  $\text{Et}_2\text{O}$ – $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  kristallisiert wurde. Das gebildete Material schien ein Salz zu sein. Es wurde mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  gemischt und mit 9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Kristallisation des Rückstands aus EtOAc ergab 39:

IR (Drift) 3317, 1726, 1668, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI)  $m/z$  582,3 ( $\text{M}^+$ ), 538,3, 524,2, 511,2, 467,2, 439,2, 336,2, 294,1; HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{FN}_6\text{O}_5$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 583,3044, gefunden 583,3045.

## Beispiel 13:

N-(((5S)-3-{4-[4-(4-{4-[(Dimethylamino)methyl]phenyl]-4-oxobutanoyl)-1-piperazinyl]-3-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanthioamid (47)

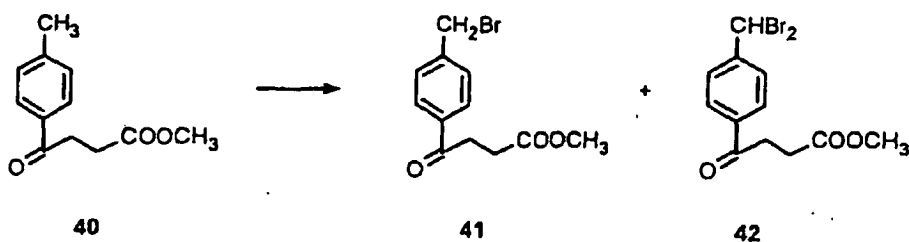
## Stufe 1:



**[0069]** Ein gerührtes Gemisch von 4-(4-Methylphenyl)-4-oxobutansäure (5,00 g, 26,0 mmol) und Kaliumcarbonat (10,8 g, 78,0 mmol) in DMF (50 ml) wurde mit Methyljodid (8,1 ml, 130 mmol) behandelt und 3 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann mit Wasser (300 ml) gemischt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt, wobei 5,09 g eines hellgelben Feststoffs (40) erhalten wurden;

Fp 40–42°C;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,41 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 7,26 (d, 2H), 7,88 (d, 2H); MS (ESI)  $m/z$  229 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ); IR (Drift) 1733, 1679  $\text{cm}^{-1}$ .

## Stufe 2:



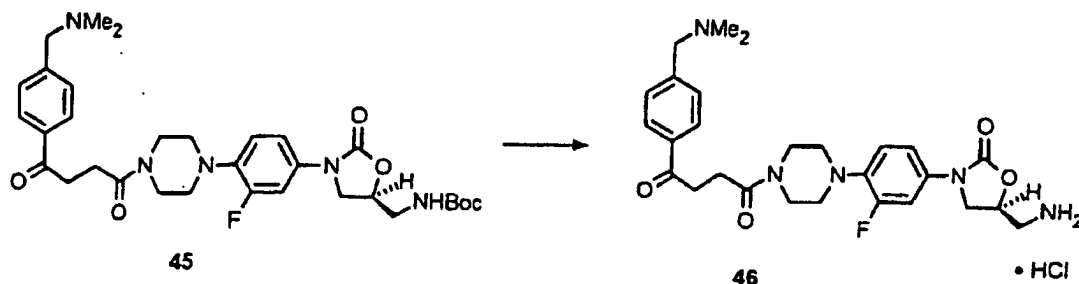
**[0070]** Ein gerührtes Gemisch von 40 (22,0 g, 107 mmol), N-Bromsuccinimid (23,7 g, 133 mmol) und  $\text{CHCl}_3$  (1600 ml) wurde 2 h in einem starken Licht (Filmlampe) gehalten, wobei das Gemisch sanft refluxierte. Weiter-



7,50 mmol) und Hydroxybenzotriazolhydrat (HOBT) (372 mg, 2,75 mmol) in DMF (22 ml) wurde mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC) (1,05 g, 5,50 mmol) behandelt, auf Umgebungstemperatur erwärmt und 18 h dabei gehalten. Es wurde dann mit Wasser (100 ml) und Et<sub>2</sub>O (75 ml) gemischt. Ein Feststoff fiel aus. Die Et<sub>2</sub>O-Schicht und der Feststoff wurden mit Wasser gewaschen; der Feststoff wurde durch Filtration gewonnen, mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet, wobei 1,25 g 45 erhalten wurden:

Fp 160–1564°C; <sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,34 (s, 9H), 2,14 (s, 6H), 2,73 (t, 2H), 2,90, 3,01 (s, s, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,58, 3,65 (s, s, 4H), 3,74 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,93 (d, 2H).

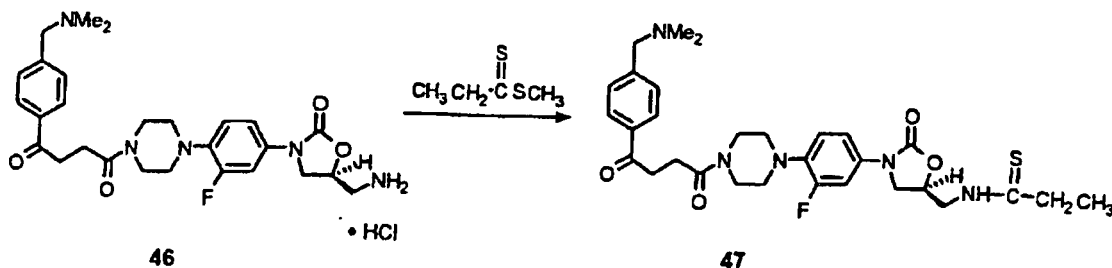
Stufe 6:



**[0075]** Ein Kolben, der 45 (1,20 g, 1,96 mmol) enthält, wurde in einem Eisbad gekühlt und mit 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan (10 ml) behandelt. Das Gemisch wurde in dem Eisbad 2 h und bei Umgebungstemperatur 1,5 h gerührt und dann unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit drei 40-ml-Portionen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verrieben, wobei nach jeder Zugabe konzentriert wurde, wobei 46, ein weißer Feststoff, erhalten wurde:

Fp > 210°C; MS (EI) m/z 511,2 (M<sup>+</sup>); IR (Drift) 3352, 1759, 1685, 1645, 1629 cm<sup>-1</sup>.

Stufe 7:

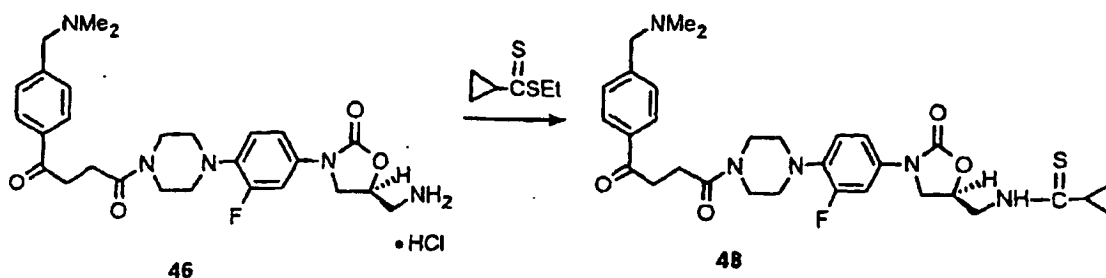


**[0076]** Ein gerührtes Gemisch von 46 (0,98 mmol), Triethylamin (1,1 ml, 7,84 mmol), Methylthiopropanoat (471 mg, 3,92 mmol) und MeOH (13,6 ml) wurde 3 d bei Umgebungstemperatur gehalten und eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5% NH<sub>4</sub>OH–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation des Produkts aus EtOAc ergaben 360 mg von 47, einem weißen Feststoff:

<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,13 (t, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,57 (q, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,90, 3,00 (s, s, 4H), 3,22 (t, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,58, 3,66 (s, s, 4H), 3,80 (d, d, 1H), 3,90 (t, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,93 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,93 (d, 2H), 10,30 (t, 1H);

Beispiel 14:

N-(((5S)-3-(4-(4-(4-(4-(Dimethylamino)methyl)phenyl)-4-oxobutanoyl)-1-piperazinyl)-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropanecarbothioamid (48)



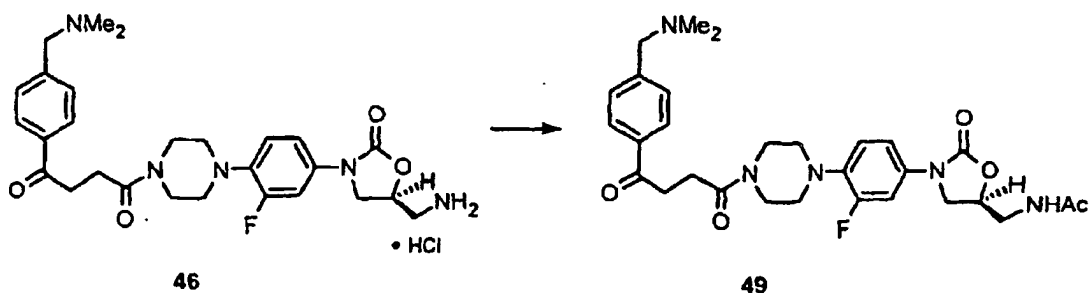
**[0077]** Ein gerührtes Gemisch von 46 (0,98 mmol), Triethylamin (1,1 ml, 7,8 mmol) und MeOH (13,6 ml) wurde

mit Ethylcyclopropancarbodithioat (573 mg, 3,92 mmol) behandelt, 3 Tage bei Umgebungstemperatur gehalten und eingengt. Der Rückstand wurde auf Silicagel chromatographiert und das Produkt wurde aus EtOAc kristallisiert, wobei 375 mg von 48, einem weißen Feststoff, erhalten wurden:

Fp 174–175°C;  $^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  0,84 (m, 2H), 1,02 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,14 (m, 1H), 2,73 (t, 2H), 2,90, 3,00 (s, s, 4H), 3,22 (t, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,58, 3,66 (s, s, 4H), 3,79 (dd, 1H), 3,94 (m, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,93 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,93 (d, 2H), 10,47 (s, 2H); MS (CI)  $m/z$  596 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 551,2, 536,1, 509,1, 218,1, 174,8, 161,2, 58,1.

## Beispiel 15:

N-(((5S)-3-{4-[4-(4-{4-[(Dimethylamino)methyl]phenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]-3-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (49)



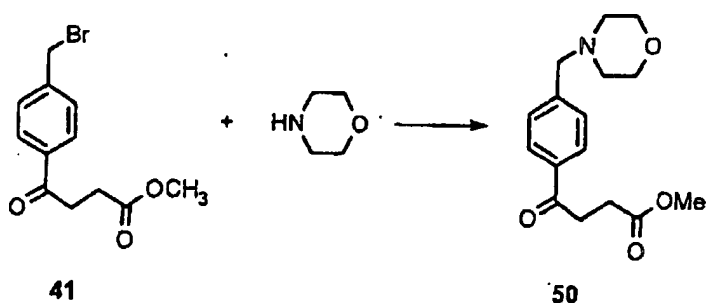
**[0078]** Ein gerührtes Gemisch von 46 (0,981 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), THF (10 ml) und Triethylamin (1,1 ml, 7,85 mmol) wurde mit Acetylchlorid (128  $\mu\text{l}$ , 1,47 mmol) behandelt, 3 Tage bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser gemischt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5%  $\text{NH}_4\text{OH-CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus EtOAc ergaben 369 mg von 49, einem weißlichen Feststoff:

Fp 190–192°C; MS (EI)  $m/z$  553,2 ( $\text{M}^+$ ), 509,2, 467,4, 334,3, 218,2, 134,1, 84,1, 58,5; IR (Drift) 3315, 1743, 1686, 1647  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_5$ : C, 62,91; H, 6,55; N, 12,65. Gefunden: C, 62,60; H, 6,59; N, 12,59.

## Beispiel 16:

N-(((5S)-3-[3-Fluor-4-(4-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanthioamid (54)

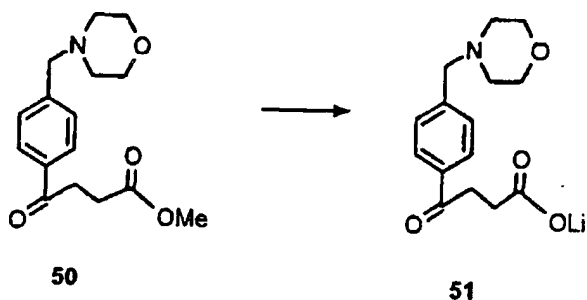
## Stufe 1:



**[0079]** Ein gerührtes Gemisch von 41 (4,00 g eines 84:16-Gemischs von 41 und 42, 11,8 mmol 41), Morpholin (4,1 ml, 47 mmol), Aceton 180 ml und einer kleinen Menge NaI wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Eine Lösung des Rückstands in 1 N HCl wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen, mit festem  $\text{NaHO}_3$  auf pH 9–10 eingestellt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt, wobei 3,50 g von 50, einem gelben Feststoff, erhalten wurden:

Fp 79–80,5°C; MS (EI)  $m/z$  290,6 ( $\text{M}^+$ ), 260,1, 218,2, 204,7, 174,6, 89,4, 86,9; IR (Drift) 1732, 1684  $\text{cm}^{-1}$ .

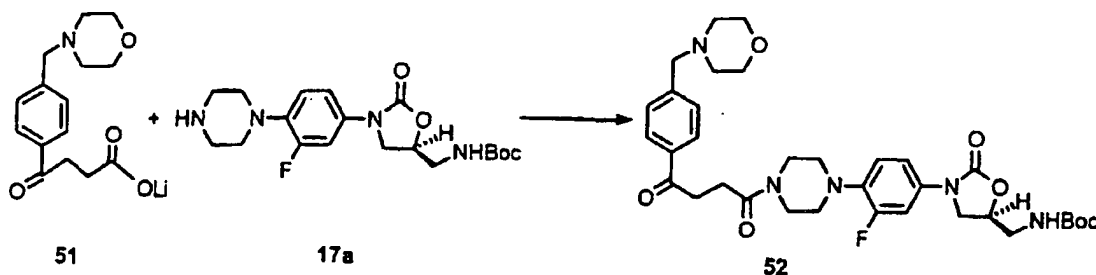
## Stufe 2:



**[0080]** Eine gerührte Lösung von 50 (3,44 g, 11,8 mmol) in MeOH (80 ml) wurde mit 1 N LiOH (15 ml) behandelt, 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Zwei 100-ml-Portionen Et<sub>2</sub>O wurden zu dem Rückstand gegeben, wobei nach jeder Zugabe konzentriert wurde, wobei 51, ein hellbrauner Feststoff, erhalten wurde:

MS (EI) m/z 260,6, 218,8, 204,4, 174,6, 90,3, 57,1; IR (Drift) 1668 cm<sup>-1</sup>.

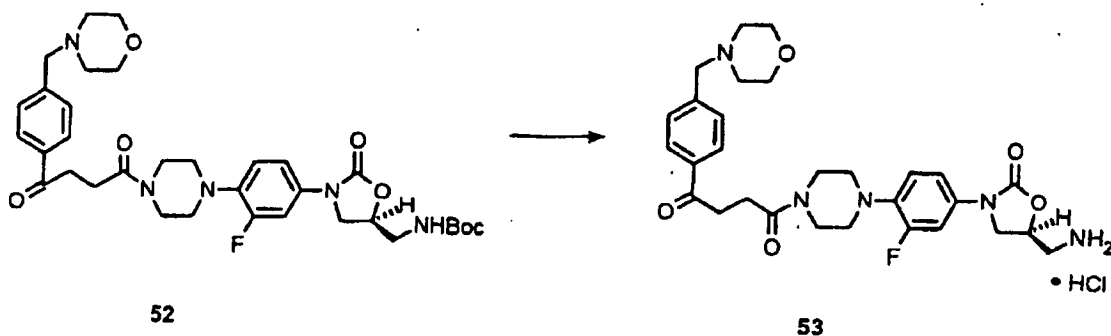
## Stufe 3:



**[0081]** Ein gerührtes eiskaltes Gemisch von 51 (11,8 mmol), 17a (4,42 g, 11,2 mmol), HOBT (1,75 g, 13,0 mmol) und DMF (75 ml) wurde mit EDC (4,98 g, 26,0 mmol) behandelt, sich langsam auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und 3 d stehengelassen. Es wurde dann mit Wasser (300 ml) und Et<sub>2</sub>O (500 ml) gemischt, wobei sich ein Feststoff bildete. Das Et<sub>2</sub>O-Feststoff-Gemisch wurde mit Wasser gewaschen und filtriert. Der Feststoff wurde mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet, wobei 5,72 g von 52, einem weißlichen Feststoff, erhalten wurden:

Fp 128–131°C; MS (FAB) m/z 654,3 (M + H<sup>+</sup>), 598,3, 393,2, 260,1, 100,1, 57,1; HRMS (FAB) berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>7</sub> (M + H<sup>+</sup>) 654,3303, gefunden 654,3289; IR (Drift) 1742, 1710, 1687, 1652 cm<sup>-1</sup>.

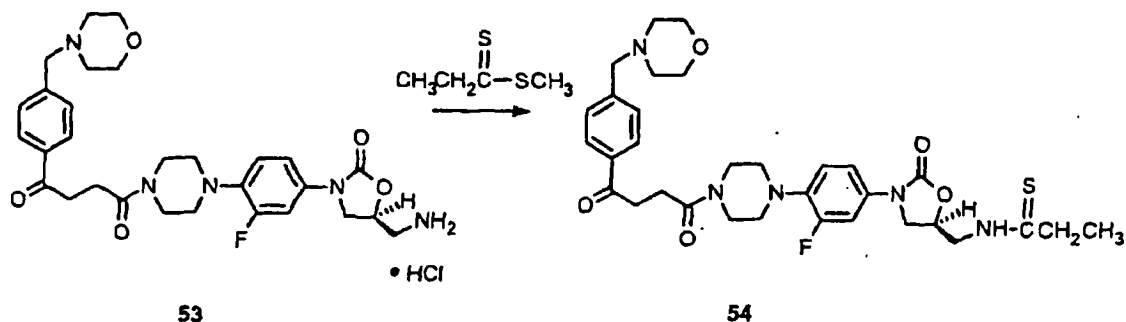
## Stufe 4:



**[0082]** Der Feststoff 52 (4,00 g, 6,29 mmol) wurde in einem Eisbad gekühlt und mit 4 N HCl in Dioxan (40 ml) behandelt. Das gerührte Gemisch wurde in dem Eisbad 1 h und bei Umgebungstemperatur 1 h gehalten und dann unter Vakuum eingeeengt. Drei 50-ml-Portionen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden zu dem Rückstand gegeben, wobei nach jeder Zugabe konzentriert wurde, wobei 53, ein weißlicher Feststoff, erhalten wurde:

MS (EI) m/z 553,0 (M<sup>+</sup>), 467,2, 454,1, 377,4, 292,2, 259,3, 174,6, 86,4; IR (Drift) 1759, 1685, 1646, 1627, 1608 cm<sup>-1</sup>.

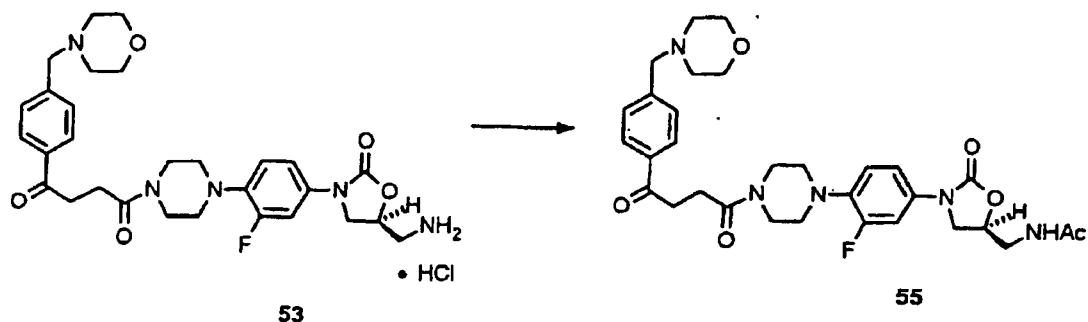
## Stufe 5:



**[0083]** Eine gerührte Lösung von 49 (ein Drittel des Produkts der vorherigen Reaktion – etwa 2,07 mmol) und Triethylamin (2,31 ml, 16,6 mmol) in MeOH (28 ml) wurde mit Methylthiopropionat<sup>5</sup> (996 mg, 8,28 mmol) behandelt und 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Sie wurde dann unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  gemischt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2,5% MeOH–0,25%  $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts zunächst aus EtOAc und dann EtOH ergaben 727 mg 50: Fp 160°C;  $^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,13 (t, 3H), 2,35 (s, 4H), 2,57 (q, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,90, 3,00 (s, s, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,55 (m, 8H), 3,66 (s, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,93 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,93 (d, 2H), 10,31 (s, 1H); MS (FAB)  $m/z$  626,3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 260,2, 204,2, 100,1, 86,1; IR (Drift) 3250, 1743, 1683, 1647  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ : C, 61,42; H, 6,44; N, 11,19. Gefunden: C, 61,26; H, 6,48; N, 11,12.

## Beispiel 17:

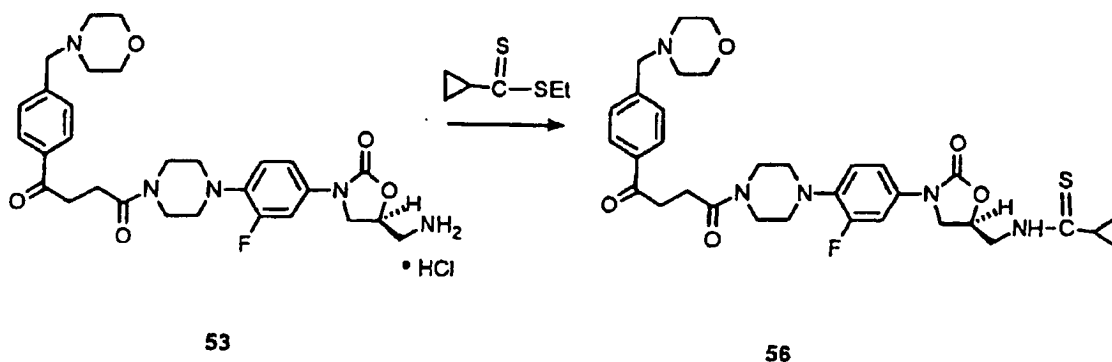
N-((5S)-3-[3-Fluor-4-(4-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]-4-oxobutanoyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (55)



**[0084]** Ein gerührtes Gemisch von 53 (etwa 2,07 mmol), Triethylamin (2,3 ml, 16,6 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (21 ml) und THF (21 ml) wurde mit Acetylchlorid (270 mg, 3,11 mmol) behandelt und 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde unter Vakuum eingengt und der Rückstand wurde mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  gemischt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit Gemischen von MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , die 2,5–10% MeOH und 0,25–1%  $\text{NH}_4\text{OH}$  enthielten, ergab das Produkt, das aus EtOH kristallisierte, wobei 835 mg 55 erhalten wurden: Fp 178–179°C;  $^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,82 (s, 3H), 2,34 (m, 4H), 2,73 (t, 2H), 2,90, 3,00 (s, s, 4H), 3,22 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,55 (m, 8H), 3,66 (m, 3H), 4,07 (t, 1H), 4,69 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,93 (d, 2H), 8,21 (t, 1H),

## Beispiel 18:

N-(((5S)-3-[3-Fluor-4-(4-{4-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropancarbothioamid (56)



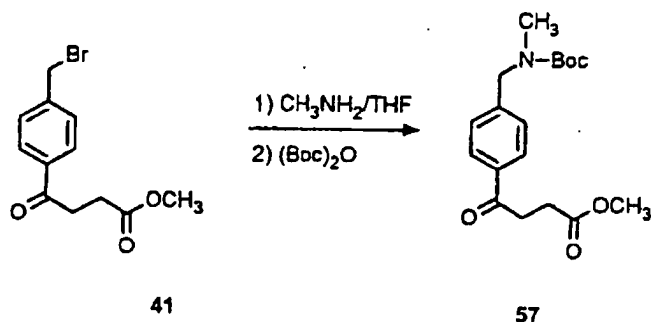
**[0085]** Eine gerührte Lösung von 53 (etwa 2,07 mmol) und Triethylamin (2,3 ml, 16,6 mmol) in MeOH (28 ml) wurde mit Ethylcyclopropancarbothioat (1,21 g, 8,28 mmol) behandelt, 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeengt. Ein Gemisch des Rückstands in gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2,5% MeOH-0,25%  $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts zunächst aus EtOAc und dann aus EtOH ergaben 713 mg 56:

Fp 173–184°C;  $^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  0,84 (m, 2H), 1,02 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (m, 4H), 2,73 (t, 2H), 2,90, 3,00 (s, s, 4H), 3,22 (t, 2H), 3,55 (m, 8H), 3,66 (s, 2H), 3,79 (dd, 1H), 3,94 (m, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,93 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,93 (d, 2H), 10,47 (s, 1H).

## Beispiel 19:

N-(((5S)-3-[3-Fluor-4-[4-(4-[(methylamino)methyl]phenyl)-4-oxobutanoyl]piperazin-1-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (60)

## Stufe 1:



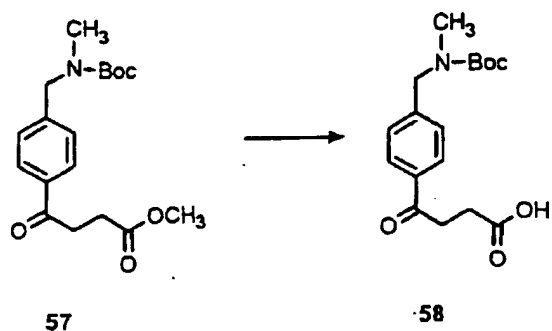
a) Eine Lösung von 4 (1,00 g eines 85:15-Gemischs von 4 und 5) in THF (10 ml) wurde zu einer gerührten 2 M Lösung von Methylamin in THF (35 ml) gegeben, 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeengt. Eine Lösung des Rückstands in verdünntem HCl (10 ml) wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen und dann mit festem  $\text{NaHCO}_3$  alkalisch gemacht.

b) Das Gemisch der Stufe a) wurde mit THF (25 ml) behandelt, in einem Eisbad gekühlt und unter Rühren mit Di-(tert-butyl)dicarbonat (998 mg, 4,58 mmol) behandelt. Es wurde sich langsam auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und 4 h stehengelassen. Es wurde dann mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingeengt.

**[0086]** Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 25% EtOAc-Heptan ergab 816 mg 57:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,35, 1,42 (s, s, 9H), 2,63 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,95 (d, 2H).

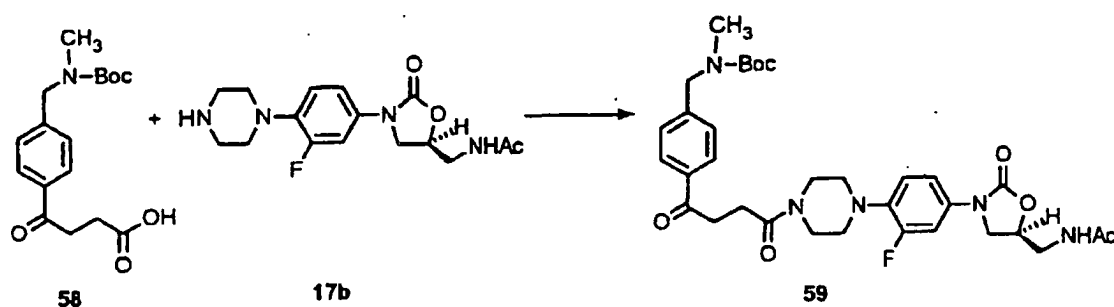
## Stufe 2:



**[0087]** Ein gerührtes Gemisch von 53 (767 mg, 2,29 mmol), 1 N LiOH (2,8 ml) und MeOH (15 ml) wurde 5 h bei Umgebungstemperatur gehalten, mit weiterem LiOH (1 ml) und Wasser (2,8 ml) behandelt, 2 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum zur Entfernung von MeOH eingengt. Es wurde auf einem Eisbad gekühlt, mit 1 N HCl (4 ml) angesäuert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt, wobei 613 mg von 58, einem weißen Schaum, erhalten wurden:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,35, 1,41 (s, s, 9H), 2,56 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 12,12 (s, 1H).

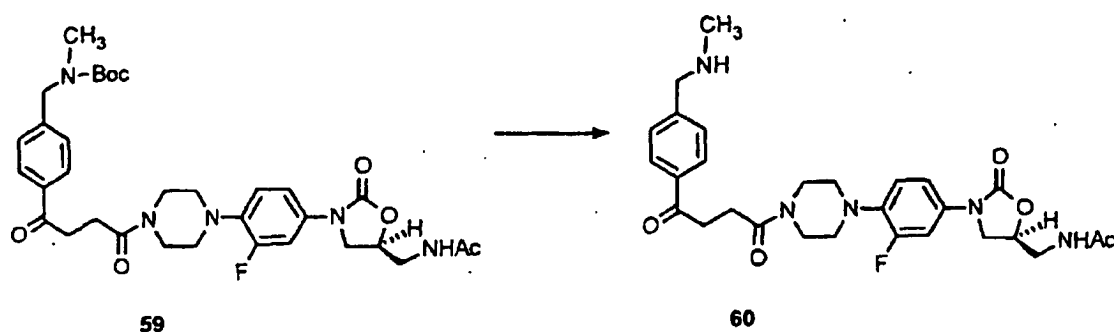
## Stufe 3:



**[0088]** Ein eiskaltes gerührtes Gemisch von 58 (715 mg, 2,22 mmol), 17b (748 mg, 2,22 mmol), HOBT (330 mg, 2,44 mmol) und DMF (18 ml) wurde mit EDC (936 mg, 4,88 mmol) behandelt und sich langsam auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und 18 h stehengelassen. Es wurde unter Vakuum eingengt und der Rückstand wurde auf Silicagel mit 4% MeOH–0,4%  $\text{NH}_4\text{OH}$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  chromatographiert, wobei 878 mg von 59, einem weißen Feststoff, erhalten wurden:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,35, 1,42 (s, s, 9H), 1,81 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,89, 2,99 (s, s, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,66 (m, 3H), 4,07 (t, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 8,24 (m, 1H); MS (EI)  $m/z$  639,2 ( $\text{M}^+$ ), 335,1, 307,1, 306,1, 249,1, 248,1, 204,1; IR (Drift) 3315, 1743, 1692, 1646  $\text{cm}^{-1}$ .

## Stufe 4:



**[0089]** Der Feststoff 59 (616 mg, 0,963 mmol) wurde in einem Eisbad gekühlt und mit 4 N HCl in Dioxan (10 ml) behandelt. Das gerührte Gemisch wurde 1 h in dem Eisbad und 30 min bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser (10 ml) und gesättigtem

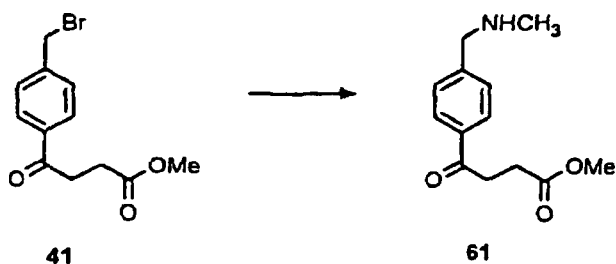
NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) gemischt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingeeengt. Kristallisation des Rückstands aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-Hexan ergab 427 mg 60:

<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,81 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,89, 2,99 (s, s, 4H), 3,22 (t, 2H), 3,32 (breites s), 3,38 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,68 (m, 5H), 4,07 (t, 1H), 4,69 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,92 (d, 2H), 8,23 (t, 1H).

## Beispiel 20:

N<sup>1</sup>-(4-{4-[4-(4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl}benzyl-N<sup>1</sup>-methylglycinamid (65)

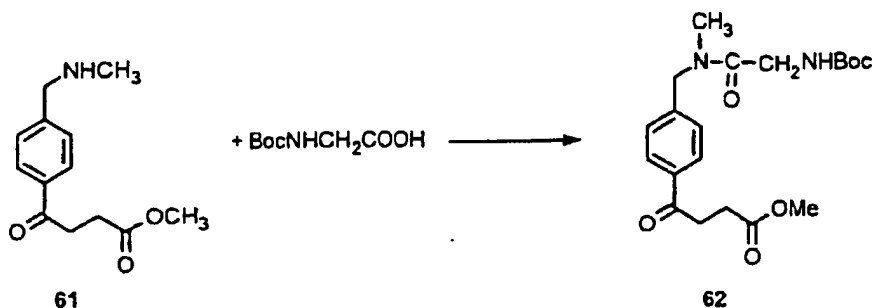
## Stufe 1:



**[0090]** Eine Lösung von 41 (1,00 g eines 85:15-Gemischs von 41 und 42) in THF (10 ml) wurde während 10 min zu einer gerührten 2 M Lösung von Methylamin in THF (35 ml) gegeben, 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Eine Lösung des Rückstands in verdünnter HCl wurde mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und dann mit festem NaHCO<sub>3</sub> alkalisch gemacht. Sie wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingeeengt, wobei 538 mg 41 erhalten wurden.

<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 2,23 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,91 (d, 2H); MS (EI) m/z 235,1 (M<sup>+</sup>), 205,1, 204,1, 162,1, 148,1, 120,0; IR (Drift) 3331, 1738, 1685 cm<sup>-1</sup>.

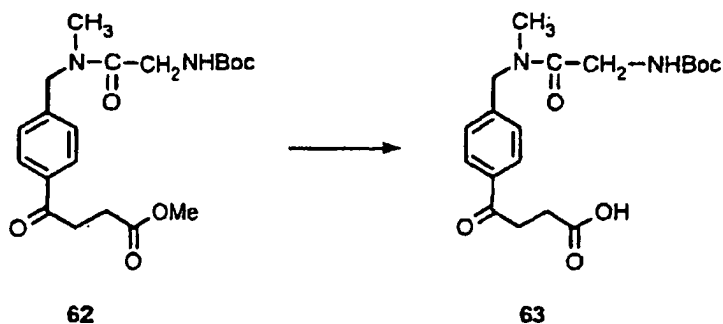
## Stufe 2:



**[0091]** Eine gerührte eiskalte Lösung von 61 (509 mg, 2,16 mmol), N-tert-Boc-glycin (378 mg, 2,16 mmol) und HOBT (321 mg, 2,38 mmol) in DMF (18 ml) wurde mit EDC (912 mg, 4,76 mmol) behandelt, langsam auf Umgebungstemperatur erwärmt und 18 h gehalten. Sie wurde unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde mit Wasser gemischt und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 40–50% EtOAc-Heptan ergab 765 mg von 62, einem Öl:

<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,34, 1,37 (s, s, 9H), 2,63 (t, 2H), 2,81, 2,90 (s, s, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,76, 3,84 (d, d, 2H), 4,56, 4,62 (s, s, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,92, 7,98 (d, d, 2H); IR (Drift) 3419, 3362, 1737, 1714, 1687, 1658 cm<sup>-1</sup>.

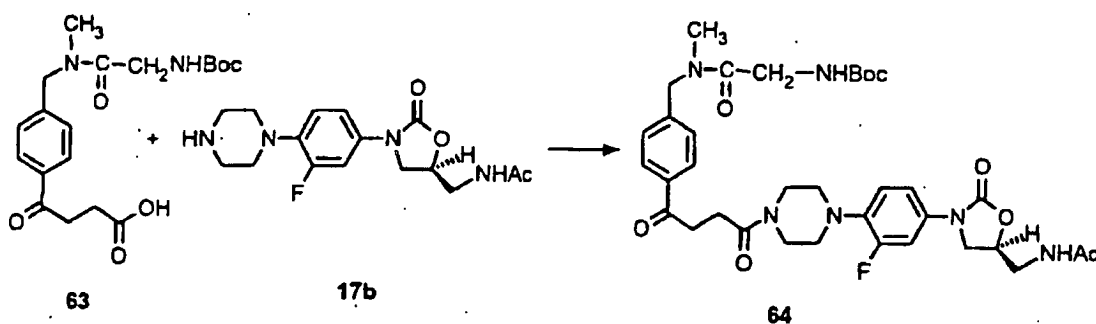
## Stufe 3:



**[0092]** Ein gerührtes Gemisch von 62 (701 mg, 1,79 mmol) und MeOH (12 ml) wurde mit 1 N LiOH (2,2 ml) behandelt und 5 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Weiteres Wasser (2,2 ml) und LiOH (1 ml) wurden gegeben und das Gemisch wurde etwa 6 h bei Umgebungstemperatur gehalten und zur Entfernung von MeOH eingengt. Dieses Gemisch wurde in einem Eisbad gekühlt, mit 1 N HCl angesäuert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt, wobei 616 mg von 63, einem weißen Schaum, erhalten wurden:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,34, 1,37 (s, s, 9H), 2,55 (t, 2H), 2,80, 2,90 (s, s, 3H), 3,21 (t, 2H), 3,77, 3,84 (d, d, 2H), 4,56, 4,62 (s, s, 2H), 6,81 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,92, 7,97 (d, d, 2H).

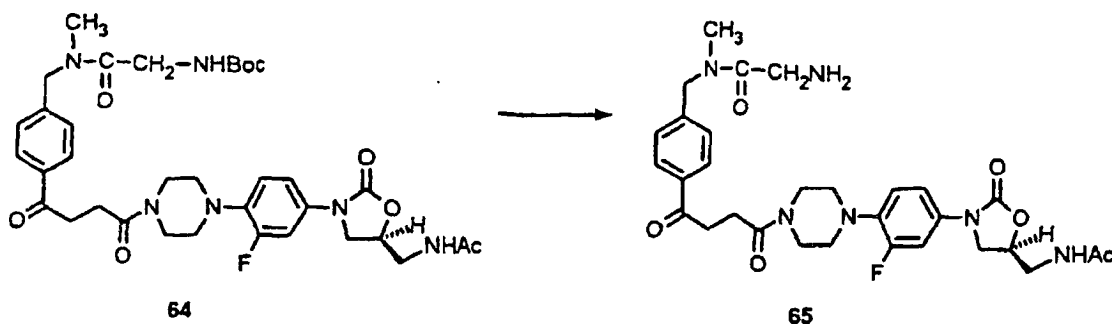
## Stufe 4:



**[0093]** Ein eiskaltes gerührtes Gemisch von 63 (555 mg, 1,47 mmol), 17b (493 mg, 1,47 mmol), HOBT (219 mg, 1,62 mmol) und DMF (12 ml) wurde mit EDC (620 mg, 3,23 mmol) behandelt, langsam auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und 18 h hierbei gehalten. Es wurde unter Vakuum eingengt und der Rückstand wurde auf Silicagel mit 5% MeOH-0,5%  $\text{NH}_4\text{OH-CH}_2\text{Cl}_2$  chromatographiert. Das Produkt wurde aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH-Hexan kristallisiert, wobei 756 mg 64 erhalten wurden:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,34, 1,37 (s, s, 9H), 1,81 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,81, 2,90 (s, s, 3H), 2,90, 2,99 (s, s, 4H), 3,21 (m, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,57, 3,66 (s, s, 4H), 3,68 (m, 1H), 3,78, 3,84 (d, d, 2H), 4,07 (t, 1H), 4,57, 4,63 (s, s, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,93, 7,98 (d, d, 2H), 8,23 (t, 1H); MS (FAB)  $m/z$  697 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 696 ( $\text{M}^+$ ), 597,3, 261,1, 204,1; HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{FN}_6\text{O}_8$  ( $\text{M}^+$ ) 696,3282, gefunden 696,3293.

## Stufe 5:



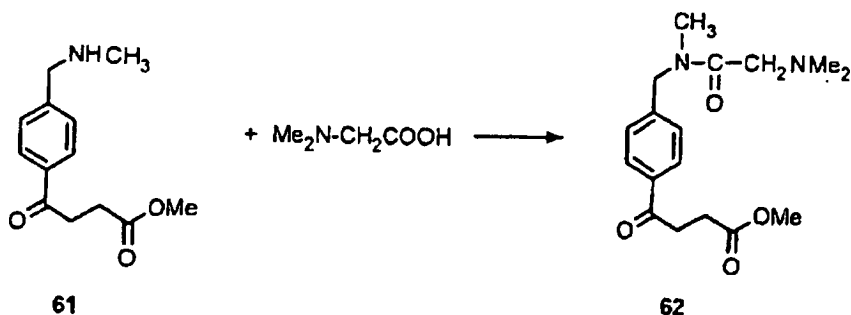
**[0094]** Der Feststoff 64 (400 mg, 0,574 mmol) wurde in einem Eisbad gekühlt und mit 4 N HCl in Dioxan (10

ml) behandelt. Das gerührte Gemisch wurde 1 h in dem Eisbad und 30 min bei Umgebungstemperatur gehalten und dann unter Vakuum eingeeengt. Ein Gemisch von dem Rückstand in Wasser (10 ml) und gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingeeengt. Kristallisation des Rückstands aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOAc-Hexan ergab 281 mg 65:  
 MS (EI) m/z 596 ( $\text{M}^+$ ), 552,3, 510,3, 495,3, 336,2, 306,2, 294,2, 250,3, 151,1; IR (Drift) 3541, 3372, 3326, 1743, 1686, 1646  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{FN}_6\text{O}_6$ : C, 60,39; H, 6,25; N, 14,09. Gefunden: C, 60,08; H, 6,88; N, 13,75.

## Beispiel 21:

$\text{N}^1$ -(4-{4-[4-(4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl}benzyl)- $\text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -trimethylglycinamid (68)

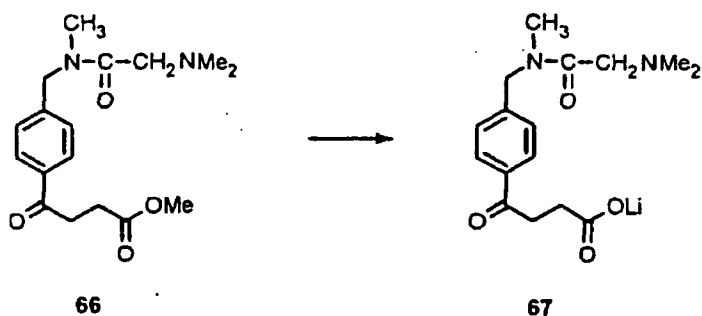
## Stufe 1:



**[0095]** Ein gerührtes eiskaltes Gemisch von 61 (509 mg, 2,16 mmol), HOBT (321 mg, 2,38 mmol), N,N-Dimethylglycin (222 mg, 2,16 mmol) und DMF (18 ml) wurde mit EDC (912 mg, 4,76 mmol) behandelt und sich langsam auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen. Es wurde 18 h bei dieser Temperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde auf Silicagel mit 4% MeOH-0,4%  $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  chromatographiert, wobei 578 mg von 62, einem gelben Öl, erhalten wurden:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  2,15, 2,20 (s, s, 6H), 2,63 (t, 2H), 2,74, 2,97 (s, s, 3H), 3,08, 3,13 (s, s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,54, 4,74 (s, s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,95 (m, 2H); MS (EI) m/z 320,1 ( $\text{M}^+$ ), 289,1, 205,0, 146,0, 119,0, 118,0.

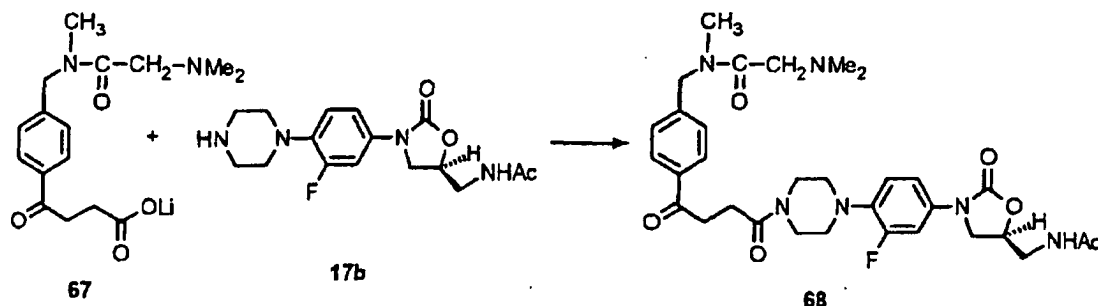
## Stufe 2:



**[0096]** Ein gerührtes Gemisch von 66 (541 mg, 1,69 mmol), 1 M Lithiumhydroxid (2,0 ml) und MeOH (11 ml) wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten, mit weiterem LiOH (0,5 ml) behandelt und 8 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde unter Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  verrieben, wobei 67, ein weißer Feststoff, erhalten wurde:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  2,15, 2,19 (s, s, 6H), 2,24 (t, 3H), 2,73, 2,95 (s, s, 3H), 3,07 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 4,52, 4,72 (s, s, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,89 (m, 2H); MS (FAB) m/z 313 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ); HRMS FAB berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{LiN}_2\text{O}_4$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 313,1739, gefunden 313,1739.

## Stufe 3:

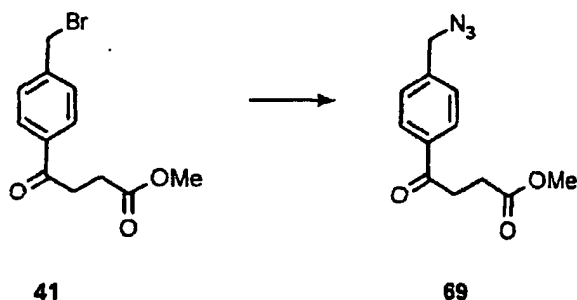


**[0097]** Ein gerührtes eiskaltes Gemisch von 67 (468 mg, 1,50 mmol), 17b (505 mg, 1,50 mmol), HOBT (223 mg, 1,65 mmol) und DMF (12 ml) wurde mit EDC (633 mg, 3,30 mmol) behandelt und sich langsam auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen. Es wurde 24 h bei dieser Temperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser gemischt und mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ - $\text{CHCl}_3$  und Kristallisation des Produkts aus EtOAc- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Hexan ergaben 638 mg von 68, einem weißen Feststoff: MS (EI)  $m/z$  580,4, 565,3, 552,3, 335,2, 306,2; MS (CI)  $m/z$  625 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ); IR (Drift) 3306, 1743, 1688, 1645  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{FN}_6\text{O}_6$ : C, 61,52; H, 6,61; N, 13,45. Gefunden: C, 61,10; H, 6,71; N, 13,32.

## Beispiel 22:

$\text{N}^1$ -(4-{4-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorophenyl]-piperazin-1-yl]-4-oxobutanoat})benzyl)- $\text{N}^2$ , $\text{N}^2$ -dimethylglycinamid (75)

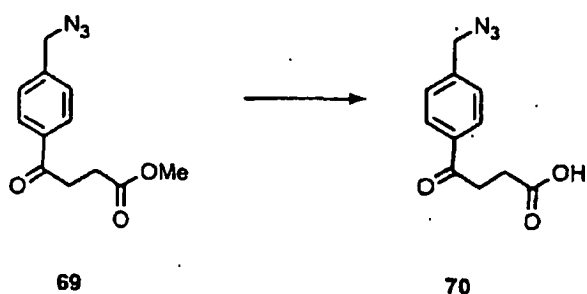
## Stufe 1:



**[0098]** Ein gerührtes Gemisch von 41 (16,7 g eines 9:1-Gemischs von 41 und 42), Natriumazid (22,3 g, 343 mmol) und DMF (84 ml) wurde 4 h bei 40–45°C erwärmt und mit EtOAc (200 ml) verdünnt. Es wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 10–30% EtOAc–5%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Heptan ergab 12,1 g 69:

Fp 29–30°C;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,77 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,42 (d, 2H), 8,00 (d, 2H); MS (EI)  $m/z$  247,0 ( $\text{M}^+$ ), 216,0, 205,5, 160,0, 132,0, 104,4; IR (Drift) 2103, 1735, 1686  $\text{cm}^{-1}$ .

## Stufe 2:

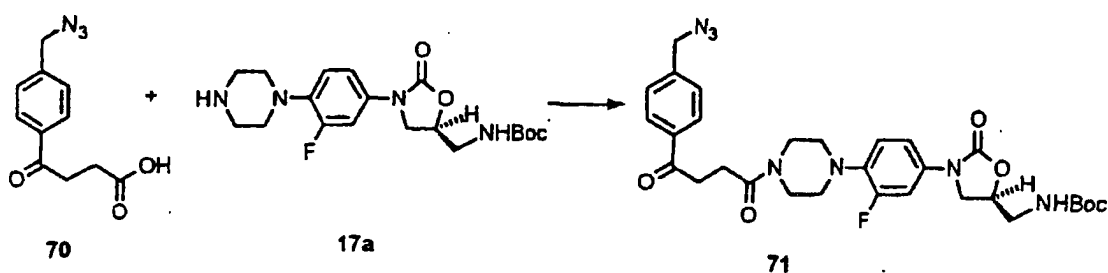


**[0099]** Ein gerührtes Gemisch von 23 (12,0 g, 48,5 mmol) und MeOH (320 ml) wurde mit 1 N LiOH (53,4 ml) behandelt und 21 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Weiteres LiOH (2,6 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 4 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum zur Entfernung von MeOH eingengt. Die gebildete wässrige Lösung wurde mit 1 N HCl angesäuert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wur-

de getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingeeengt. Verreiben des Rückstands mit 10% EtOAc/Heptan (100 ml) ergab 10,04 g 24:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]  $\delta$  2,82 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,42 (d, 2H), 8,00 (d, 2H).

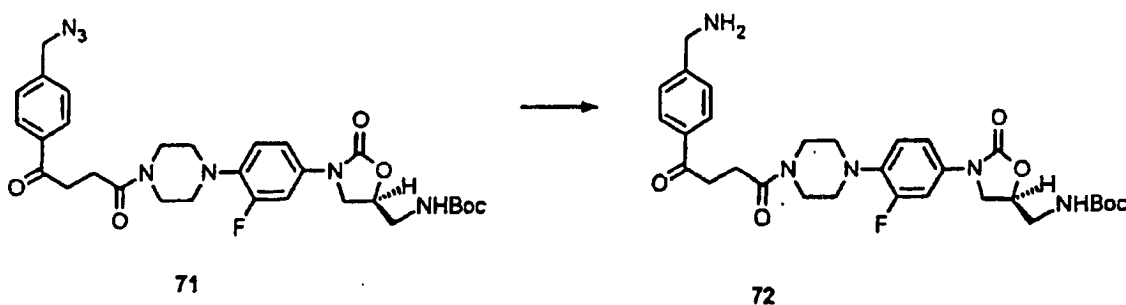
Stufe 3:



**[0100]** Ein eiskaltes gerührtes Gemisch von 70 (10,0 g, 42,9 mmol), 17a (16,92 g, 42,9 mmol), HOBt (6,38 g, 47,2 mmol) und DMF (377 ml) wurde mit EDC (18,1 g, 94,4 mmol) behandelt und 4 h gehalten. Es wurde mit Wasser (1 l) verdünnt und mit 1:1  $\text{Et}_2\text{O}$ -Heptan (500 ml) gemischt. Der Feststoff wurde durch Filtration gewonnen, mit Wasser und Heptan gewaschen und getrocknet. Umkristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Heptan ergab 20,0 g 71:

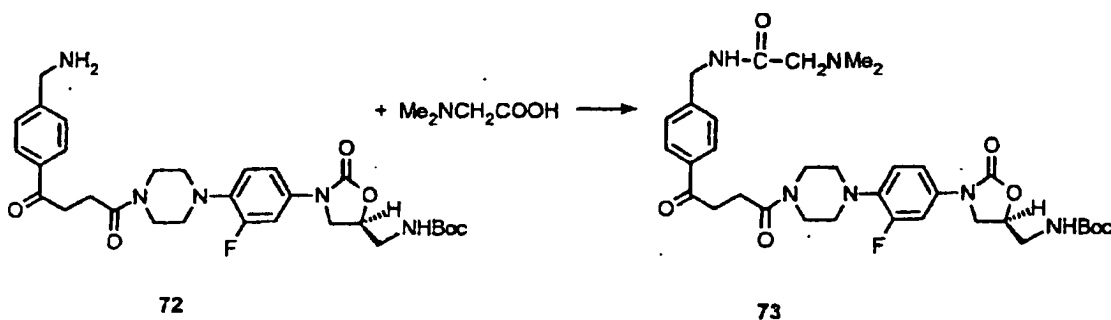
Fp 160–160,5°C;  $^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,34 (s, 9H), 2,74 (t, 2H), 2,90, 3,00 (s, s, 4H), 3,24 (m, 4H), 3,58, 3,66 (s, s, 4H), 3,74 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 8,00 (d, 2H); MS (EI)  $m/z$  609,2 ( $\text{M}^+$ ), 308,1, 165,0, 138,0, 137,0; IR (Drift) 3376, 2132, 2095, 1788, 1732, 1685, 1652  $\text{cm}^{-1}$ .

Stufe 4:



**[0101]** Ein Gemisch von 71 (4,97 g, 8,15 mmol), 10% Palladium-auf-Kohle-Katalysator (1,25 g) und THF (300 ml) wurde mit einem Anfangsdruck von 45 psi 1,5 h hydriert. Der Kolben wurde evakuiert und erneut mit Wasserstoff (45 psi) gefüllt und die Reaktion wurde 2 h fortgesetzt. Das Gemisch wurde über Celite filtriert; der Feststoff wurde gut mit THF gewaschen und das Filtrat wurde unter Vakuum eingeeengt, wobei 4,95 g von 72, einem weißen Schaum, erhalten wurden: IR (Drift) 3320, 1753, 1710, 1684, 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

Stufe 5:

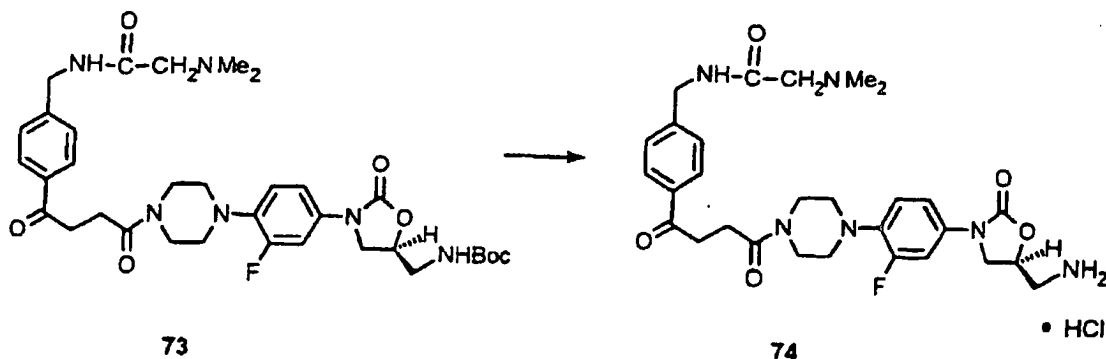


**[0102]** Ein eiskaltes gerührtes Gemisch von 72 (2,00 g, 3,43 mmol), N,N-Dimethylglycin (354 mg, 3,43 ml), HOBt (510 mg, 3,77 mmol) und DMF (30  $\mu\text{l}$ ) wurde mit EDC (1,45 g, 7,55 mmol) behandelt und 3 h gehalten. Es wurde dann mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (Emulsionen). Der Extrakt wurde ge-

trocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5%  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$  ergab 473 mg 73:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,33 (s, 9H), 2,21 (s, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,89, 2,99 (s, s, 4H), 2,93 (s, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,66 (s, s, 4H), 3,74 (dd, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,67 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,41 (t, 1H).

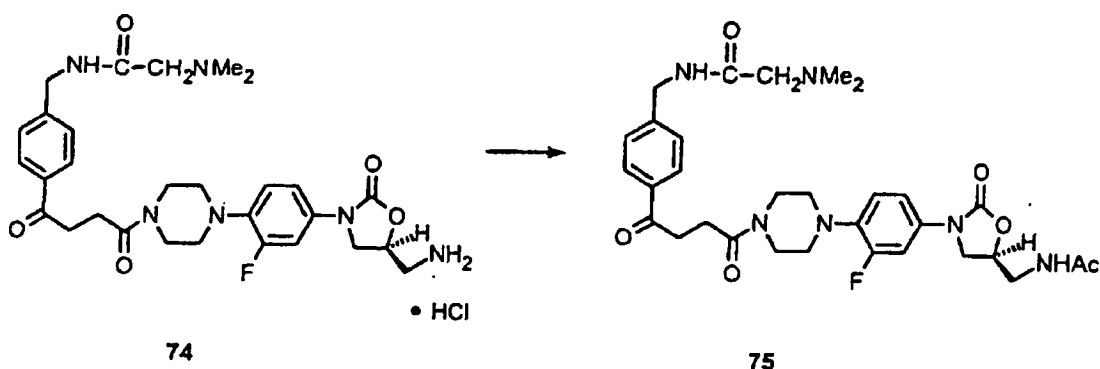
Stufe 6:



**[0103]** Festes 73 (356 mg, 0,532 mmol) wurde in einem Eisbad gekühlt und mit 4 N HCl in Dioxan (10 ml) behandelt. Das gerührte Gemisch wurde 2 h in dem Eisbad und 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten und dann unter Vakuum eingeengt. Vier Portionen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) wurden zu dem Rückstand gegeben, wobei nach jeder Zugabe konzentriert wurde, wobei 451 mg von 74, einem weißlichen Feststoff, erhalten wurden:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  2,73 (m, 2H), 2,79, 2,81 (s, s, 6H), 2,90, 3,00 (s, s, 4H), 3,22 (m, 4H), 3,54, 3,66 (s, s, 4H), 3,86 (dd, 1H), 4,01 (d, 2H), 4,14 (t, 1H), 4,41 (d, 2H), 4,95 (m, 1H), 6,22 (breites s), 4H), 7,15 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,49 (s, 3H), 9,36 (t, 1H), 10,02 (breites s, 1H).

Stufe 7:

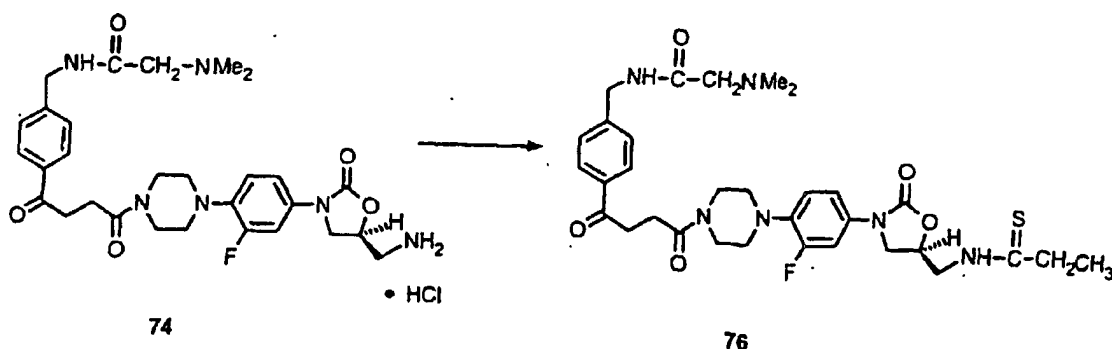


**[0104]** Eine gerührte eiskalte Lösung von 74 (etwa 0,357 mmol) in Pyridin (8 ml) wurde mit Essigsäureanhydrid (47  $\mu\text{l}$ , 0,497 mmol) behandelt und sich während 1 h auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen. Sie wurde 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel zunächst mit 5%  $\text{MeOH-0,5\% NH}_4\text{OH-CH}_2\text{Cl}_2$  und dann mit 2,5%  $\text{MeOH-0,5\% NH}_4\text{OH-CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus  $\text{MeOH}$  ergaben 56 mg 75:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ] 1,81 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,72 (t, 2H), 2,91 (m, 4H), 2,99 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,66 (m, 3H), 4,07 (t, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,23 (t, 1H), 8,40 (t, 1H); MS (EI)  $m/z$  610,2 ( $\text{M}^+$ ), 335,1, 306,1, 106,1; HRMS berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{FN}_6\text{O}_6$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 611,2993, gefunden 611,2996.

## Beispiel 23:

N<sup>1</sup>-(4-{4-[4-[2-Fluor-4-{(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolyamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl]piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl}benzyl)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimethylglycinamid (76)



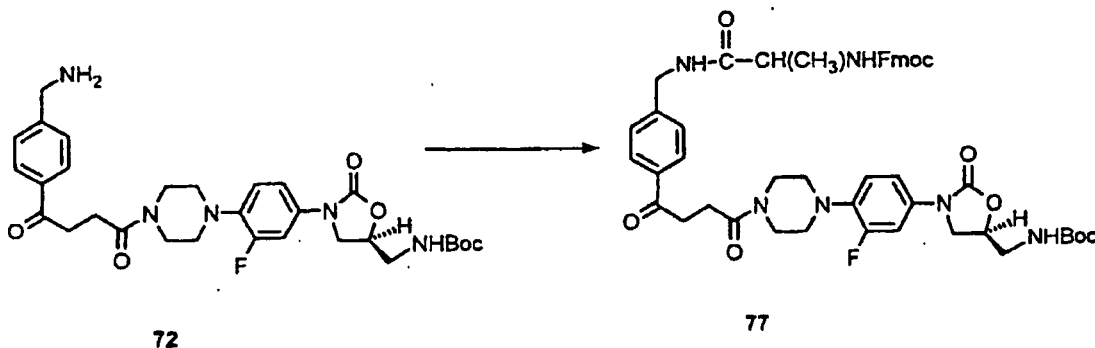
**[0105]** Eine gerührte Lösung von 74 (270 mg, etwa 0,318 mmol) in MeOH (15 ml) wurde in einem Eisbad gekühlt und mit Et<sub>3</sub>N (0,46 ml, 3,31 mmol) und Ethyldithiopropionat (111 mg, 0,828 mmol) behandelt. Sie wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten, auf Silicagel (2 g) adsorbiert und auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5% NH<sub>4</sub>OH–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert. Das Produkt wurde aus MeOH–Aceton–Et<sub>2</sub>O kristallisiert, wobei 130 mg von 76, einem weißen Feststoff, erhalten wurden:

<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,12 (t, 3H), 2,57 (q, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,89, 3,00 (s, s, 4H), 3,22 (t, 2H), 3,57, 3,66 (s, s, 4H), 3,80 (dd, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,42 (d, 2H), 4,94 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,94 (d, 2H), 9,27 (t, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,40 (t, 1H).

## Beispiel 24a:

(S)-N<sup>1</sup>-(4-{4-[4-(2-Fluor-4-{(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolyamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl]piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl}benzyl)alaninamid (80)

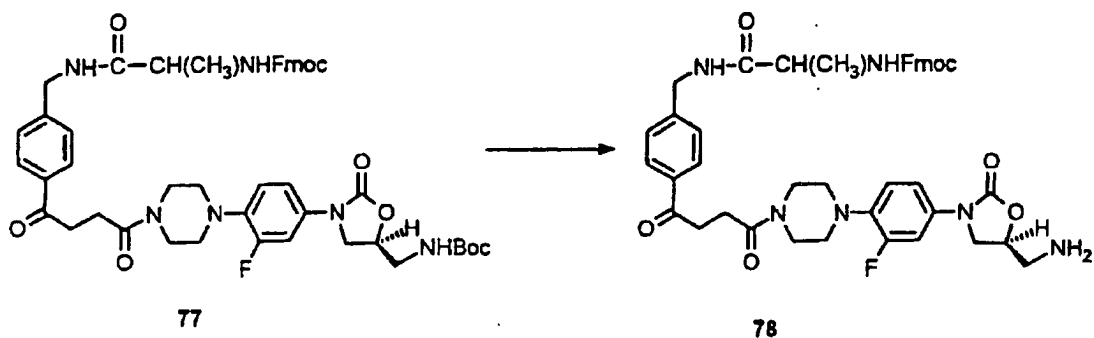
## Stufe 1:



**[0106]** Eine eiskalte gerührte Lösung von 72 (1,44 g, 2,46 mmol) und Hünig-Basis (0,48 ml, 2,71 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) und THF (25 ml) wurde mit N-Fmoc-L-Alanylchlorid (894 mg, 2,71 mmol) behandelt und in dem Eisbad 1 h gehalten. Das feste Gemisch wurde mit weiterem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) gemischt und 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann mit etwa 20 ml Heptan behandelt und filtriert, wobei 1,672 g 29 erhalten wurden:

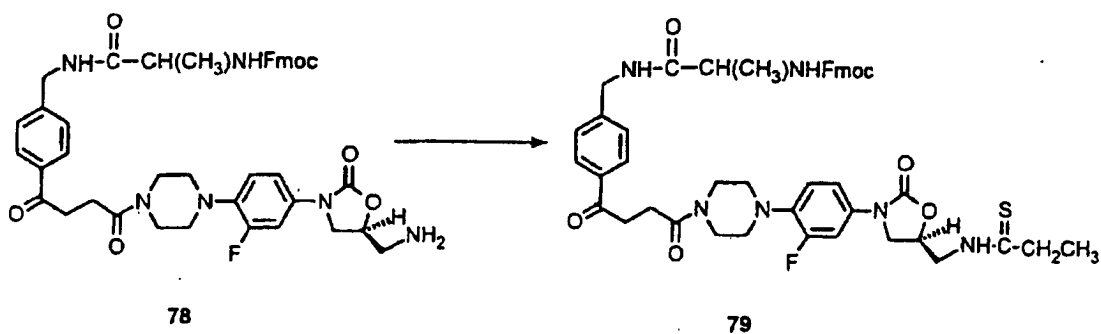
<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,25 (d, 2H), 1,34 (s, 9H), 2,71 (t, 2H), 2,89, 2,99 (s, s, 4H), 3,23 (m, 4H), 3,57, 3,66 (s, s, 4H), 3,74 (dd, 1H), 4,06 (m, 2H), 4,24 (m, 3H), 4,34 (dd, 2H), 4,66 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,35 (m, 6H), 7,48 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,89 (m, 4H), 8,48 (t, 1H).

## Stufe 2:



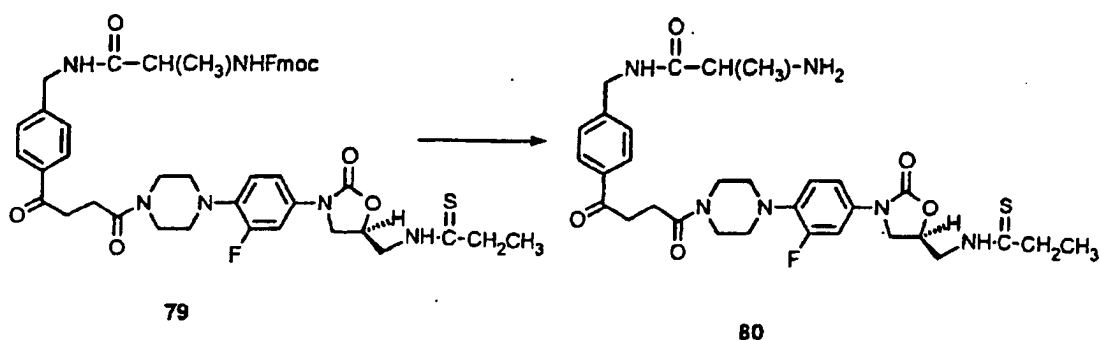
**[0107]** Festes 77 (940 mg, 1,07 mmol) wurde in einem Eisbad gekühlt und mit 4 N HCl in Dioxan (10 ml) behandelt. Das Gemisch wurde in dem Eisbad 1 h und bei Umgebungstemperatur 1 h gerührt und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit vier 25-ml-Portionen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gemischt, wobei nach jeder Zugabe konzentriert wurde, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde. Ein Gemisch von diesem Material in gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml) wurde zunächst mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dann mit 5%  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$  und schließlich mit  $\text{EtOAc}$  extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5%  $\text{MeOH-0,5\% NH}_4\text{OH-CHCl}_3$  ergab 562 mg von 78, einem weißen Feststoff:  
 MS (EI)  $m/z$  777,4 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 577,1, 484,2; IR (Drift) 3283, 1749, 1682, 1650, 1608  $\text{cm}^{-1}$ .

## Stufe 3:



**[0108]** Ein gerührtes Gemisch von 78 (641 mg, 0,825 mmol), Triethylamin (0,29 ml, 2,07 mmol), Ethyldithio-  
 propionat (155 mg, 1,16 mmol),  $\text{MeOH}$  (15 ml) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) wurde 3 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Weiteres Triethylamin (0,2 ml) und Dithioester (100 mg) wurden zugegeben und die Reaktion wurde weitere 2 h fortgesetzt. Das Gemisch wurde dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) und Silicagel (2 g) gemischt und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2,5%  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$  und Verreiben des Produkts mit einem Gemisch von  $\text{EtOAc-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$  ergaben 400 mg von 79, einem weißen Feststoff:  
 MS (EI)  $m/z$  849,0 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 871,0 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ), 887,0 ( $\text{M} + \text{K}^+$ ); IR (Drift) 3305, 1759, 1688, 1676, 1654, 1635  $\text{cm}^{-1}$ .

## Stufe 4:



**[0109]** Ein gerührtes Gemisch von 79 (380 mg, 0,448 mmol), Trisaminharz (400 mg, 1,6 mmol) und THF (100 ml) wurde 5 d refluxiert. Weiteres Harz (250 mg) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 8 h refluxiert und

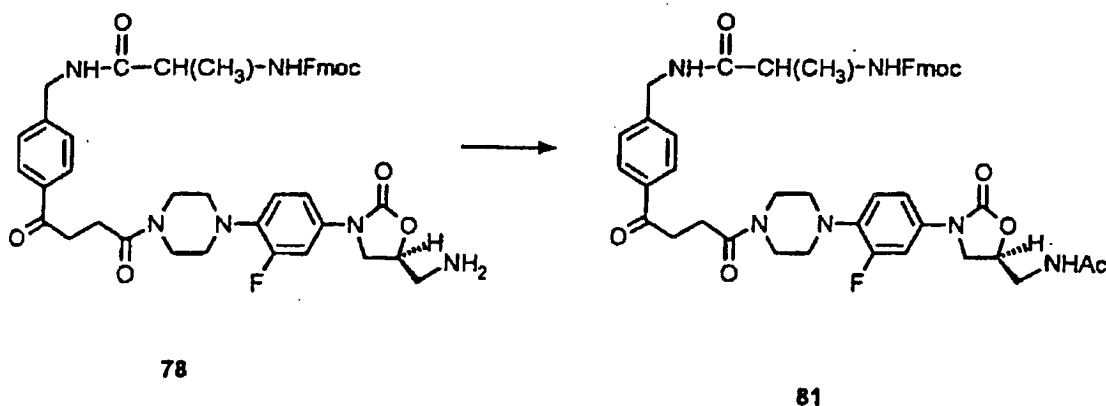
filtriert. Das Filtrat wurde mit Silicagel (2 g) behandelt und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5% NH<sub>4</sub>OH–CHCl<sub>3</sub> und Kristallisation des Produkts aus EtOAc–MeOH–Heptan ergaben 228 mg von 80, einem weißen Feststoff:

MS (FAB) m/z 627,3 (M + H<sup>+</sup>), 261,1; HRMS (FAB) berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (M + H<sup>+</sup>) 627,2765, gefunden 627,2767; IR (Drift) 3317, 3286, 1761, 1672, 1648, 1633 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: C, 59,41; H, 6,27; N, 13,41. Gefunden: C, 58,58; H, 6,18; N, 13,15.

## Beispiel 24b:

(S)-N<sup>1</sup>-(4-{4-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-2-oxo butanoyl}benzyl)alaninamid (82)

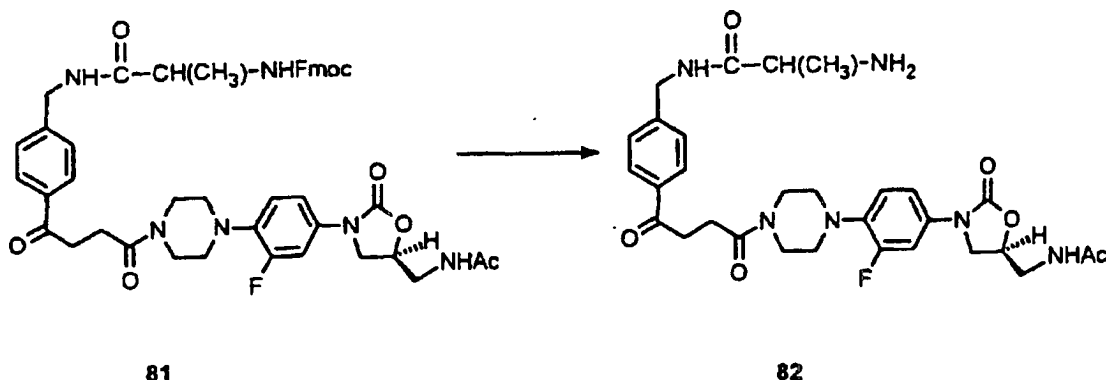
## Stufe 1:



**[0110]** Ein gerührtes Gemisch von 78 (500 mg, 0,644 mmol), Triethylamin (0,72 ml, 5,15 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,5 ml) und THF (6,5 ml) wurde mit Acetylchlorid (84 µl, 0,966 mmol) behandelt und 2 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Weiteres Acetylchlorid (45 µl) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann mit Silicagel (1,5 g) behandelt und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2,5% MeOH–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab das Produkt (370 mg), das durch präparative DC auf Silicagel mit 2,5% MeOH–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> weiter gereinigt wurde, wobei 323 mg von 81, einem weißen Feststoff, erhalten wurden:

<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,25 (d, 3H), 1,82 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,90, 3,00 (s, s, 4H), 3,14 (m, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,62 (m, 5H), 4,07 (m, 2H), 4,25 (m, 3H), 4,33 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 7,30 (m, 10H), 7,72 (m, 2H), 7,89 (m, 4H), 8,21 (t, 1H), 8,47 (t, 1H).

## Stufe 2:



**[0111]** Ein gerührtes Gemisch von 81 (300 mg, 0,366 mmol), Trisaminharz (91 mg) und THF (30 ml) wurde 2 h refluxiert und mit weiterem Harz (100 mg) behandelt. Es wurde 18 h refluxiert, mit weiterem Harz (200 mg) behandelt und 8 h refluxiert. Weiteres Harz (200 mg) wurde erneut zugegeben und das Gemisch wurde 18 h refluxiert. Die Reaktion war nun vollständig; das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5% NH<sub>4</sub>OH–CHCl<sub>3</sub> und Kristallisation des Produkts aus Et<sub>2</sub>O–EtOAc–Heptan ergaben 151 mg 82:

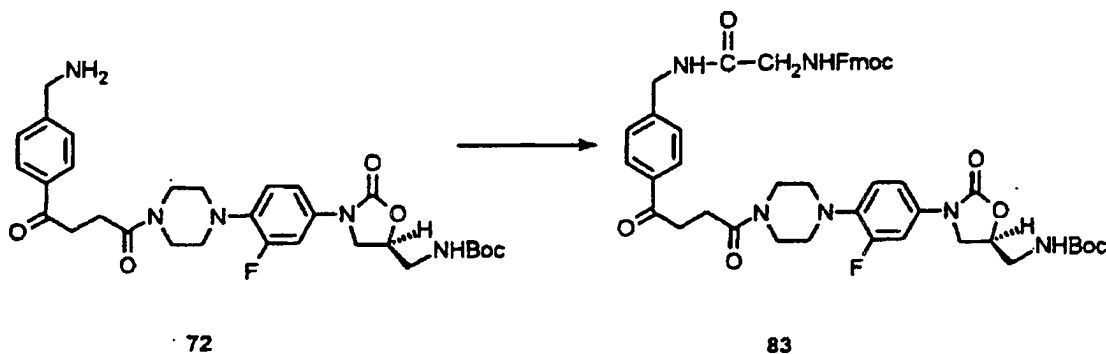
<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,14 (d, 3H), 1,81 (s, 3H), 2,26 (breites s, 2H), 2,72 (t, 2Z), 2,90, 3,00 (s, s,

4H), 3,21 (t, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,38 (t, 2H), 3,63 (m, 5H), 4,07 (t, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,68 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,21 (t, 1H), 8,40 (t, 1H).

## Beispiel 25:

N<sup>1</sup>-(4-{4-[4-(2-Fluor-4-((5S)-2-oxo-5-[(propanthiolyamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl)piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl}benzyl)glycinamid

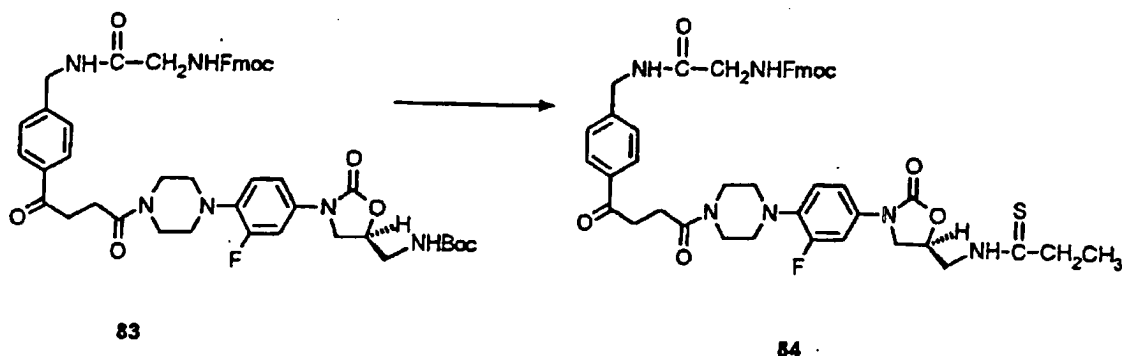
## Stufe 1:



**[0112]** Ein eiskaltes gerührtes Gemisch von 72 (957 mg, 1,64 mmol), Diisopropylethylamin (Hünig-Base, HB, 0,316 ml, 1,77 mmol) und THF (33 ml) wurde portionsweise während etwa 1 min mit Fmoc-Glycylchlorid (559 mg, 1,77 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde sich langsam auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und 18 h stehengelassen. Es wurde dann unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde auf Silicagel mit 3% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert. Unreine Fraktionen wurden mit EtOAc-Heptan verrieben und mit 2,5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> erneut chromatographiert. Das Produkt wurde aus EtOAc-Heptan kristallisiert, wobei 600 mg 83 erhalten wurden:

MS (EI) m/z 862,9 (M + H<sup>+</sup>), 885,0 (M + Na<sup>+</sup>); IR (Drift) 3353, 3329, 1741, 1728, 1710, 1691, 1682, 1652 cm<sup>-1</sup>.

## Stufe 2:



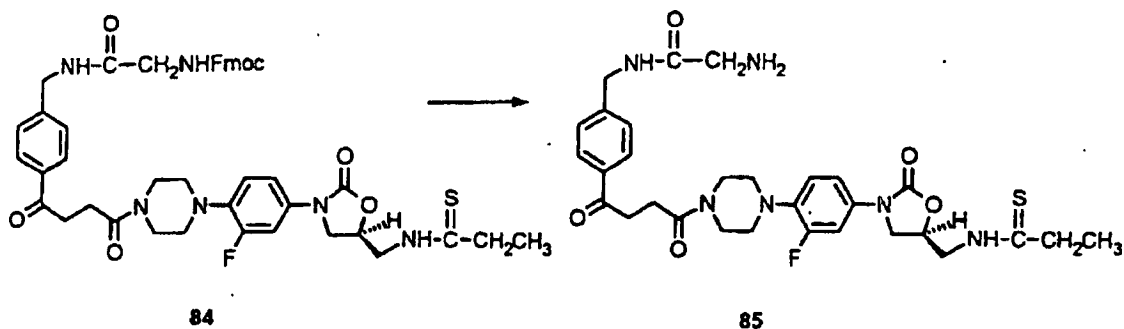
a) Eiskaltes gerührtes 4 N HCl in Dioxan (10 ml) wurde portionsweise während 2 min mit 83 (500 mg, 0,579 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde 1 h in dem Eisbad und 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten und dann unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit drei 50-ml-Portionen von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verrieben, wobei nach jeder Zugabe konzentriert wurde, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde:

MS (EI) m/z 762,5 (M<sup>+</sup>); IR (Drift) 3289, 3240, 1762, 1726, 1716, 1676, 1663, 1657, 1645, 1632, 1628, 1608 cm<sup>-1</sup>.

b) Ein Gemisch von dem Feststoff von Stufe a) (463 mg), Triethylamin (242 µl, 1,74 mmol), Ethyldithiopropanat (93 mg, 0,695 mmol) und MeOH (10 ml) wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Weiteres MeOH (5 ml), Triethylamin (242 µl) und Dithioester (93 mg) wurden zu dem Gemisch gegeben, das weitere 24 h gerührt wurde. Es wurde 1,5 h bei 50°C erwärmt, dann mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) verdünnt und 4 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Dieses Gemisch wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) verdünnt, auf Silicagel adsorbiert und auf Silicagel mit 3,5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert. Das Produkt wurde aus EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Heptan kristallisiert, wobei 218 mg von 84 als weißes Pulver erhalten wurden:

MS (EI) m/z 835,0 (M + H<sup>+</sup>), 857,0 (M + Na<sup>+</sup>); IR (Drift) 3287, 1753, 1749, 1743, 1728, 1710, 1691, 1680, 1663, 1656, 1645, 1639, 1635 cm<sup>-1</sup>.

## Stufe 3:



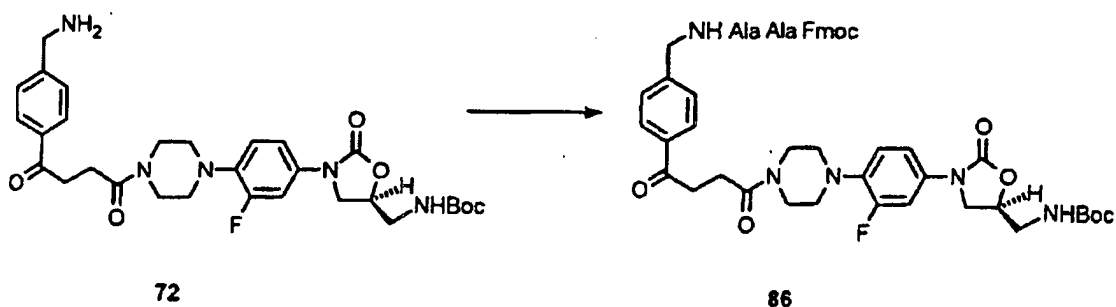
**[0113]** Eine gerührte Lösung von 84 (150 mg, 0,180 mmol) in DMF (1,8 ml) wurde mit Piperidin (45  $\mu$ l) behandelt, 30 min bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde auf Silicagel mit 5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert. Das gebildete Produkt wurde mit dem Produkt einer ähnlichen Reaktion von 0,0599 mmol vereinigt und auf Silicagel mit 5% MeOH-0,5% NH<sub>4</sub>OH-CHCl<sub>3</sub> rechromatographiert. Kristallisation des Produkts aus Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab 74,8 mg 85:

MS (EI) m/z 612,5 (M<sup>+</sup>), 568,3, 511,2, 321,6, 280,1, 259,1, 247,0, 108,4, 191,5, 164,4; HRMS (FAB) berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (M + H<sup>+</sup>) 613,2608, gefunden 613,2607.

## Beispiel 26:

(S)-Alanyl-(S)-N<sup>1</sup>-(4-{4-[4-(2-fluor-4-((5S)-2-oxo-5-[(propanthioylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl)piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl}benzyl)alaninamid (89)

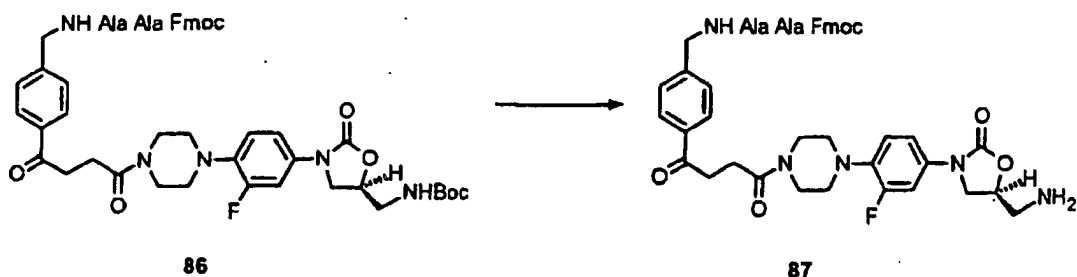
## Stufe 1:



**[0114]** Ein gerührtes eiskaltes Gemisch von 72 (2,00 g, 3,43 mmol), HOBT (510 mg, 3,77 mmol), N-Fmoc-L-Alanyl-L-alanin (1,31 g, 3,43 mmol) und DMF (30 ml) wurde mit EDC (1,45 g, 7,54 mmol) behandelt und sich langsam auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen. Es wurde bei Umgebungstemperatur 4 h gehalten und mit etwa 500 ml Wasser verdünnt. Der gebildete Feststoff wurde durch Filtration gewonnen, getrocknet und auf Silicagel mit 5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert, wobei 2,22 g 86 erhalten wurden:

MS (EI) m/z 948,0 (M + H<sup>+</sup>), 970,0 (M + Na<sup>+</sup>), 985,9 (M + K<sup>+</sup>); IR (Drift) 3305, 1744, 1733, 1710, 1690, 1683, 1694, 1640 cm<sup>-1</sup>.

## Stufe 2:

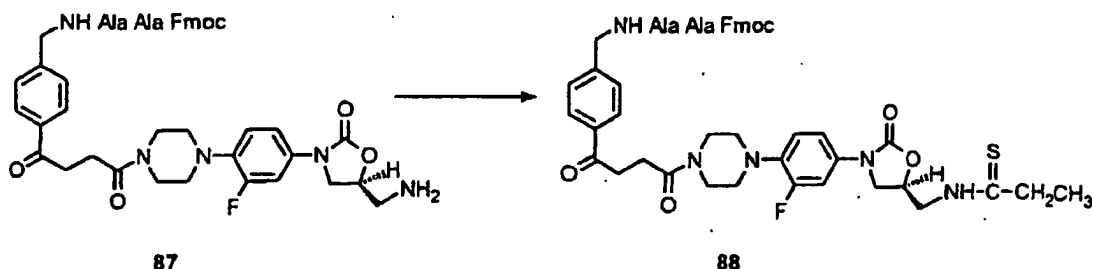


**[0115]** Gerührtes eiskaltes 4 N HCl in Dioxan (20 ml) wurde mit 72 (2,21 g, 2,33 mmol) behandelt und das Gemisch wurde 2 h in dem Eisbad und 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde mit drei 50-ml-Portionen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verrieben, wobei nach jeder Zugabe kon-

zentriert wurde. Ein Gemisch von dem Rückstand in gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Ein Feststoff, der sich während dieses Verfahrens bildete, wurde durch Filtration gewonnen, mit Wasser gewaschen und in 20%  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Die organischen Lösungen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt, wobei 1,84 g 63 erhalten wurden:

MS (EI)  $m/z$  848,0 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 869,9 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ), 886,4 ( $\text{M} + \text{K}^+$ ), 555,0, 467,0, 295,0; IR (Drift) 3288, 1749, 1746, 1686, 1661, 1645, 1642  $\text{cm}^{-1}$ .

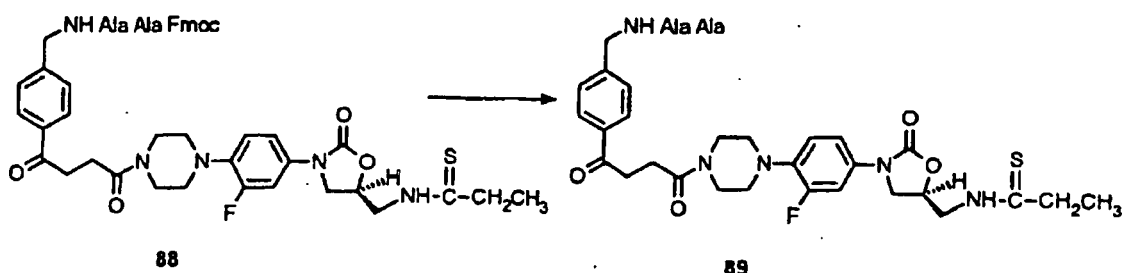
Stufe 3:



[0116] Ein gerührtes Gemisch von 87 (600 mg, 0,708 mmol), Triethylamin (236  $\mu\text{l}$ , 1,69 mmol) und MeOH (8 ml) wurde mit Ethyldithiopropionat (133 mg, 0,991 mmol) behandelt und 4 d bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zum Lösen der Feststoffe verdünnt, mit Silicagel (5 g) gemischt und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5%  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$  ergab 367 mg von 88, einem weißen Feststoff:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,13 (t, 3H), 1,22 (q, 6H), 2,57 (q, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,90, 3,00 (s, s, 4H), 3,19 (t, 2H), 3,57, 3,66 (s, s, 4H), 3,79 (dd, 1H), 3,90 (t, 2H), 4,17 (m, 6H), 4,33 (d, 2H), 4,94 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,42 (m, 8H), 7,69 (t, 2H), 7,88 (t, 4H), 8,02 (d, 1H), 8,41 (t, 1H), 10,28 (t, 1H).

Stufe 4:



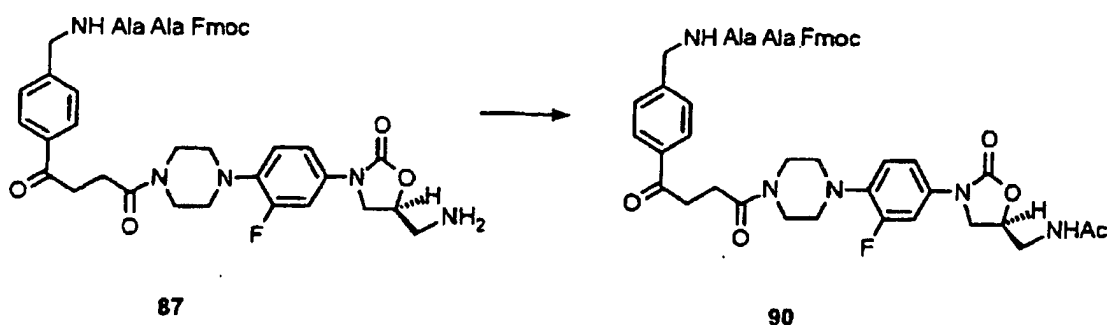
[0117] Ein gerührtes Gemisch von 88 (330 mg, 0,359 mmol), Trisaminharz (500 mg) und THF (30 ml) wurde 24 h refluxiert und filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand wurde auf Silicagel mit 7%  $\text{MeOH-0,7\% NH}_4\text{OH-CHCl}_3$  chromatographiert. Kristallisation des Produkts aus  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ -Heptan ergab 151 mg 89:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,14 (m, 6H), 1,25 (d, 3H), 2,27 (breites s, 2H), 2,58 (q, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,92, 3,01 (s, s, 4H), 3,23 (t, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,59, 3,68 (s, s, 4H), 3,81 (dd, 1H), 3,92 (t, 2H), 4,14 (t, 1H), 4,35 (m, 3H), 4,95 (m, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,08 (m, 1H), 8,54 (t, 1H), 10,31 (t, 1H).

## Beispiel 27:

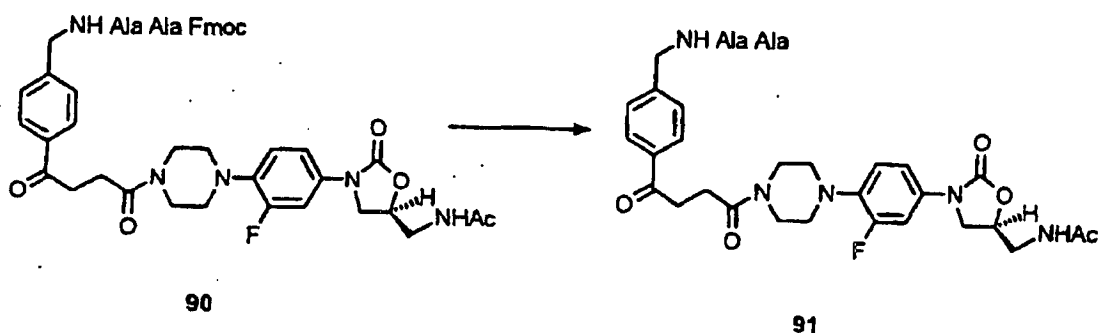
(S)-Alanyl-(S)-N<sup>1</sup>-(4-{4-[4-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorophenyl)piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl}benzyl)alaninamid (91)

## Stufe 1:



[0118] Ein gerührtes Gemisch von 87 (304 mg, 0,359 mmol) und Pyridin (6 ml) wurde mit Essigsäureanhydrid (51  $\mu$ l, 0,538 mmol) behandelt und 4 Tage bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit dem Produkt einer ähnlichen Reaktion von 0,118 mmol vereinigt und 105 mg (0,114 mmol) wurden für eine anschließende Reaktion entfernt. Das verbliebene Material wurde auf Silicagel mit 10% MeOH–1% NH<sub>4</sub>OH–CHCl<sub>3</sub> chromatographiert, wobei 218 mg 90 erhalten wurden: MS (ESI) m/z 890,0 (M + H<sup>+</sup>), 912,0 (M + Na<sup>+</sup>), 928,0 (M + K<sup>+</sup>); IR (Drift) 3289, 1744, 1687, 1645 cm<sup>-1</sup>.

## Stufe 2:



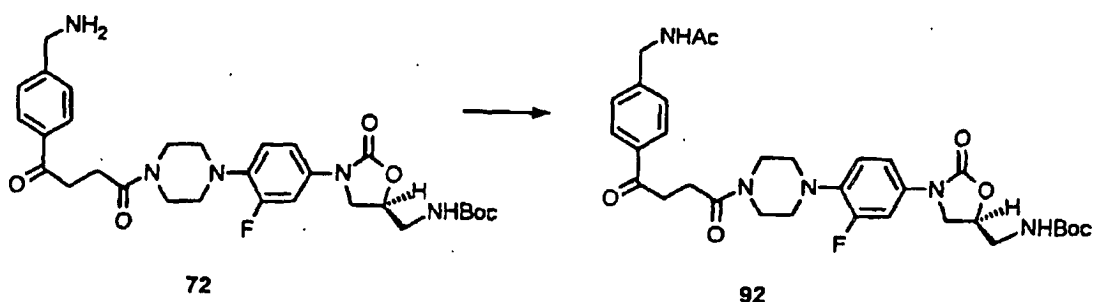
[0119] Ein gerührtes Gemisch von 90 (200 mg, 0,225 mmol) und Trisaminharz (550 mg) in THF (25 ml) wurde 4 d refluxiert, mit weiterem Harz (250 mg) behandelt und 1 d refluxiert. Es wurde dann filtriert; das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand wurde auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5% NH<sub>4</sub>OH–CHCl<sub>3</sub> chromatographiert. Das Produkt wurde mit dem Produkt von einer ähnlichen Reaktion von 0,114 mmol vereinigt und aus MeOH–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–Heptan kristallisiert, wobei 164 mg 91 erhalten wurden:

<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]  $\delta$  1,12 (d, 3H), 1,23 (d, 3H), 1,81 (s, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,89, 2,99 (s, s, 4H), 3,21 (t, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,38 (t, 2H), 3,62 (m, 5H), 4,08 (t, 1H), 4,33 (m, 3H), 4,68 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,52 (t, 1H).

## Beispiel 28:

N-(4-{4-[4-(4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}benzyl)acetamid (94)

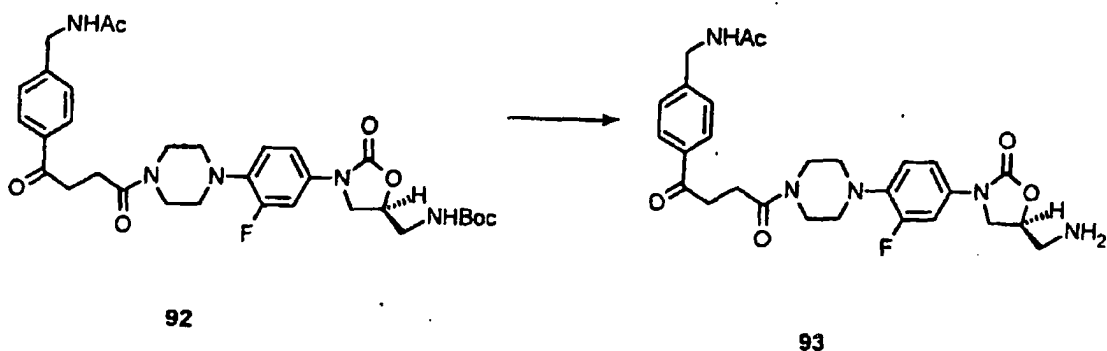
## Stufe 1:



**[0120]** Eine gerührte Lösung von 72 (100 mg, 0,171 mmol) in Pyridin (2,9 ml) wurde mit Essigsäureanhydrid (24  $\mu$ l, 0,257 mmol) behandelt und 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Sie wurde dann unter Vakuum zur Trockne eingedunstet. Eine Lösung des Rückstands in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde mit Heptan behandelt, wobei 100 mg von 92, einem weißen Feststoff, erhalten wurden:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,34 (s, 9H), 1,87 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 2,89, 2,99 (s, s, 4H), 3,23 (m, 4H), 3,57, 3,66 (s, s, 4H), 3,74 (dd, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,67 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (t, 1H).

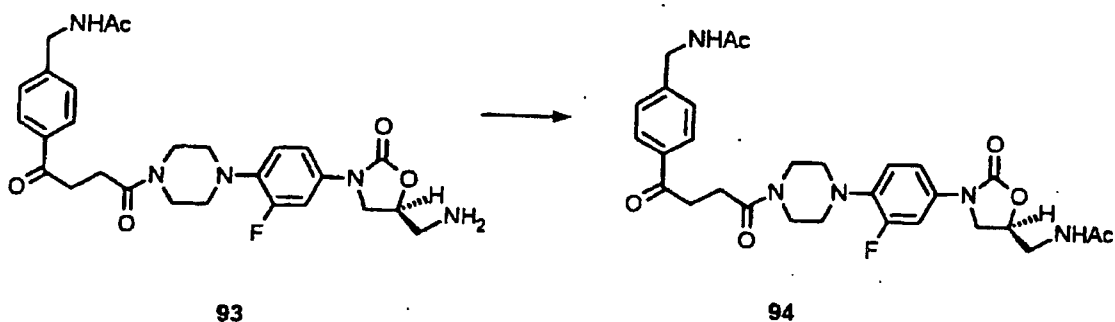
## Stufe 2:



**[0121]** Festes 92 (2,00 g, 3,20 mmol) wurde in einem Eisbad gekühlt, mit 4 N HCl in Dioxan (20 ml) behandelt und 2 h in dem Eisbad und 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurde dann unter Vakuum eingedunstet. Eine Lösung des Rückstands in Wasser (40 ml) wurde mit festem  $\text{NaHCO}_3$  alkalisch gemacht und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedunstet. Eine Lösung des Rückstands in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH wurde mit Heptan behandelt und der Feststoff, der ausfiel, wurde durch Filtration gewonnen und getrocknet, wobei 1,45 g 93 erhalten wurden:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,87 (s, 3H), 2,06 (breites s, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,89, 2,99 (s, s, 4H), 3,21 (t, 2H), 3,57, 3,66 (s, s, 4H), 3,81 (dd, 1H), 4,01 (t, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,59 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (t, 1H).

## Stufe 3:

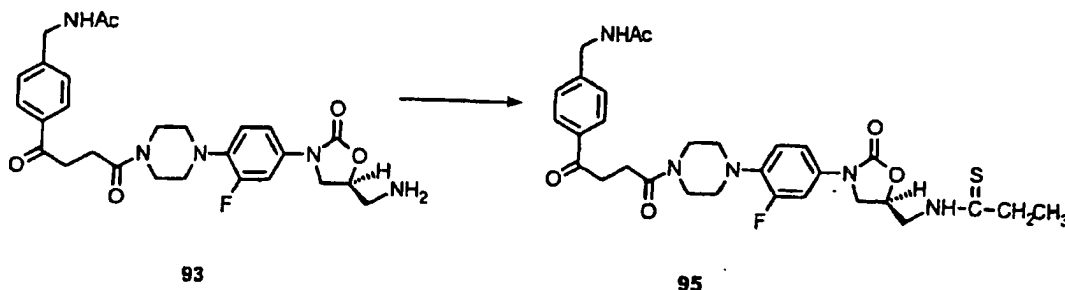


**[0122]** Eine gerührte Lösung von 93 (500 mg, 0,951 mmol) in Pyridin (16 ml) wurde tropfenweise mit Essigsäureanhydrid (135  $\mu$ l, 1,43 mmol) behandelt, 4 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Ein Gemisch aus dem Rückstand und Wasser wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Kristallisation des Rückstands aus MeOH ergab 450 mg von 94, einem weißen Feststoff:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,81 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 2,89, 2,99 (s, s, 4H), 3,21 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,68 (m, 3H), 4,07 (t, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,69 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,23 (t, 1H), 8,43 (t, 1H).

## Beispiel 29:

N-(4-{4-[4-(2-Fluor-4-((5S)-2-oxo-5-[(propanthiolyamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}benzyl)acetamid (95)



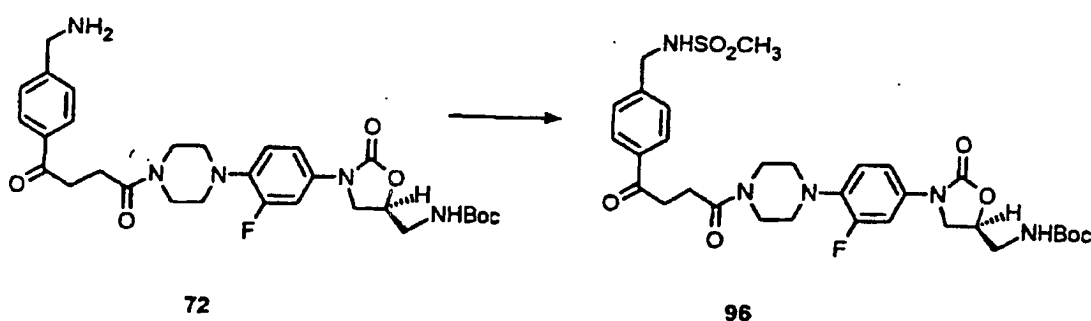
**[0123]** Eine gerührte Lösung von 93 (500 mg, 0,951 mmol), Triethylamin (662  $\mu$ l, 4,76 mmol), MeOH (20 ml) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) wurde mit Ethyldithiopropionat (384 mg, 2,86 mmol) behandelt und 3 Tage bei Umgebungstemperatur gehalten. Sie wurde unter Vakuum eingengt. Eine Lösung des Rückstands in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde mit 1 N HCl und gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Der feste Rückstand wurde mit EtOAc-Heptan verrieben und dann aus MeOH kristallisiert, wobei 466 mg 95 erhalten wurden:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,22 (t, 3H), 1,87 (s, 3H), 2,56 (q, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,89, 2,99 (s, s, 4H), 3,21 (t, 2H), 3,57, 3,66 (s, s, 4H), 3,79 (dd, 1H), 3,90 (t, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,93 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (t, 1H), 10,29 (t, 1H).

## Beispiel 30:

N-[(5S)-3-(3-Fluor-4-{4-[4-(4-[(methylsulfonyl)amino]methyl)phenyl]-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methylacetamid (98)

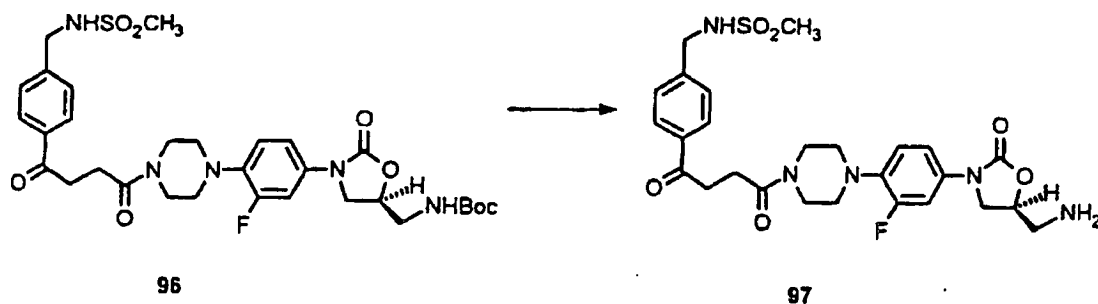
## Stufe 1:



**[0124]** Methansulfonylchlorid (432  $\mu$ l, 3,77 mmol) wurde zu einer gerührten Lösung von 72 (2,00 g, 3,43 mmol) in Pyridin (4,0 ml) gegeben und das Gemisch wurde 4 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser gemischt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Der Rückstand wurde mit EtOAc verrieben, wobei 2,13 g 96 erhalten wurden:

MS (EI) m/z 61,3 ( $\text{M}^+$ ), 308,1; IR (Drift) 3360, 3266, 1736, 1684, 1654  $\text{cm}^{-1}$ .

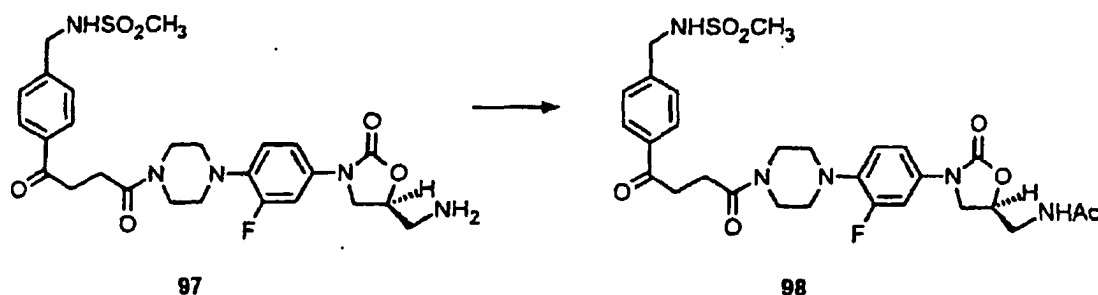
## Stufe 2:



**[0125]** Festes 96 (1,5 g, 2,27 mmol) wurde unter Stickstoff in einem Eisbad gekühlt und mit 4 N HCl in Dioxan (15 ml) behandelt. Das gerührte Gemisch wurde 1,5 h in dem Eisbad und 1,5 h bei Umgebungstemperatur gehalten und dann unter Vakuum eingengt. Eine Lösung des Rückstands in Wasser (25 ml) wurde mit  $\text{NaHCO}_3$  alkalisch gemacht und mit 1:5 MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Kristallisation des Rückstands aus MeOH ergab 1,00 g 97:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,72 (breites s), 2,76 (m, 4H), 2,88 (s, 5H), 2,99 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,57, 3,66 (s, s, 4H), 3,81 (dd, 1H), 4,01 (t, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,57 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,67 (breites s, 1H), 7,96 (d, 2H).

## Stufe 3:

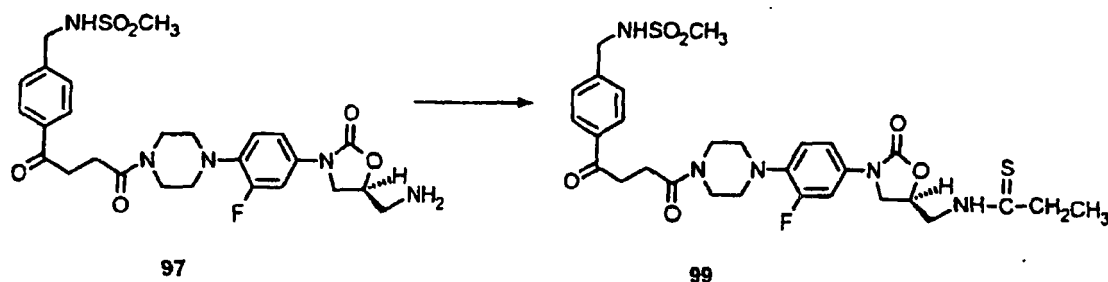


**[0126]** Eine gerührte Lösung von 97 (500 mg, 0,890 mmol) in Pyridin (15 ml) wurde tropfenweise mit Essigsäureanhydrid (126  $\mu\text{l}$ , 1,34 mmol) behandelt und 4 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Sie wurde dann unter Vakuum eingengt und der Rückstand wurde mit Wasser gemischt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Kristallisation des Rückstands aus MeOH ergab 481 mg 98:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,83 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 2,90 (s, 5H), 3,02 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,68 (m, 3H), 4,09 (t, 1H), 4,25 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,69 (t, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,25 (t, 1H).

## Beispiel 31:

N-[[[(5S)-3-(3-Fluor-4-{4-[4-(4-[(methylsulfonyl)amino]methyl)phenyl]-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanthioamid (99)



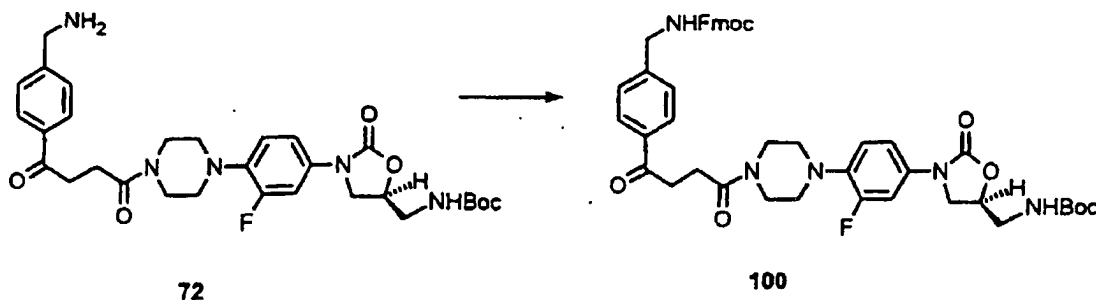
**[0127]** Ein gerührtes Gemisch von 97 (500 mg, 0,890 mmol), Triethylamin (310  $\mu\text{l}$ , 2,23 mmol), Ethyldithiopropionat (179 mg, 1,34 mmol), MeOH (20 ml) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) wurde 2 h bei Umgebungstemperatur gehalten, mit weiterem Triethylamin (310  $\mu\text{l}$ ) und Dithioester (179 mg) behandelt und 3 d bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann mit Silicagel (5 g) behandelt und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf

Silicagel mit 4% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation des Produkts aus MeOH ergaben 420 mg von 99, einem weißen Feststoff:

<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,15 (t, 3H), 2,59 (q, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,60, 3,68 (s, s, 4H), 3,81 (dd, 1H), 3,92 (t, 2H), 4,14 (t, 1H), 4,24 (d, 2H), 4,96 (m, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,69 (t, 1H), 7,98 (d, 2H), 10,32 (t, 1H).

## Beispiel 32a:

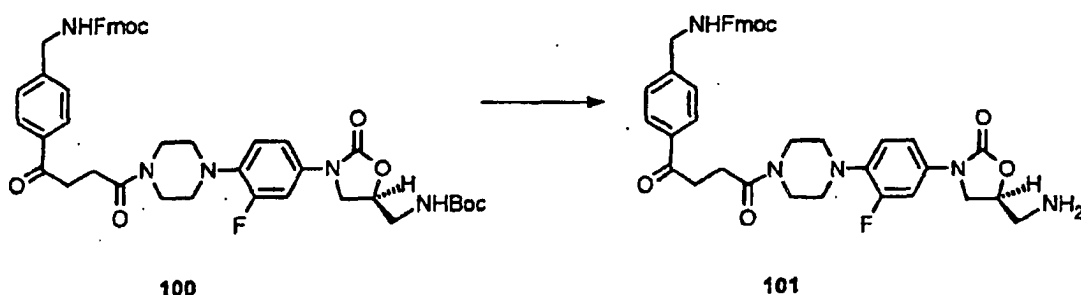
N-(((5S)-3-[4-(4-[4-(4-(Aminomethyl)phenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl)-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanthioamid (103) Stufe 1:



**[0128]** Ein gerührtes eiskaltes Gemisch von 72 (2,46 mmol) und Hünig-Basis (0,48 ml, 2,71 mmol) in THF (49 ml) wurde mit Fmon-Chlorid (710 mg, 2,71 mmol) behandelt und sich langsam auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und 18 h stehengelassen. Es wurde ohne Erhitzen unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde mit Et<sub>2</sub>O (200 ml) gerührt und filtriert. Der Feststoff wurde getrocknet, wobei 2,10 g von 100 als weißlicher Feststoff erhalten wurden.

MS (EI) m/z 806,1 (M + H<sup>+</sup>), 827,9 (M + Na<sup>+</sup>), 844,1 (M + K<sup>+</sup>); IR (Drift) 3353, 1731, 1694, 1685, 1651 cm<sup>-1</sup>.

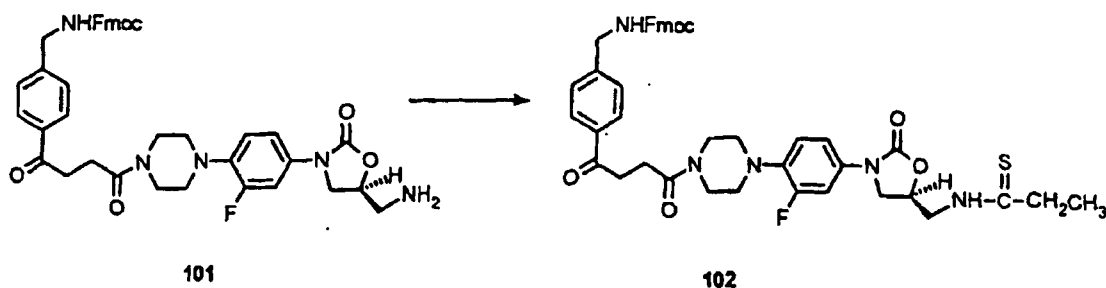
## Stufe 2:



**[0129]** Eiskaltes 4 N HCl in Dioxan (10 ml) wurde mit 100 (1,00 g, 1,24 mmol) behandelt und das Gemisch wurde 1 h in dem Eisbad und 3 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit zwei Portionen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) gemischt, wobei nach jeder Zugabe konzentriert wurde, und das gebildete Material wurde mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) gemischt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingeeengt, wobei 689 mg 101 erhalten wurden:

MS (FAB) m/z 662,3 (M - CO<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>), 484,3, 356,1, 355,1, 295,2, 195,1, 179,1; HRMS (FAB) berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M - CO<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>) 662,3142, gefunden 662,3166; IR (Drift) 3288, 1749, 1682, 1645 cm<sup>-1</sup>.

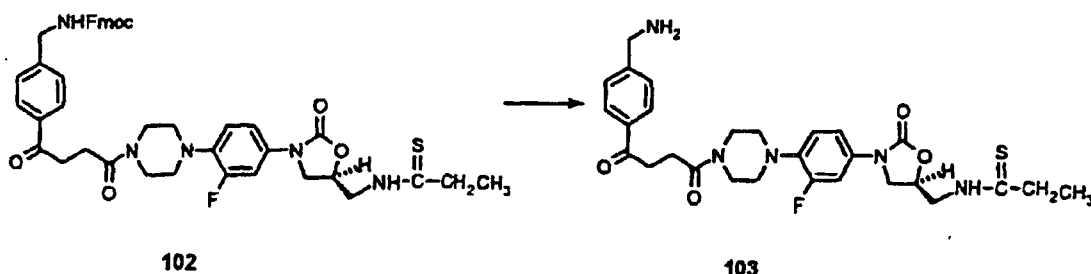
## Stufe 3:



**[0130]** Ein gerührtes Gemisch von 101 (668 mg, 0,946 mmol), Triethylamin (330 µl, 2,37 mmol) und MeOH

(10 ml) wurde mit Ethyldithiopropionat (152 mg, 1,14 mmol) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) behandelt und die gebildete Lösung wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann mit Silicagel (2 g) gemischt und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus EtOAc-Heptan ergaben 445 mg von 102, einem weißen Feststoff:  
MS (CI) m/z 777,9 ( $\text{M}^+$ ), 619,9; IR (Drift) 3306, 1756, 1744, 1692, 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

Stufe 4:



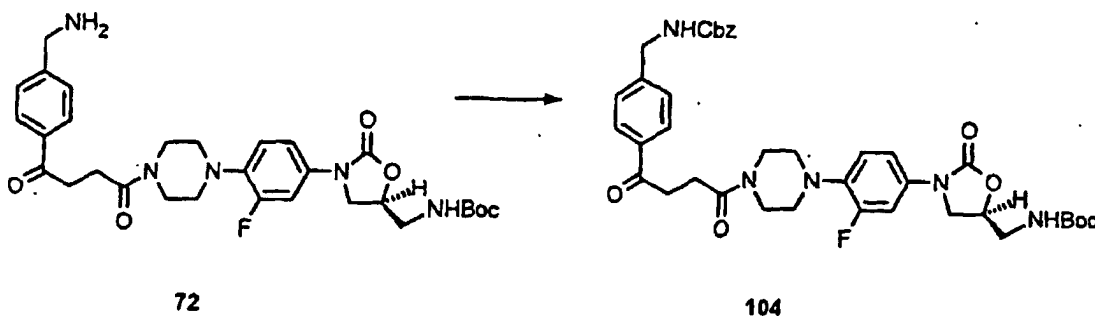
**[0131]** Eine gerührte Lösung von 102 (340 mg, 0,437 mmol) in DMF (4,4 ml) wurde mit Piperidin (108  $\mu\text{l}$ , 1,09 mmol) behandelt, 30 min bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde auf Silicagel mit 5% MeOH–0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  chromatographiert und das Produkt wurde aus EtOAc kristallisiert, wobei 192 mg von 103, einem weißen Feststoff, erhalten wurden:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,12 (t, 3H), 2,13 (breites s, 2H), 2,56 (q, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,90, 3,00 (s, s, 4H), 3,22 (t, 2H), 3,58, 3,66 (s, s, 4H), 3,77 (m, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,93 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,91 (d, 2H), 10,29 (s, 1H).

Beispiel 32b:

N-(((5S)-3-[4-(4-{4-(4-(Aminomethyl)phenyl)-4-oxobutanoyl}-1-piperazinyl)-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanthioamid (103)

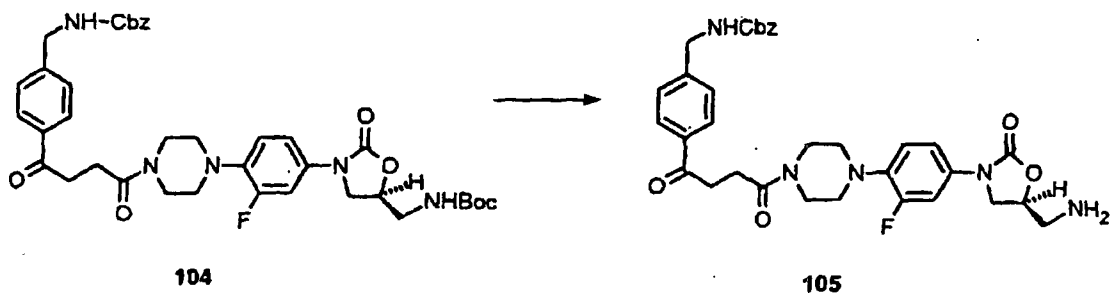
Stufe 1:



**[0132]** Ein gerührtes eiskaltes Gemisch von 72 (70 mg, 0,12 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (12 mg, 0,14 mmol) und 3:1 Aceton: $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) wurde mit Benzylchlorformiat (20  $\mu\text{l}$ , 0,14 mmol) behandelt und sich langsam auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und 18 h stehengelassen. Es wurde dann mit Wasser (15 ml) gemischt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus EtOAc-Heptan ergaben 51 mg 104:

Fp 158–159°C;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,41 (s, 9H), 2,82 (t, 2H), 3,01, 3,09 (t, t, 4H), 3,36 (t, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,79 (m, 5H), 4,00 (t, 1H), 4,44 (d, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,36 (m, 7H), 7,46 (dd, 1H), 7,98 (d, 2H).

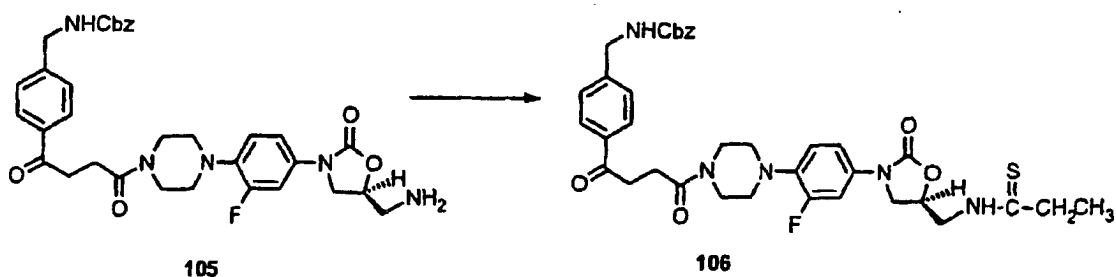
## Stufe 2:



**[0133]** Festes 103 (830 mg, 1,15 mmol) wurde in einem Eisbad gekühlt und mit 4 N HCl in Dioxan (10 ml) behandelt. Das gerührte Gemisch wurde 1 h in dem Eisbad und 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten und dann unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit drei Portionen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) verrieben, wobei nach jeder Zugabe konzentriert wurde. Das gebildete Material wurde mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml) gemischt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt, wobei 657 mg von 105, einem weißlichen Feststoff, erhalten wurden:

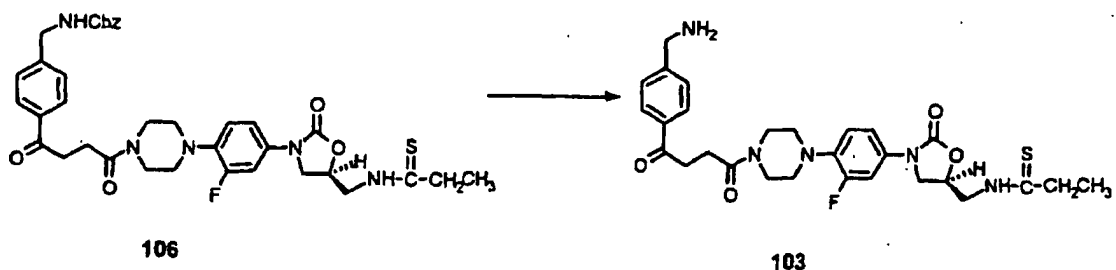
$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]  $\delta$  2,82 (t, 2H), 3,04 (m, 6H), 3,35 (t, 2H), 3,65 (dd, 1H), 3,77 (m, 5H), 4,00 (t, 1H), 4,44 (d, 2H), 4,66 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,36 (m, 7H), 7,49 (dd, 1H), 7,98 (d, 2H).

## Stufe 3:



**[0134]** Ein gerührtes Gemisch von 105 (312 mg, 0,504 mmol), Triethylamin (175  $\mu\text{l}$ , 1,26 mmol), Ethyldithio-propionat (74 mg, 0,55 mmol) und MeOH (8 ml) wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Methylchlorid (5 ml) und weiterer Dithioester (50 mg) wurden zugegeben und das Gemisch wurde 2 h bei Umgebungstemperatur gehalten und eingengt. Der Rückstand wurde 18 h mit einem Gemisch von Wasser (50 ml) und 10% EtOAc-Heptan gerührt. Chromatographie des gebildeten Feststoffs auf Silicagel zunächst mit 3% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und erneut mit 2% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus EtOAc ergaben 241 mg 106: MS (ESI)  $m/z$  690,0 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 711,9 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ), 727,9 ( $\text{M} + \text{K}^+$ ); IR (Drift) 3343, 3202, 1743, 1694, 1646  $\text{cm}^{-1}$ .

## Stufe 4:

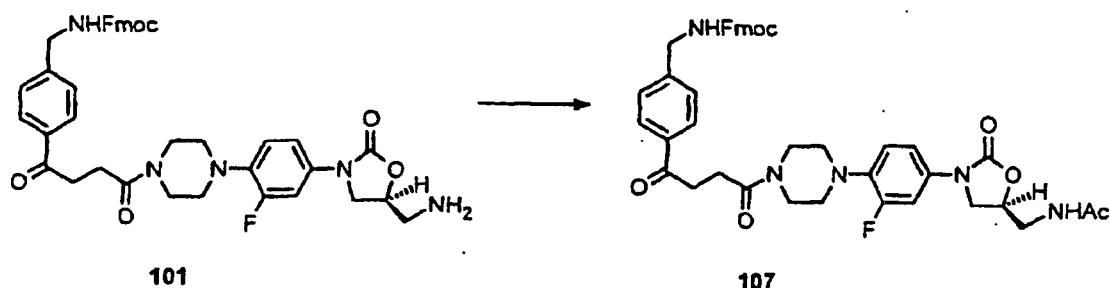


**[0135]** Ein gerührtes Gemisch von 106 (100 mg, 0,145 mmol) und 30% HBr in HOAc (5 ml) wurde bei Umgebungstemperatur 1 h gehalten und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (60 ml) verdünnt. Der gebildete Feststoff wurde durch Filtration gewonnen und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen. Er wurde dann mit Wasser (15 ml) und gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  (15 ml) gemischt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2,5% MeOH-0,25%  $\text{Na}_4\text{OH-CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus EtOAc ergaben 44 mg von 103, einem weißen Feststoff.

## Beispiel 33:

N-((5S)-3-[4-(4-[4-(4-(Aminomethyl)phenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl)-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (108)

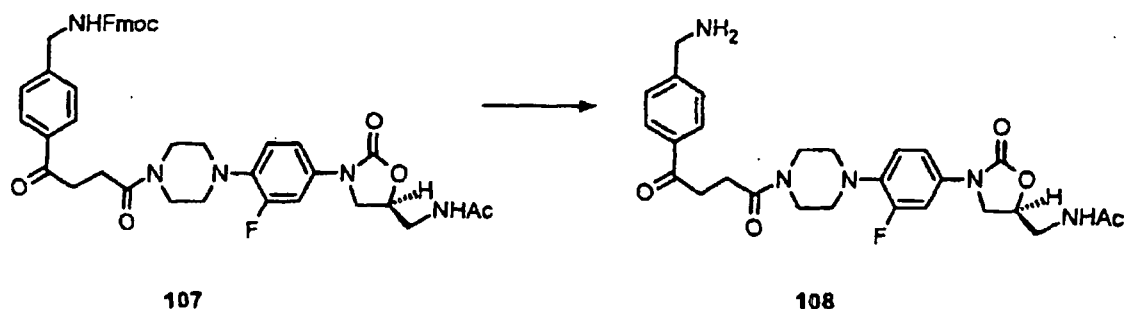
## Stufe 1:



**[0136]** Eine gerührte Lösung von 101 (755 mg, 1,07 mmol) und Triethylamin (1,2 ml, 8,56 mmol) in THF (11 ml) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11 ml) wurde mit Acetylchlorid (139  $\mu\text{l}$ , 1,61 mmol) behandelt und 30 min bei Umgebungstemperatur gehalten. Sie wurde dann mit Wasser (30 ml) gemischt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Extrakt wurde mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Verreiben des festen Rückstands mit Heptan, das kleine Mengen Aceton,  $\text{Et}_2\text{O}$ , MeOH und EtOAc enthielt, ergab 607 g von 107, einem weißen Feststoff:

MS (ESI)  $m/z$  748,0 ( $M + H^+$ ), 411,9, 231,9; IR (Drift) 3305, 1744, 1687, 1646  $\text{cm}^{-1}$ .

## Stufe 2:



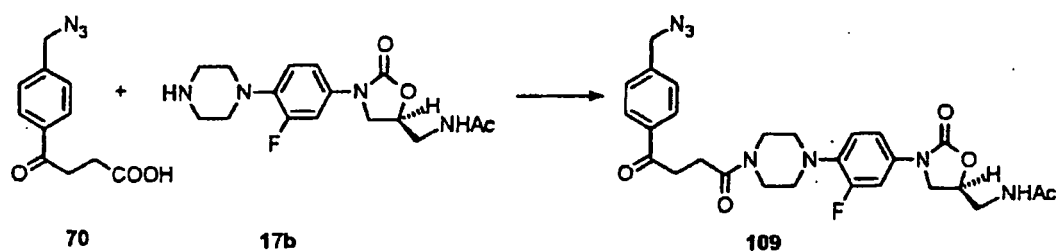
**[0137]** Eine gerührte Lösung von 107 (576 mg, 0,770 mmol) in DMF (7,8 ml) wurde mit Piperidin (190  $\mu\text{l}$ , 1,93 mmol) behandelt, 30 min bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH-0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Heptan ergaben einen Feststoff, der, wenn er bei 50°C getrocknet wurde, gelb wurde. Er wurde in 1:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH (50 ml) gelöst, mit Aktivkohle entfärbt und aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH- $\text{Et}_2\text{O}$  kristallisiert, wobei 131 mg 108 erhalten wurden:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,81 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 2,90, 3,00 (s, s, 4H), 3,22 (t, 2H), 3,30 (breites 2), 3,38 (t, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,66 (m, 3H), 3,81 (s, 2H), 4,07 (t, 1H), 4,68 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,92 (d, 2H), 8,23 (t, 1H).

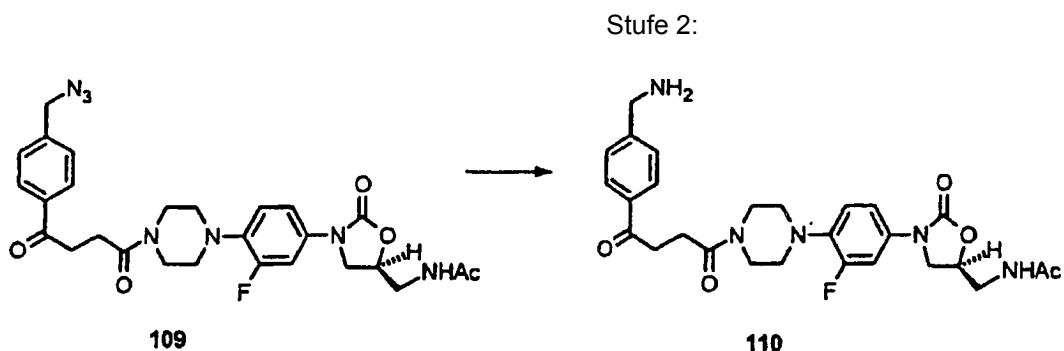
## Beispiel 34:

N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]-piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)glycinamid (112)

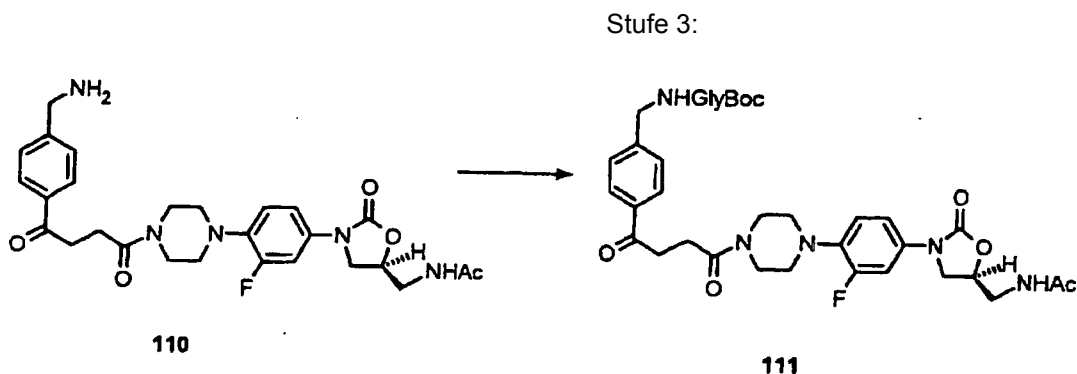
## Stufe 1:



**[0138]** Eine gerührte eiskalte Lösung von 70 (1,79 g, 7,67 mmol), 17b (2,58 g, 7,67 mmol), HOBT (1,14 g, 8,44 mmol) und DMF (67 ml) wurde mit EDC (3,23 g, 16,9 mmol) behandelt und 2 h in dem Eisbad und 2 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann mit Wasser (500 ml) und 1:4 Et<sub>2</sub>O:Heptan (250 ml) gemischt. Der Feststoff wurde durch Filtration gewonnen, getrocknet und auf Silicagel mit 5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert, wobei 3,51 g 109 erhalten wurden:  
MS (EI) m/z 551,2 (M<sup>+</sup>), 335,1, 334,1, 307,1; IR (Drift) 3307, 2100, 1743, 1688, 1647 cm<sup>-1</sup>.

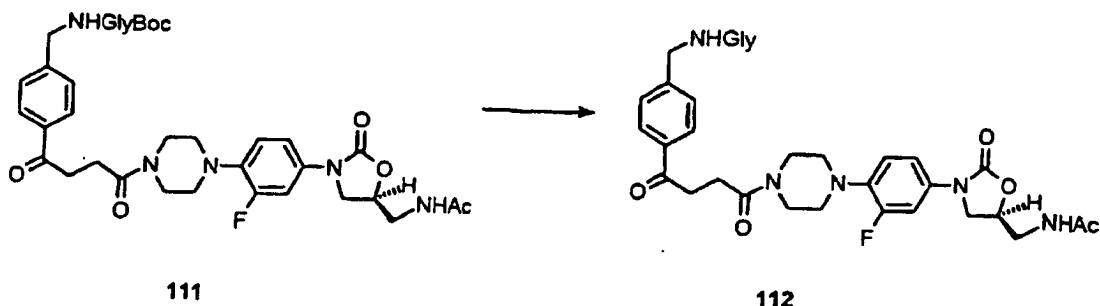


**[0139]** Ein Gemisch von 109 (1,50 g, 2,72 mmol), 10% Palladium-auf-Kohle-Katalysator (375 mg) und THF (90 ml) wurde 1 h mit einem Anfangsdruck von 35 psi hydriert. Der Kolben wurde evakuiert und mit Wasserstoff erneut gefüllt und die Reaktion wurde 1 h fortgesetzt. Weiterer Katalysator (200 mg) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) wurden zu dem Gemisch gegeben, das erneut 1 h hydriert wurde. Dieses Gemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit Gemischen von MeOH-NH<sub>4</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, die 5–10% MeOH und 0,5–1% NH<sub>4</sub>OH enthielten, ergaben 876 mg von 110, einem weißen Feststoff:  
MS (FAB) m/z 526,3 (M + H<sup>+</sup>), 337,2, 190,1; IR (Drift) 3323, 1743, 1685, 1647 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>·0,5H<sub>2</sub>O: C, 60,66; H, 6,22; N, 13,10. Gefunden: C, 60,80; H, 6,22; N, 13,04.



**[0140]** Die Verbindung 110 (852 mg, 1,62 mmol) wurde in warmem DMF (14 ml) gelöst. Die gerührte Lösung wurde in einem Eisbad gekühlt und mit N-t-Boc-Glycin (284 mg, 1,62 mol), HOBT (240 mg, 1,78 mmol) und schließlich EDC (682 mg, 3,56 mmol) behandelt. Sie wurde 2 h in dem Eisbad und 2 h bei Umgebungstemperatur gehalten und dann mit Wasser (150 ml) gemischt. Der gebildete Feststoff wurde durch Filtration gewonnen, mit Wasser und dann mit 1:1 Et<sub>2</sub>O-Heptan gewaschen und getrocknet, wobei 998 mg 111 erhalten wurden:  
<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,37 (s, 9H), 1,81 (s, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,89, 2,99 (s, s, 4H), 3,21 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,66 (m, 3H), 4,07 (t, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,23 (t, 1H), 8,38 (t, 1H).

Stufe 4:



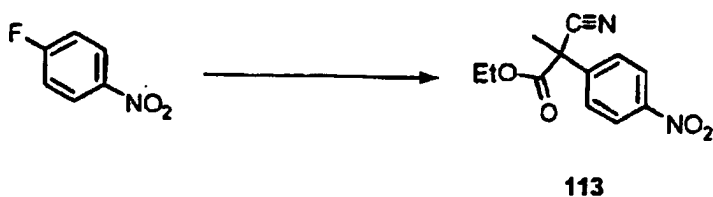
**[0141]** Der Feststoff 111 (830 mg, 1,22 mmol) wurde in einem Eisbad unter Stickstoff gekühlt und mit 4 N HCl in Dioxan (10 ml) behandelt. Das Gemisch wurde in dem Eisbad 1,5 h gerührt und dann unter Vakuum eingengt. Eine Lösung des Rückstands in Wasser (15 ml) wurde mit festem  $\text{NaHCO}_3$  alkalisch gemacht und gefriergetrocknet. Der gebildete Feststoff wurde mit  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und der Extrakt wurde eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 10–20%  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ -Heptan ergaben 338 mg von 112 als weißlicher Feststoff:

$^1\text{H-NMR}$  [300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,81 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 2,72 (breites s, 2H), 2,89, 2,99 (s, s, 4H), 3,18 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,68 (m, 3H), 4,07 (t, 1H), 4,35 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,24 (t, 1H), 8,46 (t, 1H).

Beispiel 35:

2-[3-Methyl-3-(4-((5S)-2-oxo-[(propionylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl)azetidin-1-yl]-4-oxoethyl-4-(aminomethyl)benzamid (120)

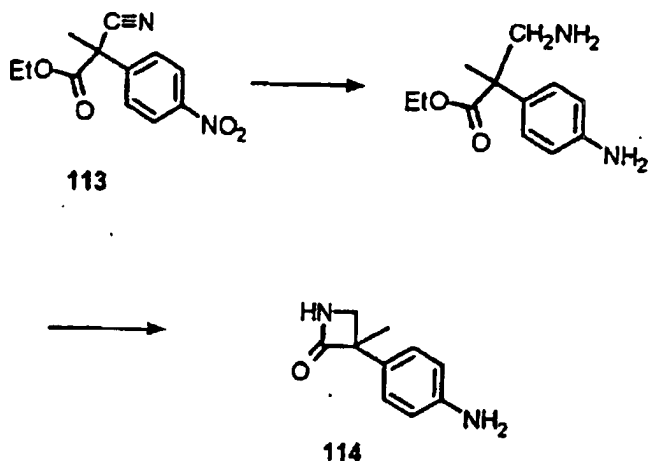
Stufe 1:



**[0142]** Eine Suspension von wasserfreiem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (13,0 g, 94,3 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (175 ml) wird mit Ethylcyanoacetat (5,0 ml, 47,1 mmol) bei Raumtemperatur unter Rühren behandelt. Das Reaktionsgemisch wird 20 min auf  $75^\circ\text{C}$  erwärmt, dann mit einem Eisbad auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und anschließend tropfenweise mit 1-Fluor-4-nitrobenzol (5,0 ml, 47,1 mmol) über 5 min behandelt. Das Eisbad wird entfernt und die rote Suspension wird 18 h auf  $75^\circ\text{C}$  erwärmt. Die dunkelrote Suspension wird dann auf Raumtemperatur gekühlt, mit Iodmethan (26,4 ml, 424,2 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (19,5 g, 141,4 mmol), Aceton (60 ml) behandelt und dann 24 h auf  $60^\circ\text{C}$  erwärmt. Die pinkfarbene Suspension wird dann auf Raumtemperatur gekühlt und über Celite filtriert (wiederholte EtOAc-Waschungen). Nach Einengen des Filtrats unter Vakuum wird der orangebraune Rückstand mit  $\text{H}_2\text{O}$  (300 ml) verdünnt und mit EtOAc ( $2 \times 200$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter Vakuum eingengt. Reinigung des rohen Produkts über Biotage-Chromatographie (Elution mit 20% EtOAc/Hexan) ergibt 113 (4,87 g) als weißen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,73 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H), 4,26 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,26 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

## Stufe 2:

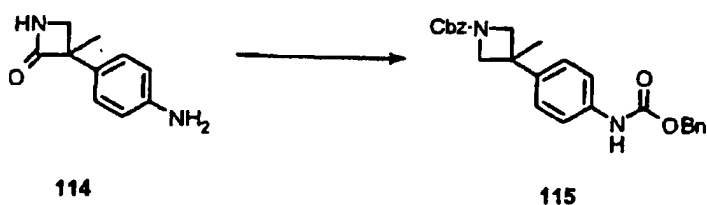


**[0143]** Eine Lösung von 113 (15,8 g, 63,8 mmol) in absolutem EtOH (650 ml) wird mit Raney-Nickel (34,5 g einer 50%-igen Aufschlämmung in H<sub>2</sub>O) behandelt und 18 h einer Hydrierung in einer Parr-Vorrichtung unterzogen (25–30 psi H<sub>2</sub>, Raumtemperatur). Das Reaktionsgemisch wird dann über Celite filtriert (wiederholte EtOH-Waschungen) und unter Vakuum eingedunstet. Reinigung des rohen Produkts über Biotage-Chromatographie (Elution mit 15% MeOH/EtOAc) ergibt die reduzierte Amino-anilinverbindung, die 113 entspricht, (11,36 g) als blassgelbes Öl:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,09 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175,87, 145,17, 131,43, 127,06, 115,02, 60,61, 51,74, 51,14, 20,81, 14,05. Eine Lösung dieses Amino-anilins (8,3 g, 37,3 mmol) in THF (207 ml) wird tropfenweise zu einer Lösung von Methyl-magnesiumbromid (62,2 ml, 3,0 M in Et<sub>2</sub>O) von 0°C in THF (415 ml) gegeben. Wenn die Zugabe beendet ist, wird THF (30 ml) zum Spülen des Zugabetrichters verwendet und dann wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsinhalte werden in gesättigtes wässriges NH<sub>4</sub>Cl (1000 ml) gegossen und flüchtige Stoffe werden unter Vakuum entfernt. Die wässrige Phase wird mit CHCl<sub>3</sub> (4 × 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit H<sub>2</sub>O (200 ml), Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter Vakuum eingedunstet. Reinigung des rohen Produkts über Biotage-Chromatographie (Elution mit 50% EtOAc/Hexan) ergibt 114 (4,65 g) als weißlichen Feststoff in 71% Ausbeute;

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173,44, 145,30, 130,60, 126,71, 115,15, 59,41, 51,40, 23,14; MS (ESI+) für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O m/z 177,1 (M + H<sup>+</sup>).

## Stufe 3:

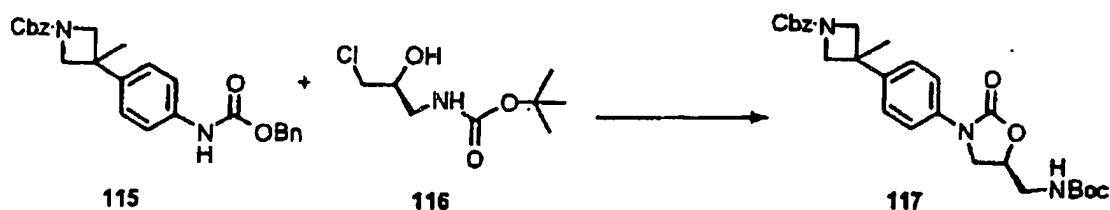


**[0144]** Eine Lösung von LiAlH<sub>4</sub> (79,2 ml, 1,0 M in THF) wird mit THF (77 ml) verdünnt und auf 0°C gekühlt. Dazu wird eine Lösung von 114 (4,65 g, 26,4 mmol) in THF (116 ml) unter Gasentwicklung gegeben. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird 22 h auf Rückflusstemperatur (75°C Ölbad) erhitzt, wobei das Reaktionsgemisch während dieser Zeitspanne eine weiße Suspension wird. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch nacheinander mit H<sub>2</sub>O (3,01 ml), 5 N wässriger NaOH (2,71 ml) und H<sub>2</sub>O (10,52 ml) behandelt. Die gebildete Suspension wurde mit EtOAc (600 ml) verdünnt, über einen Celitepfropfen filtriert, wobei das Celite mit weiterem EtOAc (400 ml) gespült wurde. Einengen unter Vakuum ergibt das gewünschte Azetidin (4,76 g) als gelbes Öl. Eine Lösung dieses rohen Zwischenprodukts in Aceton (85 ml) und H<sub>2</sub>O (47 ml) wurde mit Natriumbicarbonat (19,96 g, 237,6 mmol) behandelt. Die gebildete Suspension wurde auf 0°C gekühlt und mit Benzylchlorformiat (18,84 ml, 132,0 mmol) unter Gasentwicklung behandelt. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am Vormittag wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (200 ml) verdünnt und mit EtOAc (3 × 200

ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit H<sub>2</sub>O (100 ml), Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter Vakuum eingengt. Reinigung des rohen Produkts über Biotage-Chromatographie (Elution mit 25% EtOAc-Hexan) ergibt (4,75 g) als blassgelben Sirup;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41–7,29 (m, 12H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,22 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,59 (s, 3H); MS (ESI<sup>-</sup>) für C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> m/z 429,0 (M – H<sup>-</sup>).

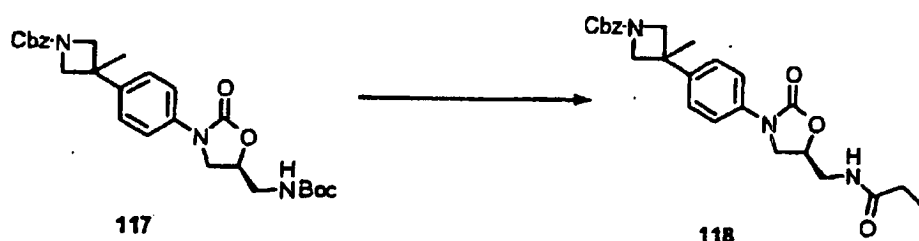
Stufe 4:



**[0145]** Eine Lösung von 116 (4,75 g, 11,03 mmol) in DMF (20 ml) bei 0°C wird mit LiOt-Bu (33,1 ml, 1,0 M Lösung in Hexanen) tropfenweise über 25 min behandelt. Nach weiteren 20 min wird das Reaktionsgemisch mit 116 (4,63 g, 22,07 mmol, US-Patentanmeldungsveröffentlichung 2002/0086900) behandelt und 14 h mit sich erschöpfendem Eisbad gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigtem wässrigem NH<sub>4</sub>Cl (85 ml) gequenchet und dann mit EtOAc (3 × 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter Vakuum eingengt. Reinigung des rohen Produkts über Biotage-Chromatographie (Elution mit 50% EtOAc/Hexan) ergibt 117 (4,16 g) als weißen Feststoff;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39–7,30 (m, 5H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,78 (dd, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 3,27 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (s, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155,86, 154,03, 141,54, 136,73, 136,56, 128,28, 127,75, 127,52, 125,73, 117,96, 77,96, 71,28, 65,62, 47,03, 42,79, 37,69, 28,79, 28,00.

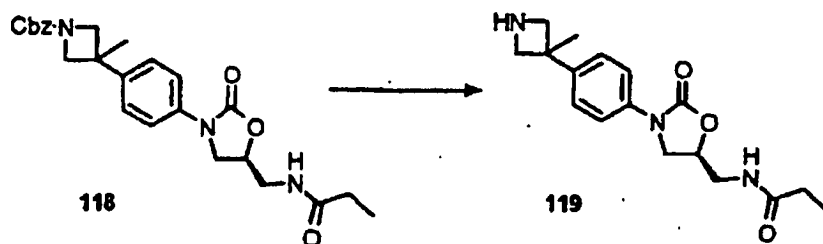
Stufe 5:



**[0146]** Eine Lösung von 117 (4,10 g, 8,37 mmol) in MeOH (20 ml) bei 0°C wird mit 4 M HCl-Dioxan (5,0 ml) behandelt und 10 min gerührt. Das Eisbad wird dann entfernt und nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung unter Vakuum eingengt. Der gebildete blassgelbe Feststoff wird anschließend mit Pyridin (12 ml) und Propionsäureanhydrid (6 ml) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) bei 0°C behandelt und 14 h mit Erschöpfen des Bades gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit H<sub>2</sub>O (150 ml) gequenchet und die Schichten werden getrennt. Die organische Schicht wird mit 1,0 M HCl (2 × 50 ml), Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter Vakuum eingengt. Verreiben (Et<sub>2</sub>O) ergibt (2,98 g) als weißen Feststoff in 79% Ausbeute;

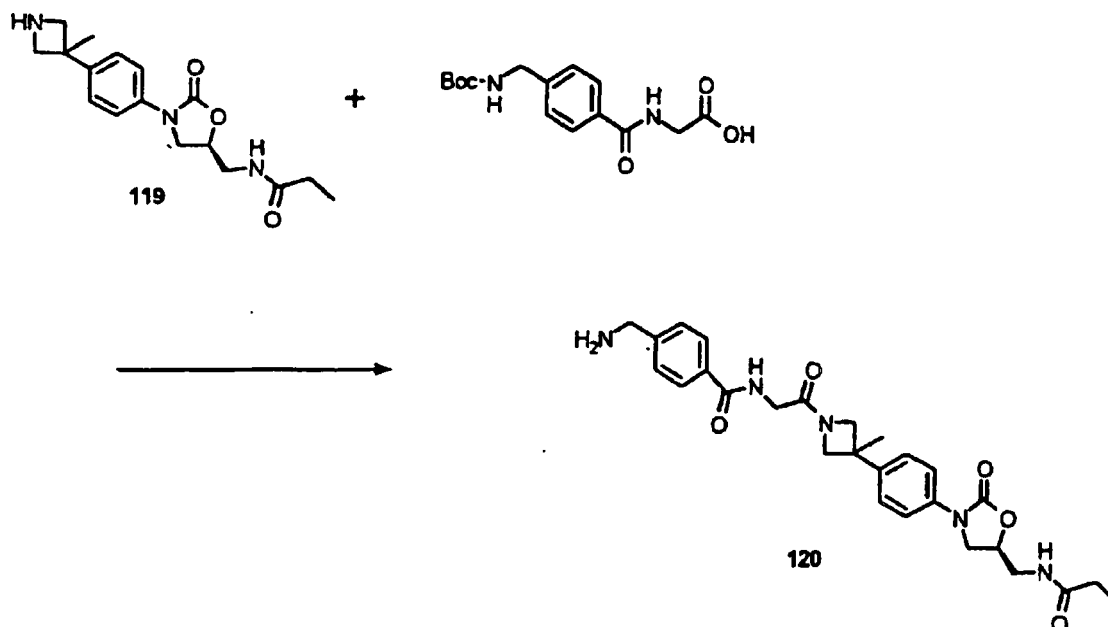
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39–7,30 (m, 5H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,11 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,74 (dd, J = 8,9, 6,2 Hz, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,10 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173,65, 155,88, 154,04, 141,45, 136,74, 136,52, 128,29, 127,75, 125,75, 117,98, 71,43, 65,64, 47,11, 41,24, 37,69, 28,78, 28,25, 9,81.

## Stufe 6:



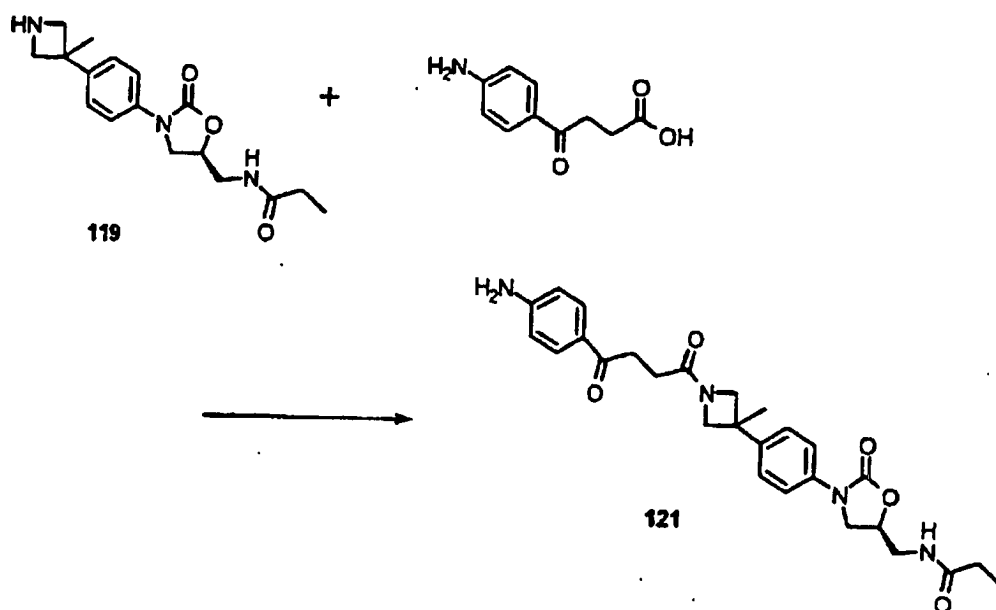
**[0147]** Eine Lösung von 118 (2,78 g, 6,16 mmol) in 5:1 MeOH:THF (60 ml) wurde unter  $N_2$  (g) gesetzt und dann mit 10% Pd/C (278 mg) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit  $H_2$  (g) beschickt und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Am Vormittag wurde das Gemisch filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Reinigung des rohen Produkts über Biotage-Chromatographie (unter Elution mit zunächst 10% MeOH/ $CH_2Cl_2$  und dann mit 5–15% MeOH ( $NH_3/CH_2Cl_2$ ) ergibt (1,79 g) als weißen Feststoff;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,18 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,21 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,10 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 3,74 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 3,73 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,38 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,10 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,53 (s, 3H), 0,96 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  173, 65, 154,06, 144,21, 135,92, 125,29, 117,95, 71,39, 58,27, 47,15, 41,91, 41,25, 28,64, 28,25, 9,82, 1,41.

## Stufe 7:



**[0148]** Eine Lösung von 119 (241 mg, 0,76 mmol) und N-(4-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]methyl)benzoyl)glycine (246 mg, 0,80 mmol) in  $CH_3CN$  (20 ml) bei  $0^\circ C$  wurde mit HATU (304 mg, 0,80 mmol) und anschließend Hünig-Base (0,70 ml, 3,99 mmol) behandelt und über Nacht mit Erschöpfen des Eisbades gerührt. Am Vormittag wurde das Reaktionsgemisch unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand in  $CH_2Cl_2$  (200 ml) gelöst. Diese organische Phase wurde mit  $H_2O$ , Kochsalzlösung gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und unter Vakuum eingeeengt, wobei ein gelbbrauner Feststoff erhalten wurde. Reinigung über Biotage-Chromatographie (Elution mit 2–10% MeOH/ $CH_2Cl_2$ ) ergibt das Boc-geschützte Amin (352 mg) als glasartigen Film im 76% Ausbeute. Diese Verbindung (300 mg) wurde anschließend mit TFA (2,0 ml) in  $CH_2Cl_2$  (7,0 ml) bei  $0^\circ C$  während 10 min behandelt und dann weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Einengen unter Vakuum und anschließende Reinigung über Biotage-Chromatographie (Elution zunächst mit 10% MeOH/ $CH_2Cl_2$  und dann mit 10%  $MeOH/NH_3/CH_2Cl_2$ ) ergibt 120 (217 mg) als blassgelben Stoff;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,67 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 8,19 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,44 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,34 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,45 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,25 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,12 (t,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 4,09 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,76 (dd,  $J = 9,0, 6,3$  Hz, 1H), 3,42 (m, 4H), 2,10 (q,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 1,57 (s, 3H), 0,96 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

Beispiel 36: N-[[[(5S)-3-(4-{1-[4-(4-Aminophenyl)-4-oxobutanoyl]-3-methylazetidin-3-yl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanamid (121)



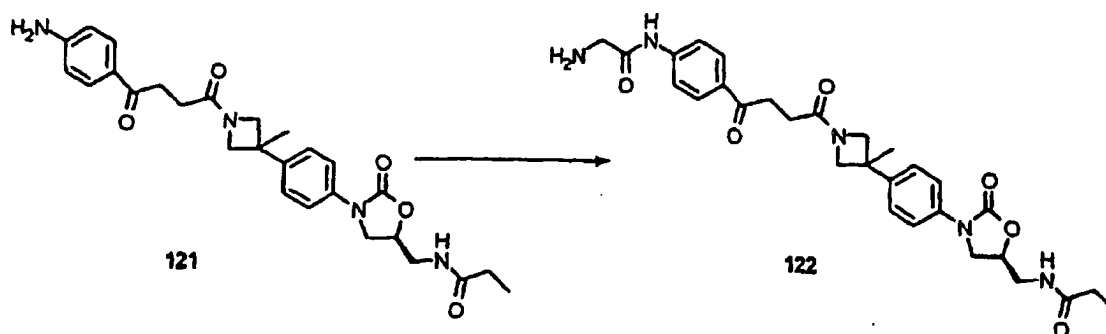
**[0149]** Ein Gemisch von 119 (1,50 g, 4,73 mmol), 4-(4-Aminophenyl)-4-oxobutansäure (1,10 g, 5,67 mmol), HOBt (703 mg, 5,20 mmol) und Hünig-Base (2,06 ml, 11,83 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde mit EDCI (1,99 g, 10,40 mmol) behandelt und 14 h mit Erschöpfen des Eisbades gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) und  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) verdünnt und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml), Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter Vakuum eingeeengt, wobei ein schwarzer schaumiger Feststoff erhalten wurde. Reinigung über Biotage-Chromatographie (Elution mit 2%  $\text{MeOH}/\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ergab 121 (1,76 g) als blasroten Feststoff in 76% Ausbeute;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,18 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,52 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,34 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,56 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,02 (s, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,41 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,20 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,01 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 3,85 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 3,76 (dd,  $J = 9,0, 6,4$  Hz, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,07 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,37 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,10 (q,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 1,57 (s, 3H), 0,96 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  195,57, 173,66, 172,10, 154,05, 153,47, 141,73, 136,51, 130,09, 125,84, 124,18, 117,99, 112,34, 71,43, 61,85, 59,78, 47,12, 41,25, 37,01, 31,77, 28,84, 28,26, 24,84, 9,83.

#### Beispiel 37:

N-[[[(5S)-3-[4-(1-{4-[4-(Glycylamino)phenyl]-4-oxobutanoyl]-3-methylazetidin-3-yl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanamid (122)



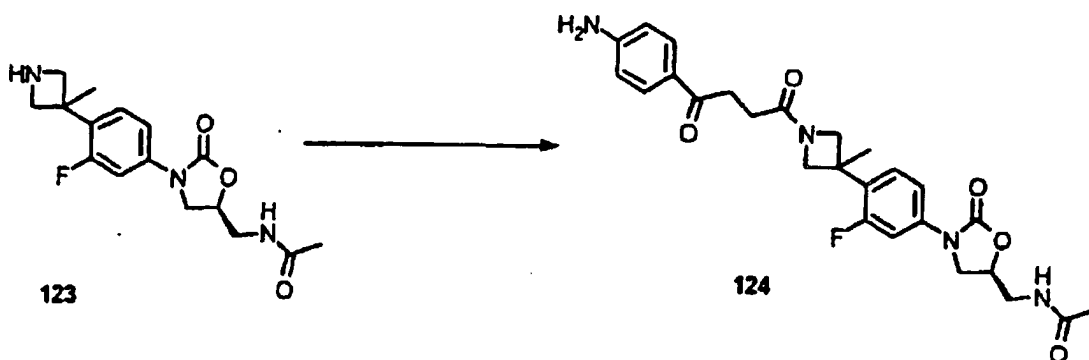
**[0150]** Eine Lösung von 121 (von Beispiel 36) (1,00 g, 2,03 mmol) und FmocGlyCl (770 mg, 2,44 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) bei Raumtemperatur wurde mit Pyridin (0,82 ml, 10,15 mmol) behandelt und 90 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) verdünnt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  (75 ml), 0,1 M HCl (75 ml), Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter Vakuum eingeeengt, wobei ein hellbrauner schaumiger Feststoff erhalten wurde. Reinigung über Biotage-Chromatographie (Elution mit 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ergibt das Fmoc-geschützte Derivat von Glycylamin 122 (598 mg) als blasbraunen Feststoff. Diese Verbindung wurde anschließend mit Piperidin (0,19 ml) in DMF (5,0 ml) bei Raumtemperatur 20 min behan-

delt und dann unter Vakuum eingengt. Reinigung über Biotage-Chromatographie (Elution zunächst mit 5–10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und dann mit 10% MeOH(NH<sub>3</sub>)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) und anschließendes Verreiben (Et<sub>2</sub>O) ergeben 122 (258 mg) als blassgrauen Feststoff;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,0, 6,3 Hz, 1H), 3,43 (m, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,21 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,11 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,58 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 197,19, 173,67, 172,62, 171,81, 154,06, 143,01, 141,70, 136,53, 131,11, 129,07, 125,84, 118,13, 117,99, 71,45, 61,84, 59,80, 54,81, 47,12, 45,55, 41,25, 37,07, 32,43, 28,86, 28,26, 24,69, 9,83.

## Beispiel 38:

N-[[[(5S)-3-(4-{1-[4-(4-Aminophenyl)-4-oxobutanoyl]-3-methylazetidin-3-yl)-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid (124)

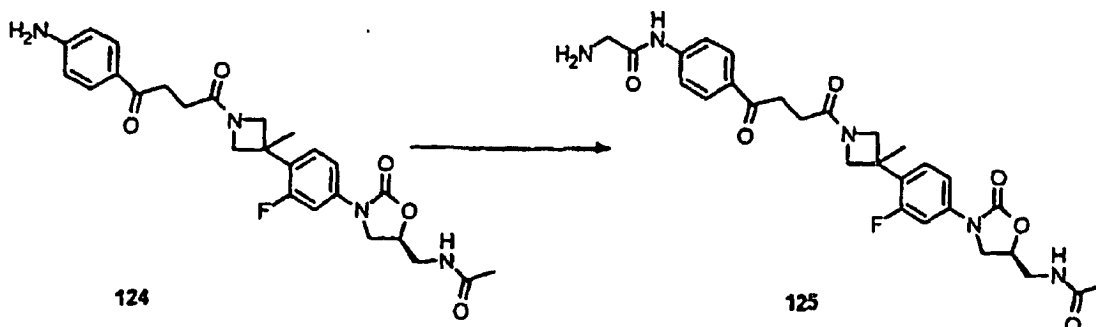


[0151] Eine Lösung von 123 (hergestellt gemäß der Beschreibung in US-Patent 5 968 962, 1,50 g, 3,34 mmol), 4-(4-Aminophenyl)-4-oxobutansäure (645 mg, 3,34 mmol) und Hünig-Base (2,91 ml, 16,69 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (56 ml) bei 0°C wurde tropfenweise mit einer Lösung von HATU (1,33 g, 3,51 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (38 ml) behandelt. Weitere Hünig-Base (2,91 ml) wurde zugegeben, um eine vollständige Auflösung des Ausgangsmaterials zu erhalten, und das Reaktionsgemisch wurde 14 h unter Erschöpfen des Eisbades gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum eingengt und der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Diese organische Schicht wurde zunächst mit 1,0 M HCl gewaschen; jedoch war eine Rückextraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> notwendig, um einen großen Teil des gewünschten Produkts aus der wässrigen Schicht zurückzugewinnen. Die organischen Schichten werden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter Vakuum eingengt. Reinigung über Biotage-Chromatographie (Elution mit 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ergibt 124 (1,42 g) als roten Feststoff in 86% Ausbeute;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 13,5, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,02 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,1, 6,4 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,36 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,56 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 195,52, 172,19, 169,88, 161,26, 158,05, 153,88, 153,46, 138,57, 138,43, 130,07, 127,82, 127,74, 127,63, 127,43, 124,15, 113,41, 112,32, 105,66, 105,30, 71,58, 60,77, 58,62, 54,81, 47,07, 41,25, 35,07, 31,73, 28,02, 24,84, 22,34.

## Beispiel 39:

N~1~-(4-{4-[3-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]-3-methylazetidin-1-yl]-4-oxobutanoyl}phenyl)glycinamid (125)



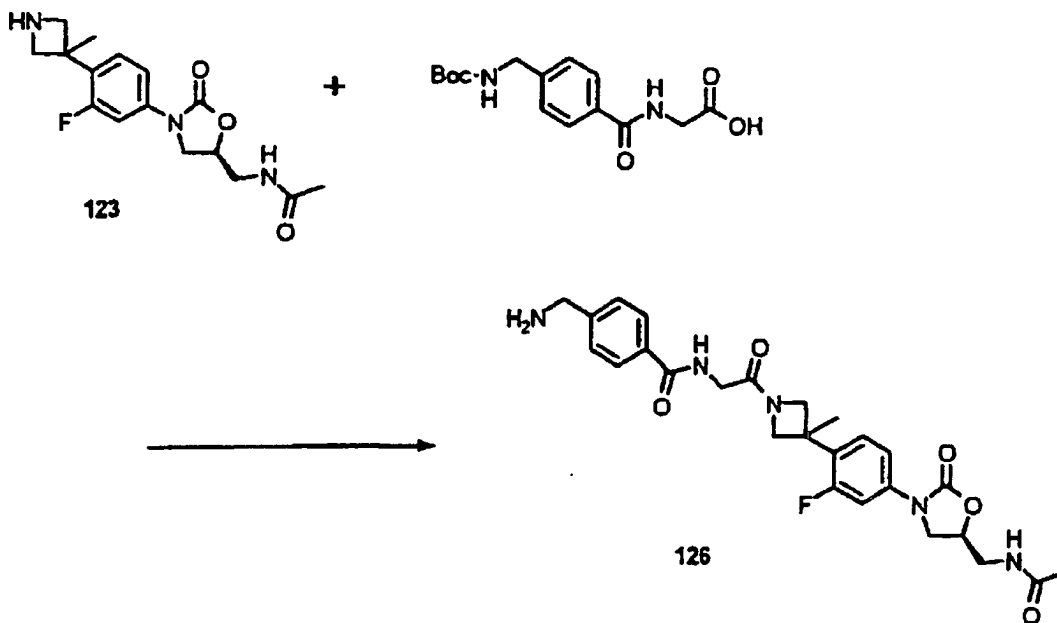
**[0152]** Eine Lösung von 124 (aus Beispiel 38) (790 mg, 1,59 mmol) und CbzGlyOH (349 mg, 1,67 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde mit Hünig-Basis (1,39 ml, 7,96 mmol) und anschließend HATU (635 mg, 1,67 mmol) behandelt und 14 h mit Erschöpfen des Eisbades gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum eingengt und der Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) gelöst. Diese organische Phase wurde mit 1,0 M HCl, gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$ , Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter Vakuum eingengt. Reinigung über Biotage-Chromatographie (Elution mit 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ergibt das Cbz-geschützte Amin (313 mg) als blassgelben Feststoff in 29% Ausbeute. Diese Verbindung wurde anschließend unter  $\text{N}_2$  (g) in 10:1 THF:MeOH (11 ml) gesetzt und mit Pd/C (80 mg) behandelt. Das Reaktionsgefäß wurde dann mit  $\text{H}_2$  (g) beschickt und das Reaktionsgemisch wurde 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtrieren zur Entfernung von Pd/C wurde das Filtrat unter Vakuum eingengt. Reinigung über Biotage-Chromatographie (Elution mit 4%  $\text{MeOH}(\text{NH}_3)/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ergibt 125 (99 mg) als blassgelbgrünen Feststoff:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,26 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 7,94 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,77 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,50 (dd,  $J = 13,6, 1,6$  Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,49 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,22 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,86 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,74 (dd,  $J = 9,0, 6,5$  Hz, 1H), 3,42 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,20 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,57 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  197,15, 172,49, 171,89, 169,89, 161,28, 158,06, 153,89, 142,99, 138,59, 138,45, 131,11, 129,07, 127,83, 127,71, 127,60, 127,42, 118,13, 113,42, 105,67, 105,31, 71,59, 60,81, 58,69, 48,48, 47,08, 45,47, 41,26, 35,14, 28,03, 24,71, 22,34.

## Beispiel 40:

2-[3-(4-[[5S]-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl)-2-methylazetidin-1-yl]-2-oxoethyl-4-(aminomethyl)benzamid (126)

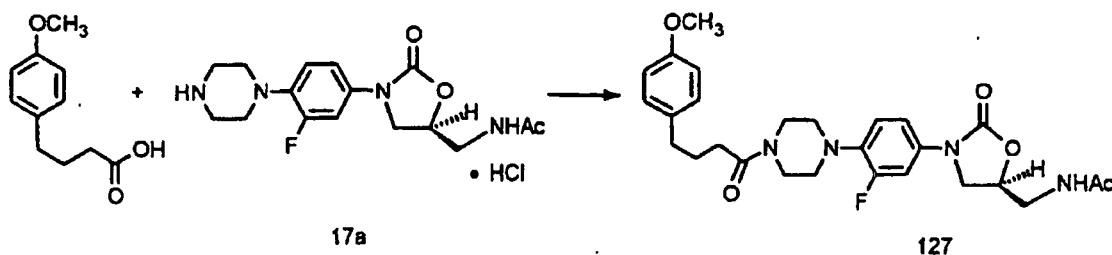


**[0153]** Eine Lösung von N-(4-[[tert-Butoxycarbonyl]amino]methyl)benzoyl)glycin (216 mg, 0,70 mmol) und Hünig-Basis (0,23 ml, 1,34 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde mit HATU (266 mg, 0,70 mmol) behandelt und 35 min gerührt. Eine Lösung von 123 (300 mg, 0,67 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMF}$  (5 ml/1 ml) wurde zusammen mit weiterer Hünig-Basis (0,35 ml, 2,00 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min mit Erschöpfen des Eisbades gerührt, dann unter Vakuum konzentriert und der bernsteinfarbene Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) gelöst, mit 0,1 M HCl ( $2 \times 30$  ml), gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (40 ml), Kochsalzlösung (40 ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter Vakuum eingengt, wobei ein gelbbrauner Feststoff erhalten wurde. Reinigung über Biotage-Chromatographie (Elution mit 4–5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ergibt das Boc-geschützte Amin (300 mg) als weißen Feststoff in 74% Ausbeute. Diese Verbindung (750 mg) wurde mit TFA (3,0 ml) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  20 min behandelt und dann weitere 50 min bei Raumtemperatur gerührt. Einengen unter Vakuum und anschließende Reinigung über Biotage-Chromatographie (Elution zunächst mit 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und dann mit 5%  $\text{MeOH}(\text{NH}_3)/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und Verreiben ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) ergeben 126 (463 mg) als weißen Feststoff;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,56 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,26 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,51 (dd,  $J = 13,7, 1,9$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,31 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,52 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,26 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,18 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,12 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 3,88 (m, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,74 (dd,  $J = 9,0, 6,4$  Hz, 1H), 3,42 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,57 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  169,89,

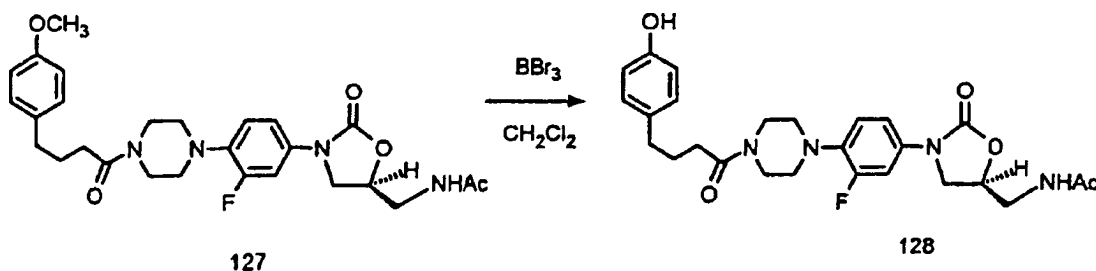
169,08, 166,12, 161,24, 158,02, 153,89, 147,67, 138,64, 138,49, 131,64, 127,78, 127,69, 127,44, 127,26, 126,98, 126,66, 113,46, 105,67, 105,31, 71,60, 60,91, 59,01, 48,48, 47,08, 45,18, 41,26, 35,72, 27,97, 22,34.

Beispiel 41: N-[[[(5S)-3-(3-Fluor-4-{4-[4-(4-methoxyphenyl)butanoyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid (127). 34709-SCP-137



**[0154]** Ein gerührtes Gemisch von 4-(4-Methoxyphenyl)butansäure (0,41 g, 2,11 mmol) in Pyridin (10 ml) unter Stickstoff wurde mit EDC (0,48 g, 2,5 mmol), 3 PNU-99388 (0,78 g, 2,1 mmol) und DMAP (10 mg) behandelt, 22 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Ein Gemisch von dem Rückstand und 5% NaHCO<sub>3</sub> wurde mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingeeengt. Kristallisation des Rückstands aus EtOAc ergab 0,75 g 4: Fp 164–165°C; IR (Drift) 3307, 1730, 1654, 1630 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 63,27; H, 6,49; N, 10,93. Gefunden: C, 63,20; H, 6,60; N, 10,95.

Beispiel 42: N-[[[(5S)-3-(3-Fluor-4-{4-[4-(4-hydroxyphenyl)butanoyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid (128)



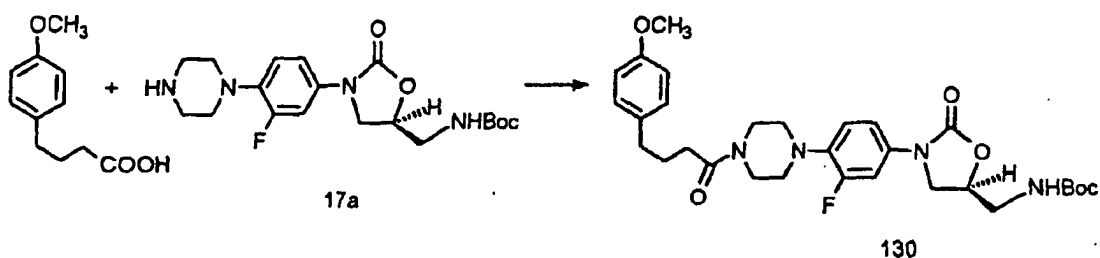
**[0155]** Eine eiskalte gerührte Suspension von 127 (0,25 g, 0,488 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) unter Stickstoff wurde tropfenweise während 2 min mit einer 1 M Lösung von Bortribromid in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,02 ml) behandelt. Sie wurde während 2 h auf Umgebungstemperatur erwärmt, 72 h bei 0°C gerührt, 4,5 h auf Umgebungstemperatur erwärmt und mit Eiswasser (20 ml) gemischt. Eine Lösung des erhaltenen Gummis in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde eingeeengt und der Rückstand wurde auf Silicagel mit 7 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert. Kristallisation des Produkts aus MeOH ergab 0,104 g 128:

Fp 119–120°C (Zers.); <sup>1</sup>H-NMR [400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,76 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 2,32 (t, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,92, (m, 4H), 3,17 (s, 3H, MeOH), 3,40 (t, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,69 (dd, 1H), 4,08 (t, 1H), 4,08 (breites s, 1H), 4,70 (m, 1H), 6,67 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,25 (t, 1H), 9,13 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 499,4 (M + H<sup>+</sup>), 521 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 497,3 (M - H), 533,3 (M + Cl), 577, 579,2, (M + Br); IR (Drift) 3273, 3269, 1731, 1643, 1638, cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·CH<sub>3</sub>OH: C, 61,12; H, 6,65; N, 10,56. Gefunden: C, 60,94; H, 6,64; N, 10,56.

## Beispiel 43:

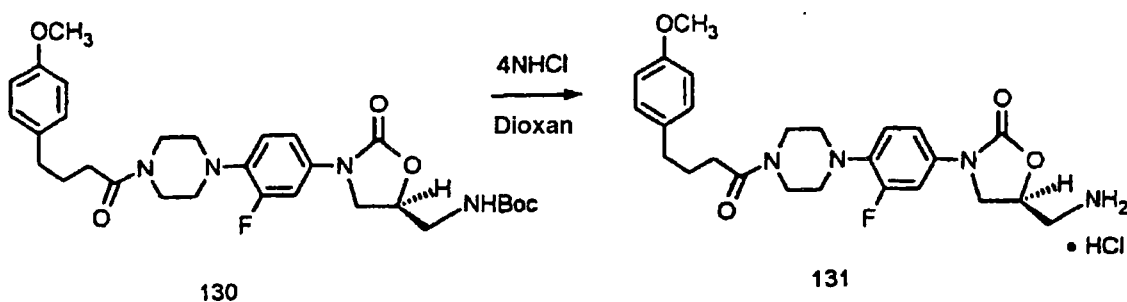
2,2-Difluor-N-[[[(5S)-3-(3-fluor-4-{4-[4-(4-methoxyphenyl)butanoyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]ethanthioamid (129)

## Stufe 1:



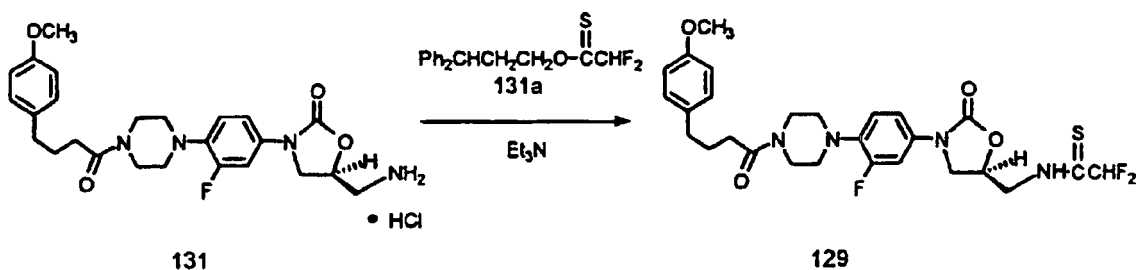
**[0156]** Ein gerührtes Gemisch von 4-(4-Methoxyphenyl)butansäure (0,8 g, 4,1 mmol) und Pyridin (20 ml) unter Stickstoff wurde mit EDC (0,96 g, 5,0 mmol), 17a (1,69 g, 4,28 mmol) und DMAP (20 mg) behandelt und 22 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde unter Vakuum eingengt und der Rückstand wurde mit 5%-igem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  gemischt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2%  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus  $\text{EtOAc}$  ergaben 1,26 g 130: Fp 140–141°C; MS (ESI+) m/z 571,5 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 593,5 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ); MS (ESI-) m/z 569,4 ( $\text{M} - \text{H}$ ), 605 ( $\text{M} + \text{Cl}$ ).

## Stufe 2:



**[0157]** Die Verbindung 130 (0,5 g, 0,88 mmol) wurde unter Stickstoff in einem Eisbad gekühlt und tropfenweise unter Rühren während 3 min mit 4 N HCl in Dioxan (7 ml) behandelt. Sie wurde 45 min in dem Eisbad und 90 min bei Umgebungstemperatur gehalten. Überschüssiger Chlorwasserstoff wurde unter einem Stickstoffstrom entfernt und das Gemisch wurde unter Vakuum eingengt, wobei 131, ein weißer Feststoff, erhalten wurde.

## Stufe 3:

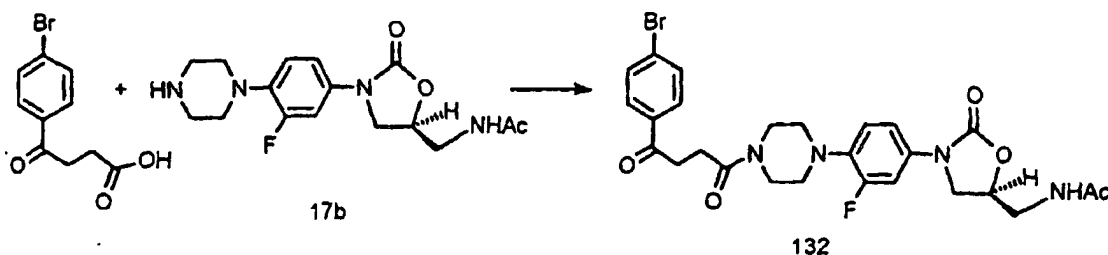


**[0158]** Ein gerührtes Gemisch von 131 (0,19 g) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) unter Stickstoff wurde mit Triethylamin (0,11 ml) und dann tropfenweise mit einer Lösung von 131a (0,15 g, 0,49 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) behandelt. Es wurde 5 h 20 min bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 1,75%  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus  $\text{EtOAc-Hexan}$  ergaben 0,14 g 129:

Fp 128–129°C;  $^1\text{H-NMR}$  [400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  1,77 (m, 2H), 2,34 (t, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 3,56, 3,60 (m, m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,82 (dd, 1H), 3,96 (m, 2H), 4,16 (t, 1H), 5,01 (m, 1H), 6,37, 6,50, 6,64 (s, s, s, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 11,18 (t, 1H); MS (ESI+) m/z 365,3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ); MS

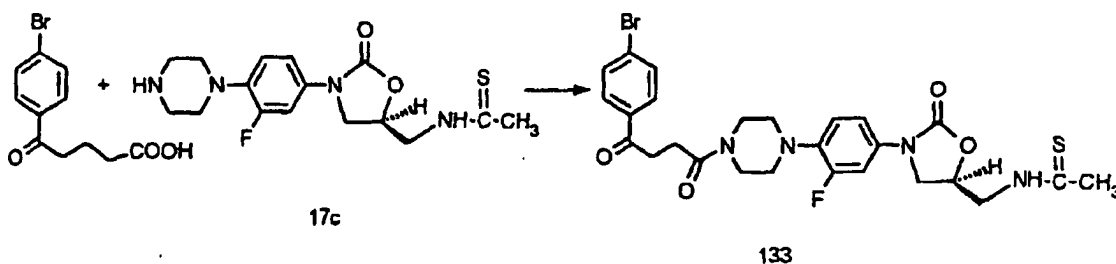
(ESI<sup>-</sup>) m/z 563,3 (M - H), 599 (M + Cl); IR (Drift) 3274, 1744, 1633, 1617 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: C, 57,44; H, 5,53; N, 9,92. Gefunden: C, 57,02; H, 5,52; N, 9,83.

Beispiel 44: N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(4-Bromphenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl)-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid (132)



**[0159]** Ein gerührtes Gemisch von 3-(4-Brombenzoyl)propionsäure (0,186 g, 0,723 mmol) und Pyridin (6 ml) unter Stickstoff wurde mit EDC (0,13 g, 0,68 mmol), DMAP (10 mg) und 17b<sup>12</sup> (0,24 g, 0,72 mmol) behandelt, 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 3% MeOH-CHCl<sub>3</sub> und Kristallisation des Produkts aus CH<sub>3</sub>CN ergaben 0,17 g 132: Fp 197–198°C; MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 597,599 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 573, 575 (M - H), 609,2, 611,2 (M - Cl); IR (Drift) 3311, 1742, 1687, 1647 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>BrFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 54,27; H, 4,90; N, 9,74. Gefunden: C, 54,29; H, 4,97; N, 9,75.

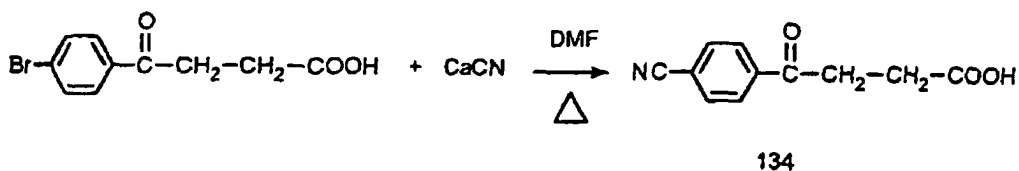
Beispiel 45: N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(4-Bromphenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl)-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]ethanthioamid (133)



**[0160]** Ein gerührtes Gemisch von 3-(4-Brombenzoyl)propionsäure (0,186 g, 0,723 mmol) und Pyridin (6 ml) unter Stickstoff wurde mit EDC (0,13 g, 0,68 mmol), DMAP (10 mg) und 17c<sup>6</sup> (0,25 g, 0,71 mmol) behandelt, 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 3% MeOH-CHCl<sub>3</sub> und Kristallisation des Produkts aus CH<sub>3</sub>CN ergaben 0,23 g 133: Fp 219–220°C (Zers.); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 613, 615 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 589, 591 (M - H), 625,2, 627,2 (M + Cl); IR (Drift) 3238, 1755, 1680, 1645, 1620 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>BrFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: C, 52,79; H, 4,77; N, 9,47. Gefunden: C, 52,82; H, 4,86; N, 9,86.

Beispiel 46: N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(4-Cyanophenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl)-3-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid (135)

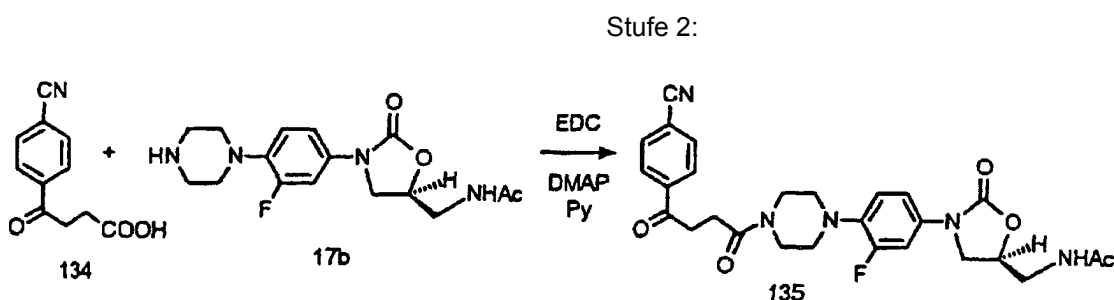
Stufe 1:



**[0161]** Gemäß dem Verfahren von Curran und Ross<sup>8</sup> wurde ein gerührtes Gemisch von 3-(4-Brombenzoyl)propionsäure (4,57 g, 0,0178 mol), Kupfer(I)-cyanid (1,84 g, 0,0205 mol) und DMF (12 ml) unter Stickstoff 4 h refluxiert, 5 min gekühlt, mit einem Gemisch von Wasser (12 ml), FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (7,8 g) und konzentrierter HCl (1 ml) vereinigt und 20 min auf dem Dampfbad erwärmt. Dieses Gemisch wurde in Wasser (100 ml) gegossen und in einem Eisbad gekühlt. Der Feststoff wurde durch Filtration gewonnen, mit kaltem Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Eine Portion dieses Materials wurde auf Silicagel mit 2,5% MeOH–0,25% HO-

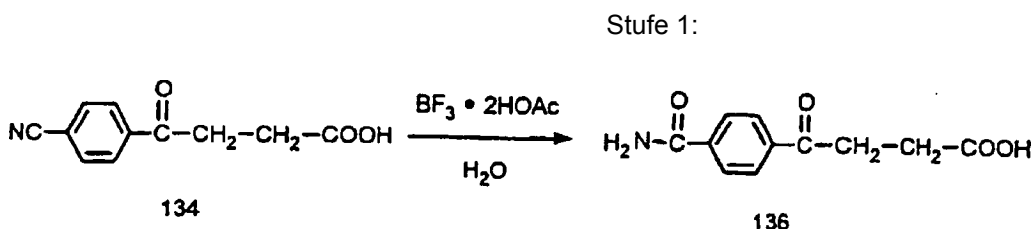
Ac-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert, wobei 0,7 g 134 erhalten wurden:  
MS (ESI-) m/z 209,1 (M - H).

[0162] Das verbliebene Produkt wurde aus CHCl<sub>3</sub> umkristallisiert, wobei 1,23 g von weiterem 134 erhalten wurden.

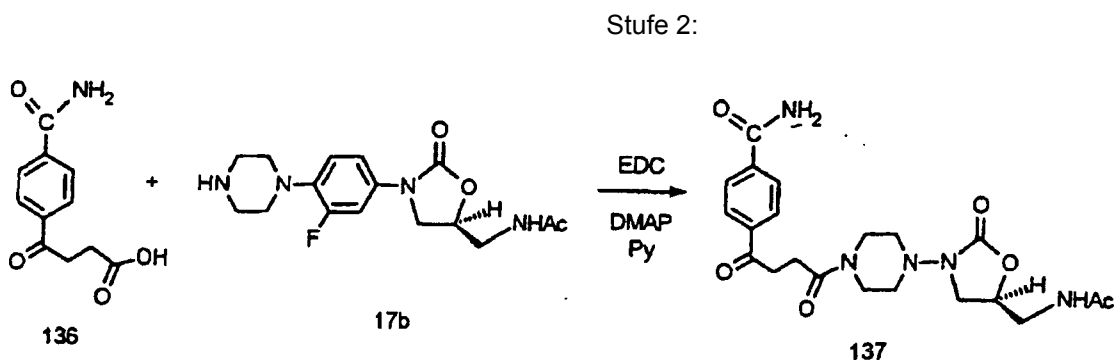


[0163] Ein gerührtes Gemisch von 3-(4-Cyanobenzoyl)propionsäure 134 (0,178 g, 0,88 mmol) und Pyridin (6 ml) unter Stickstoff wurde mit EDC (0,16 g, 0,83 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (10 mg) behandelt, 5 min bei Umgebungstemperatur gehalten, mit 61<sup>12</sup> (0,29 g, 0,862 mmol) behandelt und 3 h bei Umgebungstemperatur und 18 h bei 10°C gehalten. Es wurde unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde auf Silicagel mit 2–5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert. Kristallisation des Produkts aus CH<sub>3</sub>CN ergab 0,261 g 135:  
Fp 197–198°C; MS (ESI+) m/z 522,2 (M + H<sup>+</sup>), 544 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 520,1 (M - H), 556,0 (M + Cl); IR (Drift) 3296, 2234, 1757, 1693, 1640 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,81 (s, 3H), 2,06 (s, 1,4H, CH<sub>3</sub>CN), 2,77 (t, 2H), 2,89, 2,99 (s, s, 4H), 3,25 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,66 (m, 3H), 4,07 (t, 1H), 4,68 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,23 (t, 1H); HRMS (FAB) berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M + H<sup>+</sup>) 522,2153, gefunden 522,2139. Anal. berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>·0,5CH<sub>3</sub>CN: C, 62,04; H, 5,48; N, 14,21. Gefunden: C, 61,31; H, 5,57; N, 13,95.

Beispiel 47: 4-{4-[4-(4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}benzamid (137)



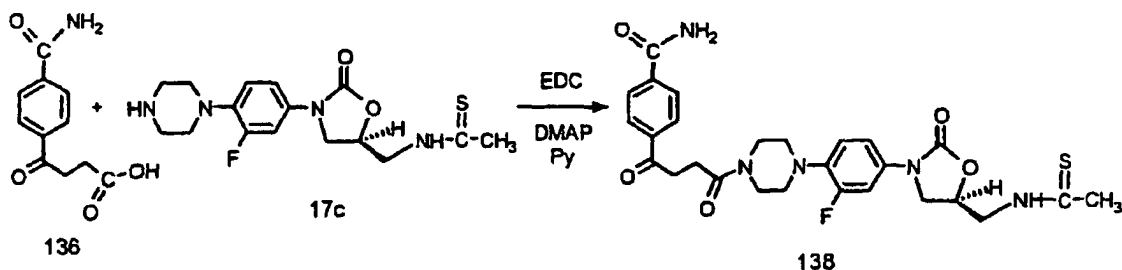
[0164] Ein Gemisch von Bortrifluorid-Essigsäurekomplex (0,74 ml, 5,3 mmol) und Wasser (0,09 ml, 5,0 mmol) wurde unter Stickstoff und Rühren zu 134 (0,20 g, 0,98 mmol) gegeben und das gebildete Gemisch wurde in einem Ölbad bei 130°C 10 min erwärmt, 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten und erneut 5 min bei 130°C erwärmt. Es wurde dann unter einem Stickstoffstrom eingeeengt. Der Rückstand wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und MeOH gemischt, wobei 0,17 g von 136, einem weißen Feststoff, erhalten wurden:  
MS (ESI+) m/z 221,9 (M + H<sup>+</sup>), 244,0 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 220 (M - H).



[0165] Ein gerührtes Gemisch von 136 (0,16 g, 0,72 mmol) und Pyridin (6 ml) unter Stickstoff wurde mit EDC (0,13 g, 0,68 mmol), DMAP (10 mg) und 17b<sup>12</sup> (0,24 g, 0,71 mmol) behandelt und 20 h bei Umgebungstempe-

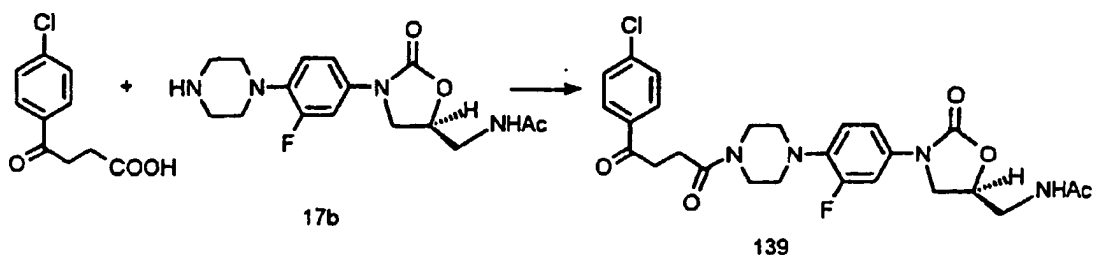
ratur gehalten. Es wurde dann unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde auf Silicagel mit 7–10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert. Kristallisation des Produkts aus MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab 0,219 g 137: Fp > 250°C; IR (Drift) 3394, 3335, 3199, 1746, 1727, 1697, 1676, 1630 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: C, 60,10; H, 5,60; N, 12,98. Gefunden: C, 59,60; H, 5,64; N, 12,77, 12,91.

Beispiel 48: 4-{4-[4-(4-((5S)-5-Ethanthiolylamino)methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl]-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}benzamid 138



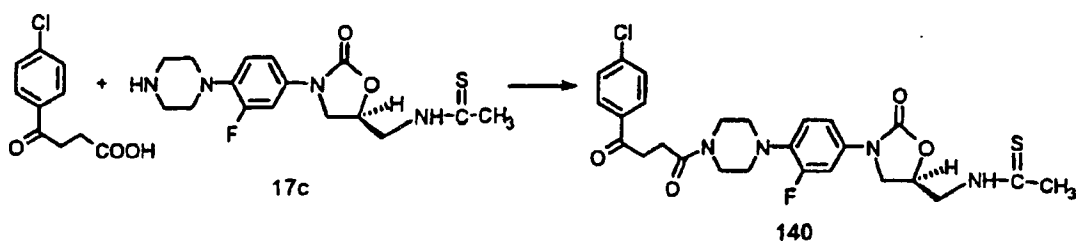
**[0166]** Ein gerührtes Gemisch von 136 (0,16 g, 0,72 mmol) in Pyridin (6 ml) unter Stickstoff wurde mit EDC (0,13 g, 0,68 mmol) und DMAP (10 mg) behandelt, 5 min bei Umgebungstemperatur gehalten und mit 17c<sup>6</sup> (0,25 g, 0,71 mmol) behandelt. Es wurde 2,5 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 6% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation des Produkts aus CH<sub>3</sub>CN ergaben 0,11 g, Fp 219–220°C (Zers.), und 0,13 g, Fp 223–224°C (Zers.), von 138: IR (Drift) 3374, 3301, 3290, 3253, 3195, 1738, 1679, 1661, 1620 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: C, 58,37; H, 5,44; N, 12,60. Gefunden: C, 58,22; H, 5,46; N, 12,70.

Beispiel 49: N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(4-Chlorphenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid 139



**[0167]** Ein gerührtes Gemisch von 3-(4-Chlorbenzoyl)propionsäure (0,153 g, 0,72 mmol) in Pyridin (6 ml) wurde unter Stickstoff mit EDC (0,14 g, 0,73 mmol), DMAP (10 mg) und 17b<sup>12</sup> (0,24 g, 0,72 mmol) behandelt, 20 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH-CHCl<sub>3</sub> und Kristallisation des Produkts aus CH<sub>3</sub>CN ergaben 0,256 g 139: Fp 208–209°C; IR (Drift) 3328, 1741, 1672, 1645, 1625 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 58,81; H, 5,32; N, 10,55. Gefunden: C, 58,78; H, 5,36; N, 10,54.

Beispiel 50: N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(4-Chlorphenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]ethanthioamid 140



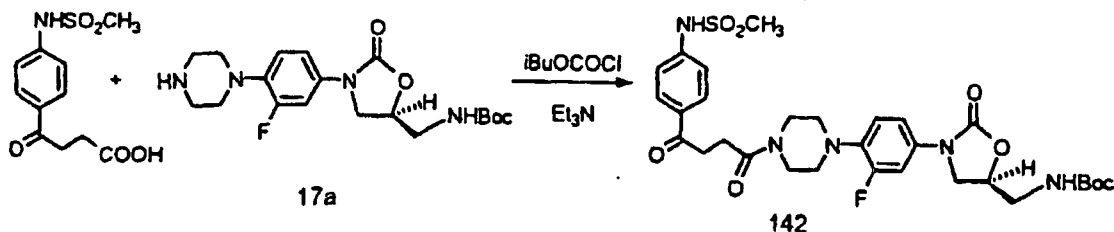
**[0168]** Ein gerührtes Gemisch von 3-(4-Chlorbenzoyl)propionsäure (0,153 g, 0,72 mmol) in Pyridin (6 ml) wurde unter Stickstoff mit EDC (0,14 g, 0,73 mmol), DMAP (10 mg) und 17c<sup>6</sup> (0,25 g, 0,71 mmol) behandelt, 20 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation des Produkts aus CH<sub>3</sub>CN ergaben 0,226 g 140: Fp 215–216°C (Zers.); IR (Drift) 3235, 1755, 1679, 1620 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: C, 57,08;

H, 5,16; N, 10,24. Gefunden: C, 57,09; H, 5,24; N, 10,43.

## Beispiel 51:

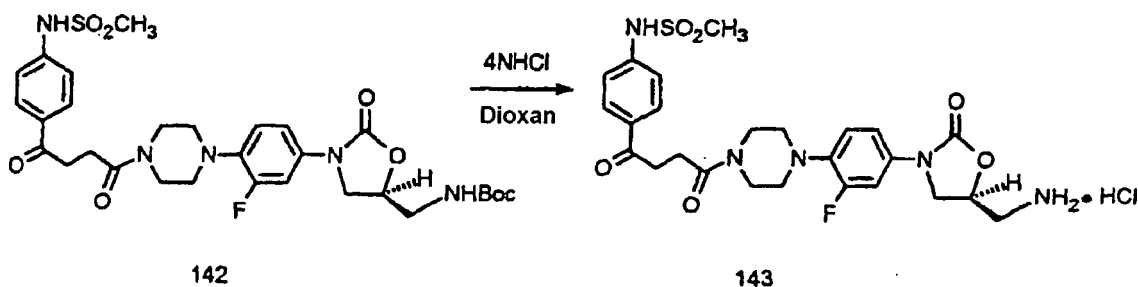
N-[[[(5S)-3-{3-Fluor-4-[4-(4-methylsulfonyl)amino]phenyl)-1-piperazinyl]phenyl]-4-oxobutanoyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanthioamid 141

## Stufe 1:



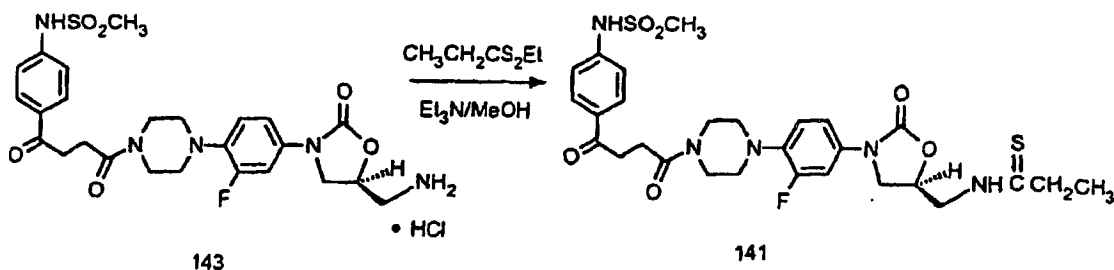
**[0169]** Ein gerührtes Gemisch von PNU-68849, 4-[(Methylsulfonyl)amino]- $\alpha$ -oxo-benzolbutansäure (0,583 g, 2,15 mmol) und Triethylamin (0,35 ml) in THF (20 ml) unter Stickstoff wurde in einem Eis-MeOH-Bad gekühlt und tropfenweise mit Isobutylchloroformiat (0,33 ml) behandelt. Es wurde 30 min in dem Bad gehalten und dann mit einem Gemisch von 17a<sup>5</sup> (0,85 g, 2,15 mmol), Triethylamin (0,35 ml) und THF (15 ml) behandelt. Dieses Gemisch wurde 90 min bei 0°C gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation des Produkts aus CH<sub>3</sub>CN ergaben 0,64 g, Fp 171–173°C (Zers.), und 0,151 g, Fp 173–175°C (Zers.), von 142: MS (ESI) 670,3 (M + Na<sup>+</sup>).

## Stufe 2:



**[0170]** Eine gerührte Lösung von 142 (0,42 g, 0,65 mmol) in Dioxan (8 ml) wurde in einem Eisbad gekühlt und tropfenweise während 4 min mit eiskaltem 4 N HCl in Dioxan (6 ml) behandelt. Das Gemisch wurde 1 h in dem Eisbad, 3 h bei Umgebungstemperatur und 18 h bei 4°C gehalten. Es wurde dann unter Vakuum eingeeengt, wobei 0,4 g 143 erhalten wurden: MS (ES) m/z 548,2 (M + H<sup>+</sup>).

## Stufe 3:



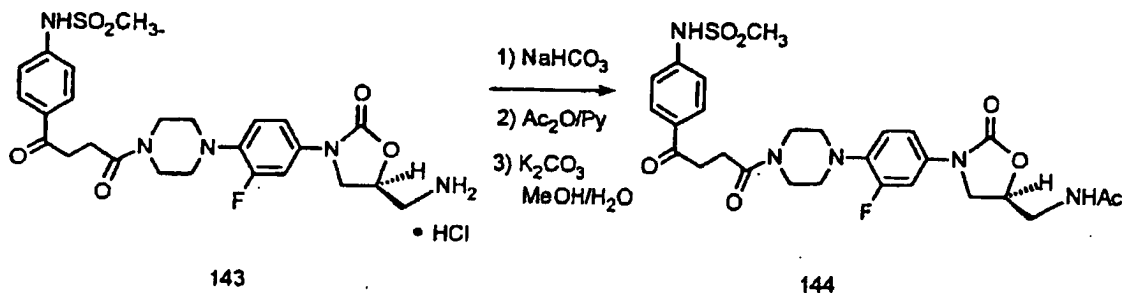
**[0171]** Ein gerührtes Gemisch von 143 (0,16 g), Triethylamin (0,15 ml, 1,08 mmol) und MeOH (10 ml) unter Stickstoff wurde mit Ethyldithiopropionat (0,05 ml, 0,39 mmol) behandelt, 3 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Es wurde ermittelt, dass der Rückstand ein Gemisch von Ausgangsmaterial und Produkt war. Er wurde mit MeOH (6 ml), Triethylamin (0,1 ml) und Ethyldithiopropionat (0,04 ml) gemischt und 6 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Dieses Gemisch wurde eingeeengt und der Rückstand wurde auf Silicagel mit 2% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert. Kristallisation des Produkts aus MeOH ergab 0,07 g

141:

Fp 201–202°C (Zers.) unter Erweichen bei 198°C; <sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,13 (t, 3H), 2,57 (q, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,90, 3,00 (s, s, 4H), 3,09 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,57, 3,64 (s, s, 4H), 3,78 (dd, 1H), 3,90 (t, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,95 (d, 2H), 10,31 (s, 1H); MS (ESI) m/z 642,2 (M + Na<sup>+</sup>); HRMS (FAB) berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S (M + H<sup>+</sup>) 620,2012, gefunden 620,2006; IR (Drift) 3301, 3177, 3159, 1747, 1674, 1630 cm<sup>-1</sup>.

Beispiel 52:

N-(((5S)-3-{3-Fluor-4-[4-(4-{4-methylsulfonyl}amino)phenyl]-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid 144



[0172] Eine Probe von 143 (hergestellt aus 0,35 g, 0,54 mmol von 17a) wurde mit einem Gemisch von Et<sub>2</sub>O (5 ml) und 5% NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) gerührt und unter einem Stickstoffstrom eingeeengt. Der gebildete Feststoff wurde durch Filtration gewonnen, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 0,23 g der freien Base erhalten wurden. Eine gerührte Suspension dieses Materials in Pyridin (3 ml) wurde unter Stickstoff in einem Eisbad gekühlt und mit Essigsäureanhydrid (0,16 ml) behandelt. Sie wurde 1 h in dem Eisbad und 2,5 h bei Umgebungstemperatur gehalten und dann unter Vakuum eingeeengt. Es wurde ermittelt, dass das Produkt ein Gemisch von 144 und einer Verbindung, in der sowohl der Amin- als auch der Sulfonamidstickstoff acyliert waren, war. Eine Lösung des Rückstands in MeOH wurde daher mit 10%-iger wässriger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ml) hydrolysiert. Wenn die Reaktion vollständig war, wurde das Gemisch eingeeengt und der Rückstand mit Wasser gemischt, mit 10% KHSO<sub>4</sub> neutralisiert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 3–5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation des Produkts aus MeOH ergaben 0,102 g 144:

Fp 220–222°C (Zers.); MS (ESI) m/z 590,3 (M + H<sup>+</sup>), 612 (M + Na<sup>+</sup>); IR (Drift) 3374, 3348, 3168, 3154, 1759, 1674, 1623, 1602 cm<sup>-1</sup>. HRMS (FAB) berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S (M + H<sup>+</sup>) 590,2084, gefunden 590,2098. Anal. berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: C, 55,00; H, 5,47; N, 11,88. Gefunden: C, 54,72; H, 5,55; N, 11,78.

Beispiel 53:

N-(4-{4-[4-{2-Fluor-4-((5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}phenyl)acetamid 145

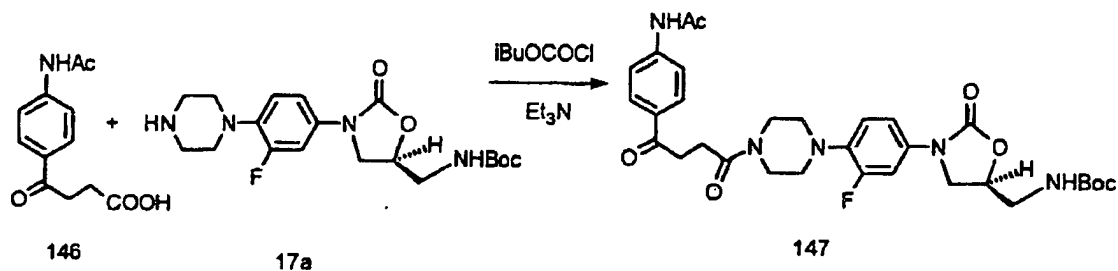
Stufe 1:



[0173] Dimethylformamid (19,1 ml) wurde tropfenweise während 30 min unter Stickstoff unter Rühren zu Aluminiumchlorid (116,5 g) gegeben. Die Zugabe war exotherm und ergab eine halbflüssige Masse. Dieses Gemisch wurde in einem Ölbad bei 70°C erwärmt und portionsweise während 10 min mit einem Gemisch von Acetanilid (12,5 g, 0,0925 mol) und Bernsteinsäureanhydrid (8,35 g, 0,0834 mol) behandelt. Es wurde 1 h bei 70–72°C gehalten und dann in Eis (800 g) gegossen. Die gebildete Lösung wurde mit einem Gemisch von konzentrierter HCl (50 ml) und Eis (50 g) behandelt, wobei ein Niederschlag erhalten wurde, der durch Filtration gewonnen, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Kristallisation des Feststoffs aus Acetonitril ergab 10,7 g 146:

MS (ESI) m/z 236,1 (M + H<sup>+</sup>), 258,1 (M + Na<sup>+</sup>).

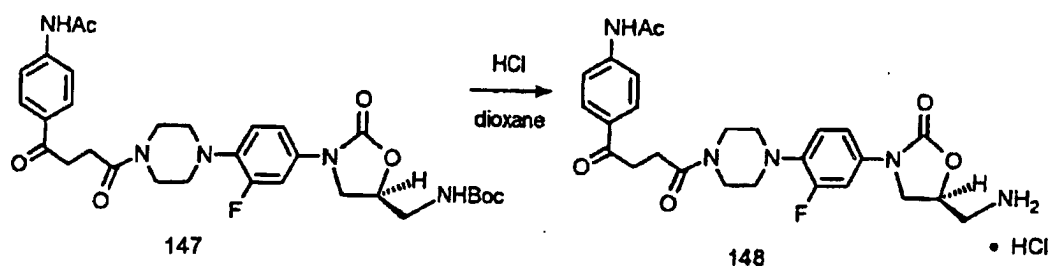
## Stufe 2:



**[0174]** Ein gerührtes Gemisch von 146 (1,01 g, 4,29 mmol) und Triethylamin (0,69 ml, 4,96 mmol) in THF (20 ml) unter Stickstoff wurde in einem Eis-MeOH-Bad gekühlt und tropfenweise mit Isobutylchloroformiat (0,66 ml, 5,1 mmol) behandelt. Es wurde 30 min in dem Bad gehalten und dann in Portionen während 4 min mit einem Gemisch von 17a<sup>e</sup> (1,69 g, 4,28 mmol), Triethylamin (0,69 ml, 4,96 mmol) und THF (15 ml) behandelt. Das Gemisch wurde sich während 2 h auf 10°C erwärmen gelassen, wonach es dann unter Vakuum eingengt wurde. Ein Gemisch von dem Rückstand und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub>, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH-CHCl<sub>3</sub> ergab 1,84 g 147:

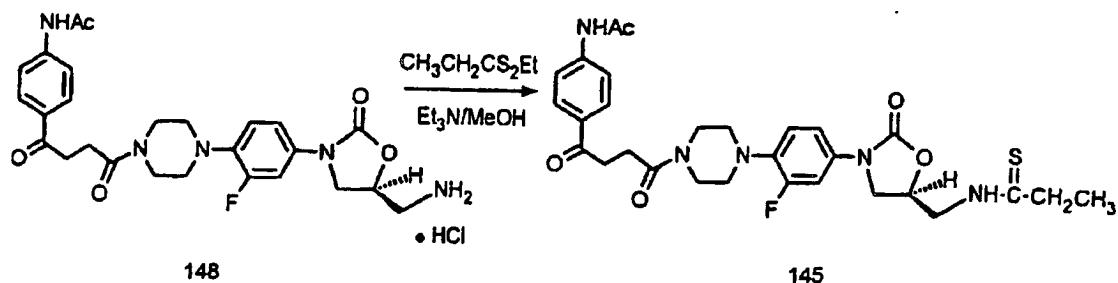
<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,34 (s, 9H), 2,07 (s, 3H), 2,71 (t, 2H), 2,89, 2,99 (s, s, 4H), 3,18 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,57, 3,66 (s, s, 4H), 3,75 (dd, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,66 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 10,28 (s, 1H); MS (ESI) m/z 612,3 (M + H<sup>+</sup>), 634,2 (M + Na<sup>+</sup>).

## Stufe 3:



**[0175]** Ein gerührtes Gemisch von 147 (1,0 g, 1,63 mmol) in Dioxan (25 ml) unter Stickstoff wurde in einem Eisbad gekühlt und mit eiskalten 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan (10 ml) behandelt. Es wurde 1,5 h in dem Eisbad, 4 h bei Umgebungstemperatur und 14 h bei 0°C gehalten. Es wurde dann 2 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt, wobei 1,04 g von 148, einem weißen Pulver, erhalten wurden.

## Stufe 4:



**[0176]** Ein gerührtes Gemisch von 148 (0,51 g), Triethylamin (0,37 ml, 2,7 mmol) und MeOH (20 ml) unter Stickstoff wurde mit Ethyldithiopropionat (0,13 ml, 1,02 mmol) behandelt, 4 h bei Umgebungstemperatur gehalten und 1 h unter einem Stickstoffstrom eingengt. Das feste Produkt wurde durch Filtration gewonnen und das Filtrat wurde in einem Stickstoffstrom eingengt. Verreiben des Rückstands mit MeOH ergab weiteres Produkt. Chromatographie des vereinigten Produkts auf Silicagel mit 2,5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation aus MeOH ergaben 0,326 g 145:

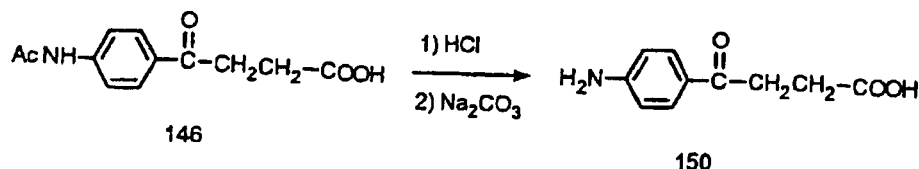
Fp 198–199°C (Zers.) unter Erweichen bei 195°C; MS (ESI) m/z 584,3 (M + H<sup>+</sup>), 606,3 (M + Na<sup>+</sup>); IR (Drift) 3258, 3193, 1742, 1697, 1678, 1615 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: C, 59,68; H, 5,87; N, 12,00. Ge-

funden: C, 59,45; H, 5,94; N, 11,94.

## Beispiel 54:

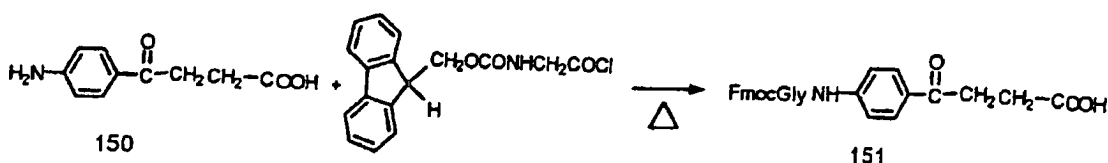
2-Amino-N-(4-{4-[4-{2-fluor-4-[(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}phenyl)acetamid 149

## Stufe 1:



**[0177]** Ein Gemisch von 146 (4,97 g, 0,021 mol) und konzentrierter HCl (35 ml) wurde 20 min auf dem Dampfbad erwärmt und die gebildete Lösung wurde 30 min unter einen Stickstoffstrom gesetzt. Das gebildete Gemisch wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit festem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  auf pH 4 eingestellt. Das feste Produkt wurde durch Filtration gewonnen, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum bei  $50^\circ\text{C}$  getrocknet, wobei 3,95 g 150 erhalten wurden, das aus Acetonitril umkristallisiert werden konnte. Eine zweite Charge, 0,31 g von 150, wurde aus dem wässrigen Filtrat erhalten.

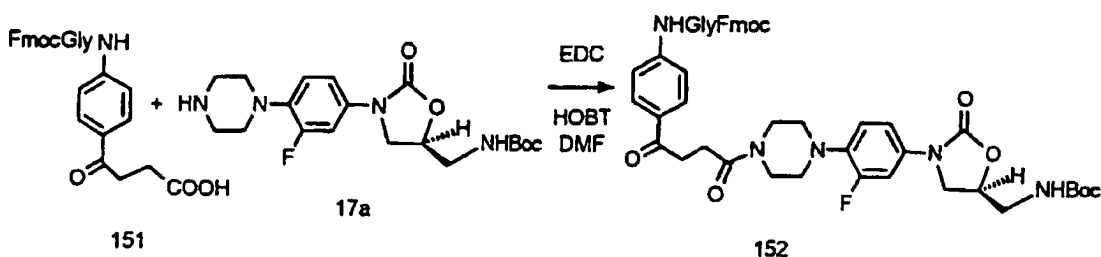
## Stufe 2:



**[0178]** Ein gerührtes Gemisch von 150 (0,47 g, 0,00243 mol), N-Fmoc-Glycylchlorid (0,85 g, 0,0027 mol) und THF (50 ml) wurde 4 h unter Stickstoff refluxiert und auf Umgebungstemperatur gekühlt. Der Feststoff wurde durch Filtration gewonnen, wobei 0,18 g 151 erhalten wurde. Einengen der Mutterlauge ergab weitere 1,14 g von 151:

MS (ESI+) m/z 495 (M + Na); MS (ESI-) m/z 471 (M - H).

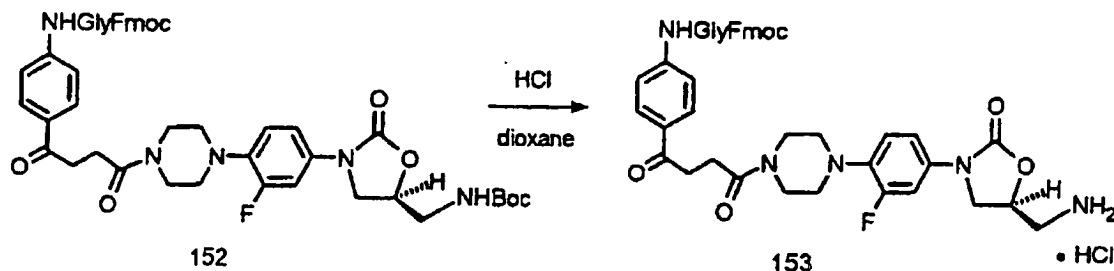
## Stufe 3:



**[0179]** Ein eiskaltes gerührtes Gemisch von 151 (0,17 g, 0,36 mmol) und DMF (3 ml) unter Stickstoff wurde mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (0,08 g, 0,42 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (0,05 g, 0,37 mmol) behandelt, 20 min gehalten und dann mit 17a<sup>5</sup> (0,14 g, 0,35 mmol) in Portionen während 10 min behandelt. Das Gemisch wurde 1 h 45 min in dem Eisbad und 45 min bei Umgebungstemperatur gehalten und dann unter Vakuum eingeengt. Chromatographie des halbfesten Rückstands auf Silicagel mit 2% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ergab 0,18 g 152:

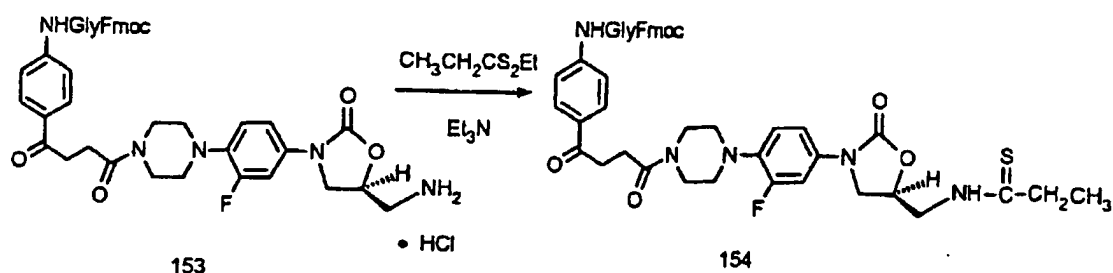
MS (ESI-) m/z 883,2 (M + Cl);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,42 (s, 9H), 2,81 (m, 2H), 3,16 (s, s, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 3,79 (m, 3H), 4,04 (m, 4H), 4,16 (s, 3H), 4,25 (t, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,78 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 5,64 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 7,61 (m, 5H), 7,77 (m, 3H), 7,96 (m, 3H), 8,57 (m, 1H).

## Stufe 4:



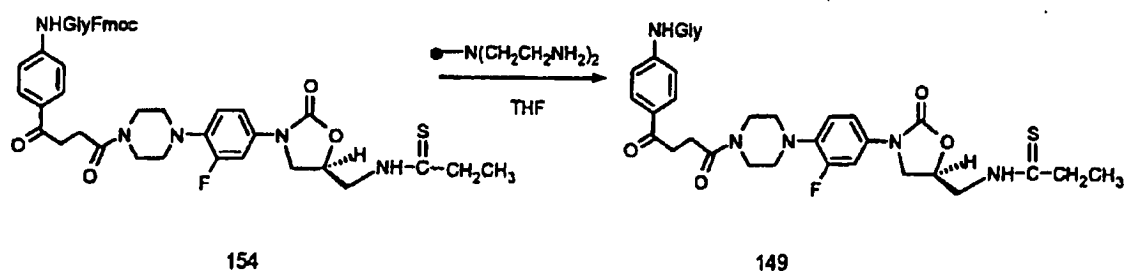
[0180] Eine gerührte Suspension von 152 (0,34 g, 0,4 mmol) in Dioxan (24 ml) unter Stickstoff wurde mit eis-kaltem 4 N HCl in Dioxan (6 ml) unter Kühlen in einem Eisbad behandelt. Sie wurde 1,25 h in dem Eisbad, 3 h bei Umgebungstemperatur, 18 h bei 0°C und 6 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Sie wurde dann 30 min unter einen Stickstoffstrom gesetzt und unter Vakuum eingengt, wobei 153 erhalten wurde.

## Stufe 5:



[0181] Ein gerührtes Gemisch von 153 aus der vorherigen Reaktion, Ethyldithiopropionat (0,073 ml) und Triethylamin (0,22 ml) in MeOH (15 ml) wurde unter Stickstoff bei Umgebungstemperatur 2 h gehalten, mit weiterem MeOH (15 ml) behandelt und 21 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Die Reaktion war noch nicht vollständig. Das Gemisch wurde mit weiterem Triethylamin (0,1 ml) behandelt und 24 h gehalten; es wurde dann mit weiterem Ethyldithiopropionat (0,07 ml) behandelt und 6 h bei Umgebungstemperatur und 72 h bei 0°C gehalten. Es wurde 7 h unter einem Stickstoffstrom und dann unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 1,5–3% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ergab 0,09 g 154:  
MS (ESI-) m/z 819 (M - H), 855 (M + Cl).

## Stufe 6:

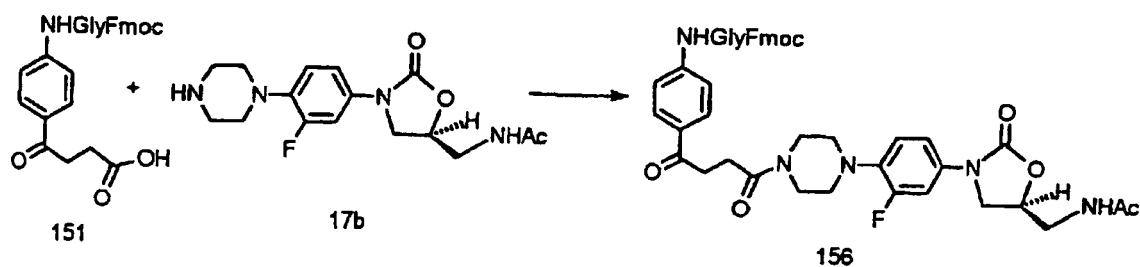


[0182] Ein gerührtes Gemisch von 154 (0,10 g, 0,12 mmol), "Trisamin"harz (0,12 g, 0,48 mmol) und THF (10 ml) wurde 5 h unter Stickstoff refluxiert, 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten und 4 h refluxiert. Es wurde filtriert, der Feststoff wurde mit THF und MeOH gewaschen und das Filtrat wurde unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands über Silicagel mit 4% MeOH-0,25%  $\text{NH}_4\text{OH}$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Kristallisation des Produkts aus MeOH-EtOAc ergaben 0,0516 g 149, Fp 197–198°C (Zers.);  
MS (ESI+) m/z 599,3 (M + H<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 633,0 (M + Cl<sup>-</sup>); IR (Drift) 3283, 1736, 1680, 1644, 1630  $\text{cm}^{-1}$ ;  
HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$  (M + H<sup>+</sup>) 599,2452, gefunden 599,2471.

## Beispiel 55:

N-(4-{4-[4-{4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}phenyl)-2-aminoacetamid 155

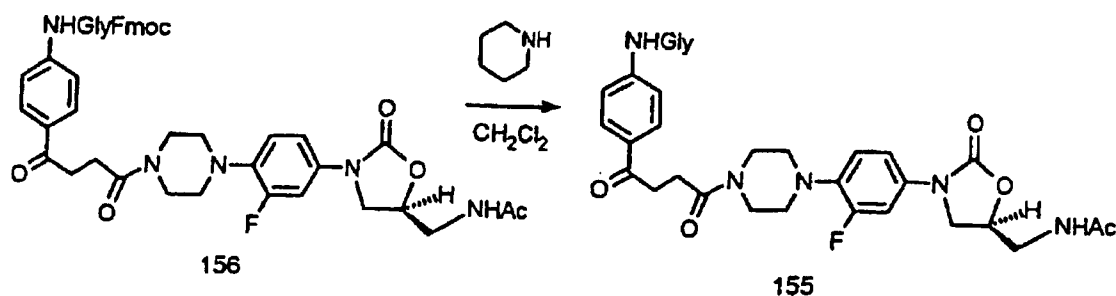
## Stufe 1:



**[0183]** Ein gerührtes Gemisch von 151 (0,19 g, 0,40 mmol), EDC (0,08 g, 0,42 mmol) und HOBT (0,05 g, 0,37 mmol) in DMF (3 ml) unter Stickstoff wurde 30 min bei Umgebungstemperatur gehalten und mit 17b<sup>12</sup> (0,12 g, 0,36 mmol) behandelt. Es wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten, mit weiterem EDC (0,08 g) und HOBT (0,05 g) behandelt und 72 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Dieses Gemisch wurde unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde auf Silicagel mit 2,5–4% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert, wobei 0,06 g 156 erhalten wurden:

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 825,2 (M + Cl<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,81 (s, 3H), 2,71 (t, 2H), 2,90, 3,00 (s, s, 4H), 3,19 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,66 (m, 3H), 3,82 (d, 2H), 4,07 (t, 1H), 4,27 (m, 3H), 4,67 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,70 (m, 5H), 7,95 (m, 4H), 8,21 (t, 1H).

## Stufe 2:



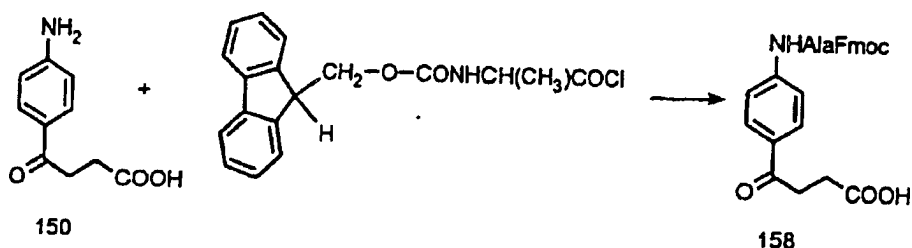
**[0184]** Ein gerührtes Gemisch von 156 (0,15 g, 0,19 mmol) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) unter Stickstoff wurde mit Piperidin (0,06 ml, 0,61 mmol) behandelt und 3,5 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Weiteres Piperidin (0,2 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 24 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 8% MeOH–0,5% NH<sub>4</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation des Produkts aus MeOH-EtOAc ergaben 0,0459 g 155:

Fp 221–222°C (Zers.); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 569,3 (M + H<sup>+</sup>); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 603,2 (M + Cl<sup>-</sup>); IR (Drift) 3322, 3297, 1742, 1687, 1645 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,81 (s, 3H), 2,71 (t, 2H), 2,89, 2,99 (s, s, 4H), 3,19 (t, 2H), 3,30 (m, 5H), 3,38 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,66 (m, 3H), 4,07 (t, 1H), 4,69 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,23 (t, 1H); HRMS (FAB) berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (M + H<sup>+</sup>) 596,2524, gefunden 596,2429.

## Beispiel 56:

N-(4-{4-(4-{4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}phenyl)-(2S)-2-aminopropanamid 157

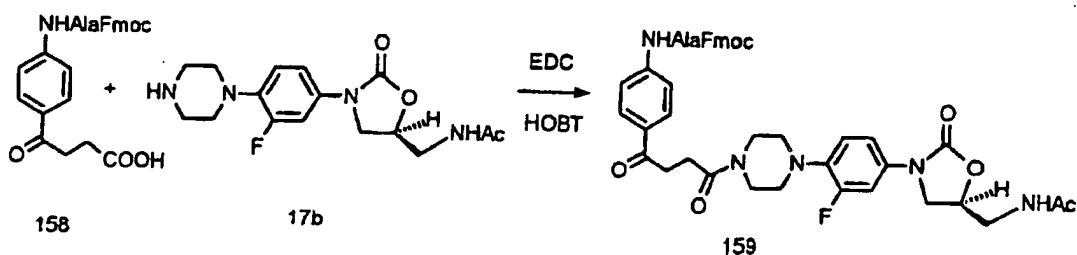
## Stufe 1:



[0185] Ein gerührtes Gemisch von 22 (0,50 g, 2,59 mmol) und (S)-N-Fmoc-Alanylchlorid (0,939 g, 2,85 mmol) in THF (50 ml) wurde 2 h unter Stickstoff refluxiert, gekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand wurde aus Acetonitril kristallisiert, wobei 0,78 g, Fp 211–212°C, und 0,20 g, Fp 210–211°C, von 24 erhalten wurden:

MS (ESI+) m/z 309,2 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 485,1 (M - H), 521,0 (M + Cl).

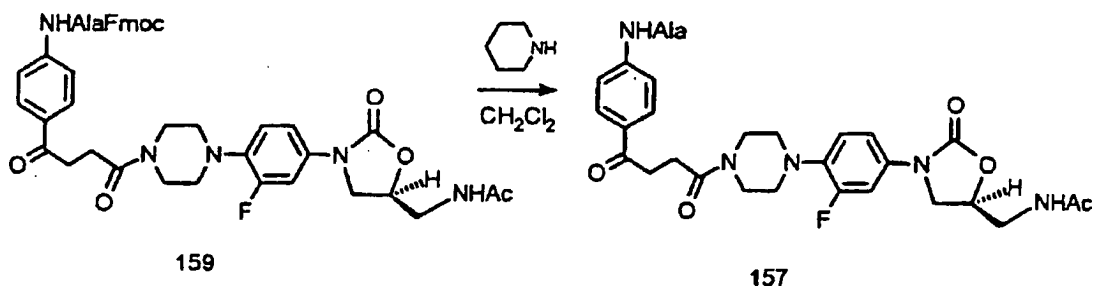
## Stufe 2:



[0186] Ein Gemisch von 158 (0,35 g, 0,72 mmol), EDC (0,15 g, 0,78 mmol), HOBT (0,10 g, 0,74 mmol) und DMF (6 ml) wurde 15 min unter Stickstoff gerührt, mit 17b<sup>12</sup> (0,24 g, 0,71 mmol) behandelt und 22 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Nach DC verblieb eine beträchtliche Menge 17b in dem Reaktionsgemisch. Es wurde mit einem Gemisch von 158 (0,175 g), EDC (0,075 g), HOBT (0,05 g) und DMF (2 ml), das unter Stickstoff in einem getrennten Kolben hergestellt worden war, behandelt und 30 min gerührt. Das gebildete Gemisch wurde 72 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergaben 0,14 g 159:

MS (ESI-) m/z 839,2 (M + Cl).

## Stufe 3:



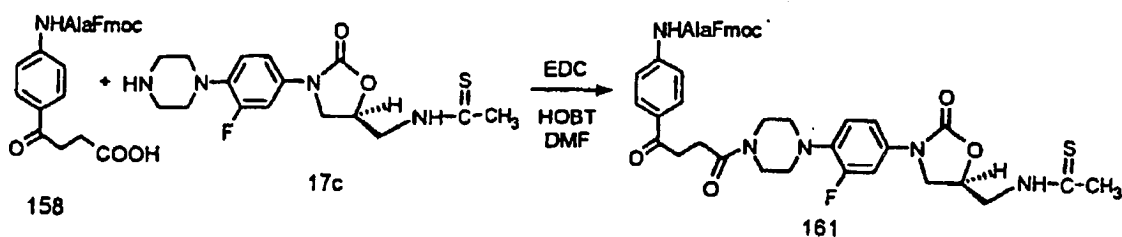
[0187] Eine gerührte Suspension von 159 (0,11 g, 0,14 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) unter Stickstoff wurde mit Piperidin (0,3 ml) behandelt und 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Die gebildete Lösung wurde unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde auf Silicagel mit 4% MeOH-0,25% NH<sub>4</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert. Eine Lösung des Produkts in MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde unter Vakuum eingeeengt, wobei 0,048 g von 157 als Schaum erhalten wurden:

MS (ESI+) m/z 583,3 (M + H<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 617,1 (M + Cl<sup>-</sup>); IR (Drift) 3300, 1751, 1749, 1677, 1647 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (M + H<sup>+</sup>) 583,2680, gefunden 583,2682.

## Beispiel 57

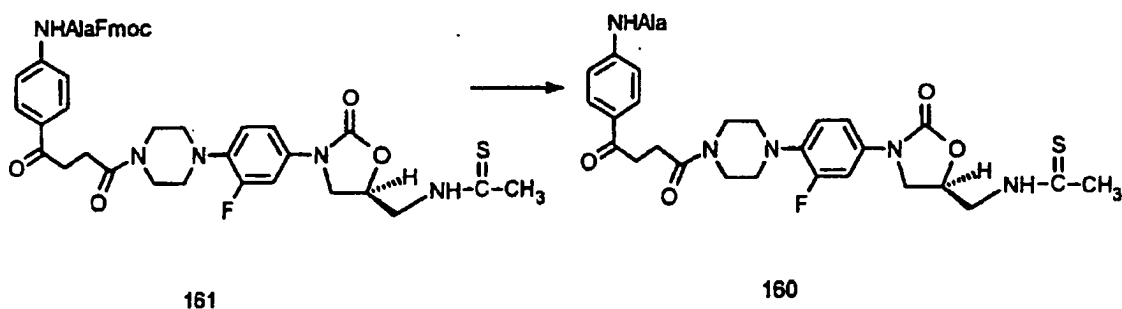
N-1-(4-{4-[4-{4-((5S)-5-[(Ethanthiolylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl}phenyl)-(S)-alaninamid 160

## Stufe 1:



[0188] Ein gerührtes Gemisch von 158 (0,213 g, 0,438 mmol) in DMF (2,5 ml) unter Stickstoff wurde mit EDC (0,084 g, 0,438 mmol) und HOBT (0,05 g, 0,375 mmol) behandelt, 10 min bei Umgebungstemperatur gehalten und mit 17c<sup>6</sup> (0,123 g, 0,349 mmol) behandelt. Es wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 3% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab 0,29 g 161: MS (ESI-) m/z 855,3 (M + Cl).

## Stufe 2:

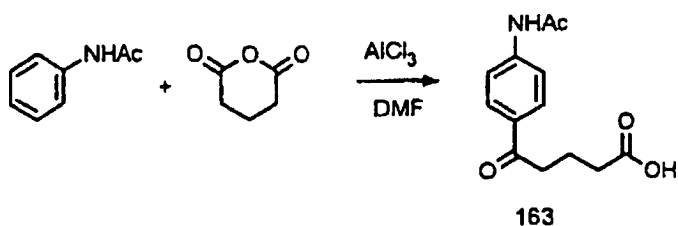


[0189] Ein gerührtes Gemisch von 161 (0,29 g, 0,35 mmol) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 ml) unter Stickstoff wurde mit Piperidin (0,8 ml) behandelt und 22 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde unter Vakuum eingengt und der Rückstand wurde aus CH<sub>3</sub>CN umkristallisiert. Der Feststoff wurde durch Filtration gewonnen und das Filtrat wurde eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2,5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation aus CH<sub>3</sub>CN ergaben 0,0675 g 160; MS (ESI+) m/z 599,4 (M + H<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 597,4 (M - H), 633,3 (M + Cl); IR (Drift) 3243, 3280, 3176, 1753, 1750, 1685, 1681, 1645, 1630 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (M + H<sup>+</sup>) 599,2452, gefunden 599,2454.

## Beispiel 58:

N<sup>1</sup>-[4-(5-{4-[4-((5S)-5-[(2,2-Difluorethanthioly)amino]methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-5-oxopentanoyl)phenyl]glycinamid 162

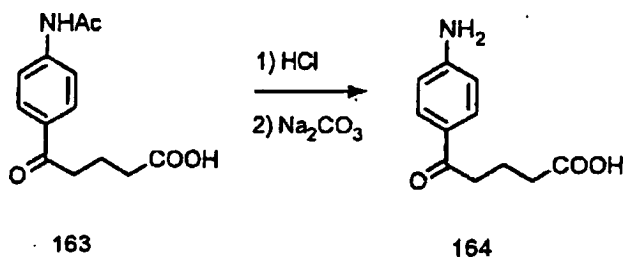
## Stufe 1:



[0190] Dimethylformamid (9,6 ml) wurde tropfenweise unter Rühren unter Stickstoff während 30 min zu Aluminiumchlorid (58,25 g) gegeben und das gebildete Gemisch wurde in einem Bad bei 75°C erwärmt und portionsweise während 8 min mit einem Gemisch von Acetanilid (6,25 g, 0,0462 mol) und Glutarsäureanhydrid (4,75 g, 0,0417 mol) behandelt. Das Gemisch wurde 1 h bei 72–75°C gehalten und dann mit Eis gemischt. Das erhaltene gerührte Gemisch wurde mit einem Gemisch von konzentrierter Salzsäure (25 ml) und Eis (25 g) be-

handelt. Das Produkt wurde durch Filtration gewonnen, mit kaltem Wasser gewaschen, getrocknet und aus Acetonitril kristallisiert, wobei 2,0 g 163 erhalten wurden;  
Fp 185–186°C. MS (ESI+) m/z 250,2 (M + H<sup>+</sup>), 272,2 (M + Na<sup>+</sup>), 288,1 (M + K<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 248,1 (M – H), 284,1 (M + Cl).

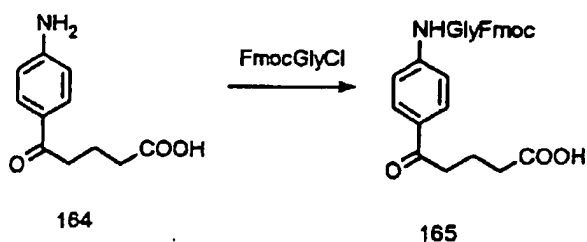
Stufe 2:



**[0191]** Ein Gemisch von 163 (2,0 g, 8,0 mmol) und konzentrierter Salzsäure (10 ml) wurde 20 min auf dem Dampfbad erwärmt und unter einem Stickstoffstrom 20 min gekühlt. Es wurde dann mit Wasser (20 ml) verdünnt und mit festem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> auf pH 5 eingestellt. Das Gemisch wurde gekühlt und das feste Produkt wurde durch Filtration gewonnen, mit kaltem Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet, wobei 164 erhalten wurde:

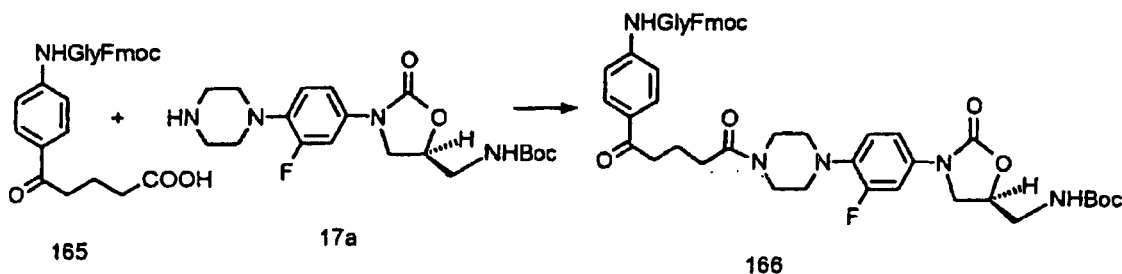
MS (ESI+) m/z 208,1 (M + H), 230,2 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 206,1 (M – H), 242,1 (M + Cl).

Stufe 3:



**[0192]** Ein gerührtes Gemisch von 23 (0,50 g, 2,4 mmol) und N-Fmoc-Glycylchlorid (0,85 g, 2,7 mmol) in THF (50 ml) wurde 4 h unter Stickstoff refluxiert, gekühlt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) verdünnt. Der weiße Niederschlag wurde durch Filtration gewonnen, wobei 0,93 g 25 erhalten wurden: Fp 217–218°C; MS (ESI-) m/z 485,2 (M – H), 521,2 (M + 35). Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand wurde mit Et<sub>2</sub>O gemischt und filtriert, wobei 0,20 g weiteres 83, Fp 215–216°C, erhalten wurden.

Stufe 4:

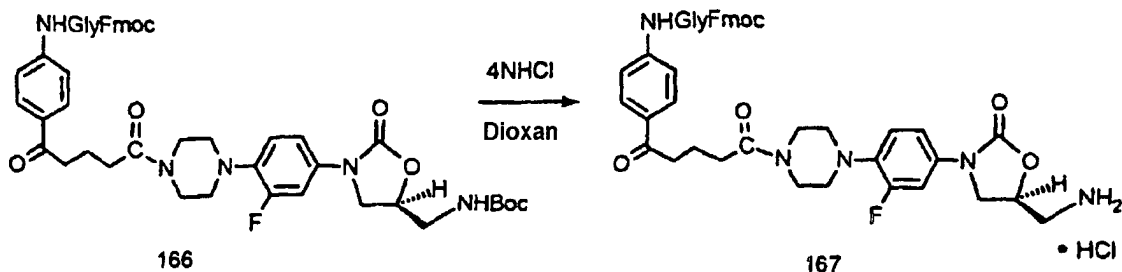


**[0193]** Ein gerührtes Gemisch von 165 (0,486 g, 0,999 mmol), 17a (0,4 g, 1,0 mmol) und Pyridin (7 ml) unter Stickstoff wurde mit EDC (0,25 g, 1,3 mmol) und DMAP (10 mg) behandelt und 24 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde unter einem Stickstoffstrom 2 d aufbewahrt. Während dieses Zeitraums schien eine beträchtliche Menge der Fmoc-Schutzgruppe entfernt worden zu sein (MS). Der Rückstand wurde mit Wasser gemischt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingeeengt, wobei 0,45 g eines Gemischs von 166 und dem von Fmoc entschützten Material erhalten wurden. Ein gerührtes Gemisch dieses Materials in THF

(20 ml) unter Stickstoff wurde mit Diisopropylethylamin (0,13 ml, 0,77 mmol) und Fmoc-Chlorid (0,14 g, 0,54 mmol) behandelt und 2,5 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde unter Vakuum eingengt und der Rückstand wurde auf Silicagel mit 4% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert, wobei 0,39 g von 166 erhalten wurden:

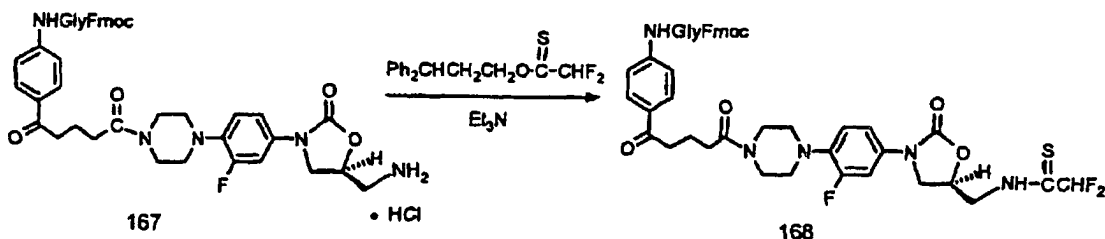
MS (ESI+) m/z 863,5 (M + H<sup>+</sup>), 885,5 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 897,5 (M + Cl).

Stufe 5:



**[0194]** Das Produkt 166 aus der vorherigen Reaktion wurde in einem Eisbad unter Stickstoff gekühlt und unter Rühren tropfenweise während 1,5 min mit 4 N HCl in Dioxan (3 ml) behandelt. Es wurde 45 min in dem Eisbad und 130 min bei Umgebungstemperatur gehalten. Überschüssiger Chlorwasserstoff wurde dann unter einem Stickstoffstrom entfernt und das gebildete Gemisch wurde unter Vakuum eingengt, wobei 0,30 g 167 erhalten wurden.

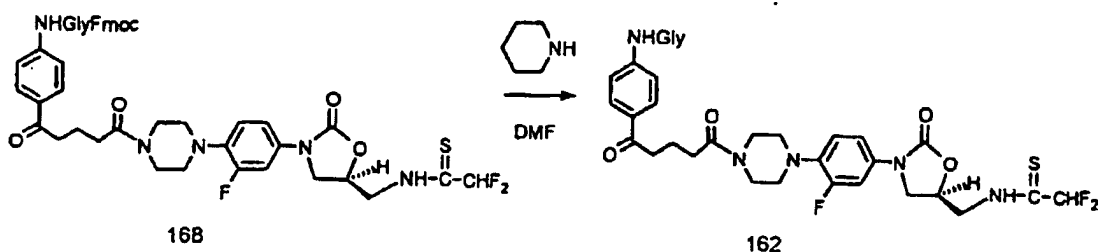
Stufe 6:



**[0195]** Ein gerührtes Gemisch von 167 (0,30 g) von der vorherigen Reaktion in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) wurde unter Stickstoff mit Triethylamin (0,11 ml) und dann tropfenweise mit einer Lösung von O-(3,3-Diphenylpropyl)di-fluorethanthioat (0,15 g, 0,49 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) behandelt. Es wurde bei Umgebungstemperatur gehalten und mit weiteren Portionen O-(3,3-Diphenylpropyl)di-fluorethanthioat (0,05 g in 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) nach 2 h und 4 h behandelt. Das gebildete Gemisch wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit 3% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verrieben und der gebildete Feststoff wurde aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O kristallisiert, wobei 0,29 g 168 erhalten wurden:

MS (ESI+) m/z 879,6 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 855,3 (M - H), 891,2 (M + Cl).

Stufe 7:



**[0196]** Ein gerührtes Gemisch von 168 (0,29 g) aus der vorherigen Reaktion in DMF (2 ml) wurde unter Stickstoff tropfenweise mit Piperidin (0,7 ml) behandelt, 30 min bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 4% MeOH-0,2% NH<sub>4</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation des Produkts aus MeOH ergaben 0,08 g 162:

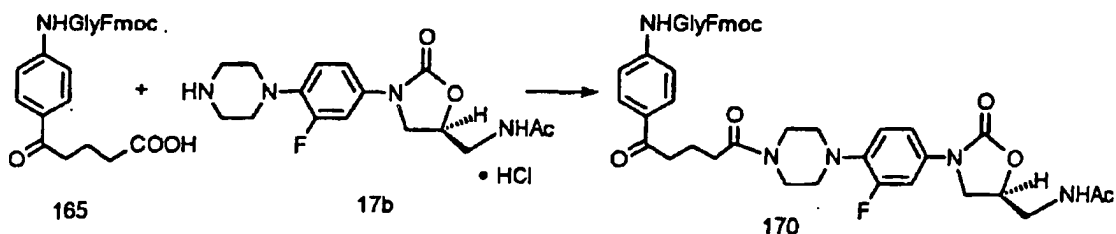
Fp 196–197°C (Zers.); <sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,85 (m, 2H), 2,43 (t, 2H), 2,92, 2,96 (m, m, 4H), 3,03 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,82 (dd, 1H), 3,94 (m, 2H), 4,15 (t, 1H), 5,00 (m, 1H), 6,32, 6,46, 6,59 (s,

s, s, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,95 (d, 2H); MS (ESI+) m/z 635,4 (M + H<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 633,3 (M - H), 669,3 (M + Cl); IR (Drift) 3394, 3258, 1743, 1693, 1672, 1645 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S; C, 54,88; H, 5,24; N, 13,24. Gefunden: C, 54,46; H, 5,27; N, 13,09.

## Beispiel 59:

N<sup>1</sup>-(4-{5-[4-(4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-5-oxopen-tanoyl}phenyl)glycinamid 169

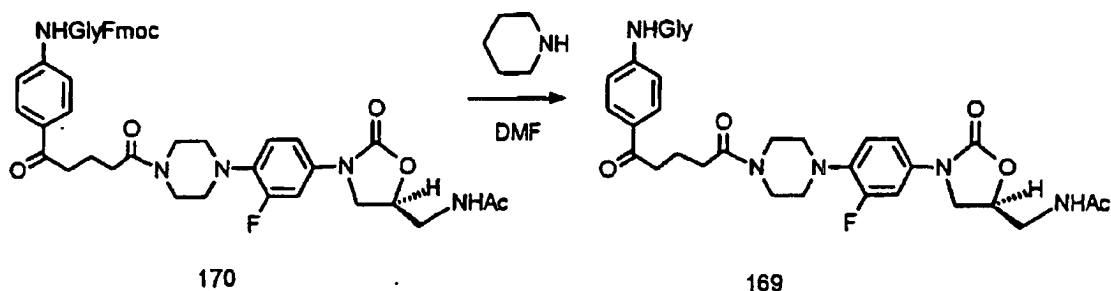
## Stufe 1:



[0197] Ein gerührtes Gemisch von 165 (0,486 g, 0,999 mmol) und 17b (0,4 g, 1,1 mmol) in Pyridin (8 ml) unter Stickstoff wurde mit EDC (0,25 g, 1,3 mmol) und DMAP (10 mg) behandelt, 24 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Ein Gemisch des Rückstands in Wasser wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert; der Extrakt wurde mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub> und Kochsalzlösung gewaschen und eingengt, wobei 0,6 g von 170, einem gelben Feststoff, erhalten wurden:

MS (ESI-) m/z 839,4 (M + Cl).

## Stufe 2:



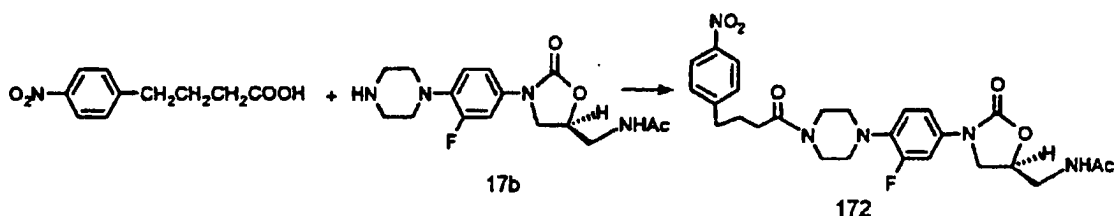
[0198] Eine gerührte Suspension von 170 (0,6 g, 0,75 mmol) in DMF (5 ml) wurde unter Stickstoff mit Piperidin (0,15 ml) behandelt, 30 min bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des festen Rückstands auf Silicagel mit 4% MeOH-0,2% NH<sub>4</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bis 10% MeOH-0,5% NH<sub>4</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation des Produkts aus MeOH ergaben 0,24 g, Fp 189-190°C, und 0,06 g, Fp 178-181°C, von 169:

<sup>1</sup>H-NMR [400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,83 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,91, 2,95 (m, mn, 4H), 3,03 (t, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,35 (ss), 3,40 (t, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,70 (dd, 1H), 4,08 (t, 1h), 4,71 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,26 (t, 1H); IR (Drift) 3336, 3258, 1725, 1678, 1651, 1631 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI+) m/z 583,3 (M + H<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 617,3 (M + Cl). Anal. berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: C, 59,78; H, 6,05; N, 14,42. Gefunden: C, 59,14; H, 6,10; N, 14,22.

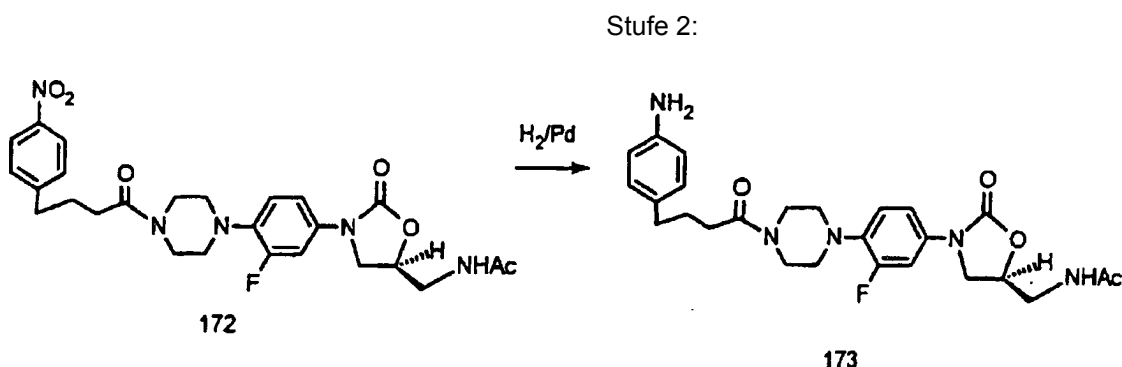
## Beispiel 60:

N-(4-{4-[4-(4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutyl}phenyl)-2-aminoacetamid 171

## Stufe 1:

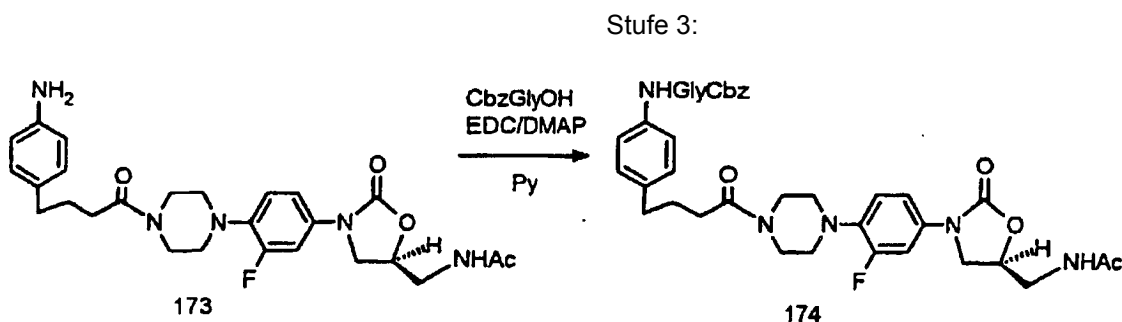


**[0199]** Ein gerührtes Gemisch von 4-(4-Nitrophenyl)butansäure (0,9 g, 4,3 mmol) und Triethylamin (0,69 ml) in THF (20 ml) wurde unter Stickstoff in einem Eis-MeOH-Bad gekühlt und tropfenweise während 15 min mit Isobutylchlorformiat (0,66 ml) behandelt. Es wurde 50 min in dem Bad gehalten und die gebildete dicke Suspension wurde mit einem Gemisch von 17b (1,44 g, 4,28 mmol), Triethylamin (0,69 ml) und THF (20 ml) behandelt. Dieses Gemisch wurde 3 h in dem Eis-MeOH-Bad gehalten und dann mit EtOAc gemischt, wobei ein Gemisch erhalten wurde, das festes Produkt enthielt. Es wurde mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  und Wasser gewaschen und filtriert, wobei 1,11 g 172 erhalten wurden. Die organische Lösung wurde zu etwa 50 ml eingeeengt, wobei 0,94 g weiteres Produkt (26) erhalten wurden: MS (ESI) m/z 550,4 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).



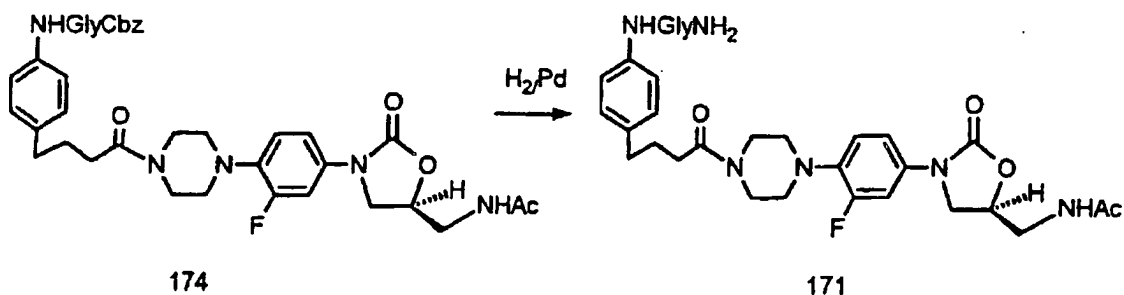
**[0200]** Ein Gemisch von 172 (1,1 g, 2,08 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 ml), MeOH (75 ml) und 10% Palladium-auf-Kohle-Katalysator (0,65 g) wurde 90 min mit einem Anfangsdruck von 19 psi, der während 35 min auf 50 psi erhöht wurde, hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration über Celite entfernt, der Feststoff wurde mit 50% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen und das Filtrat wurde eingeeengt, wobei 0,74 g Produkt erhalten wurden. Eine Probe dieses Materials wurde auf Silicagel mit 5% MeOH- $\text{CHCl}_3$  chromatographiert und aus MeOH-EtOAc kristallisiert, wobei 173 erhalten wurde:

Fp 141–143°C (Zers.); MS (ESI) m/z 498,4 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 520,4 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ); IR (Drift) 3340, 3302, 3231, 1733, 1645, 1628  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_4$ : C, 62,76; H, 6,48; N, 14,07. Gefunden: C, 62,29; H, 6,50; N, 13,85.



**[0201]** Ein gerührtes Gemisch von N-Carbobenzyloxyglycin (0,19 g, 0,91 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC, 0,19 g, 0,99 mmol) und Pyridin (5 ml) wurde unter Stickstoff mit 173 (0,43 g, 0,86 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (DMAP, 10 mg) behandelt und 6 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Nach DC (0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ –7,5% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) erfolgte eine geringe Reaktion. Weiteres Cbz-Glycin (0,19 g) und EDC (0,19 g) wurden zugegeben und das Gemisch wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Nach DC mit dem Lösemittelsystem, das Ammoniumhydroxid enthielt, erfolgte immer noch keine Reaktion, doch zeigte DC mit 10% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dass die Reaktion vollständig war. Das Gemisch wurde unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 1 N HCl gemischt, wobei ein Gemisch erhalten wurde, das festes Produkt enthielt. Es wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und filtriert, wobei 0,37 g Produkt erhalten wurden. Der Extrakt wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wurde auf Silicagel mit 7,5% MeOH- $\text{CHCl}_3$  chromatographiert, wobei 0,20 g weiteres Produkt 174 erhalten wurden: MS (ESI) m/z 689,5 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 711,4 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

Stufe 4:



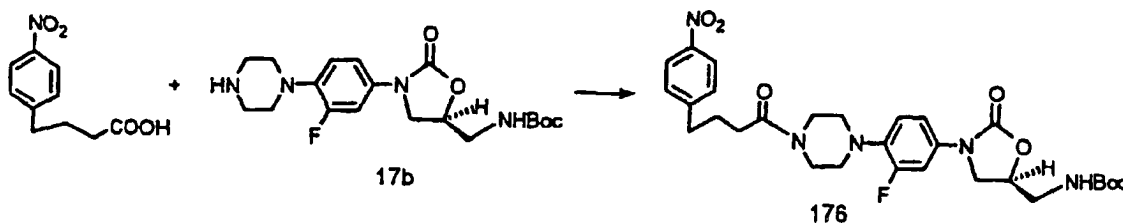
**[0202]** Ein Gemisch von 174 (0,53 g, 0,77 mmol), MeOH (90 ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) und 10% Palladium-auf-Kohle-Katalysator (0,28 g) wurde mit einem Anfangsdruck von 36 psi 7 h hydriert und über Celite filtriert. Der Feststoff wurde mit 60% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und das Filtrat wurde eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 0,5% NH<sub>4</sub>OH-10% MeOH-CHCl<sub>3</sub> und Kristallisation des Produkts aus MeOH ergaben 0,199 g 171:

Fp 199–200°C (Zers.); MS (ESI) m/z 555,4 (M + H<sup>+</sup>); IR (Drift) 3302, 1732, 1653, 1628 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: C, 60,64; H, 6,38; N, 15,15. Gefunden: C, 60,59; H, 6,46; N, 15,07.

Beispiel 61:

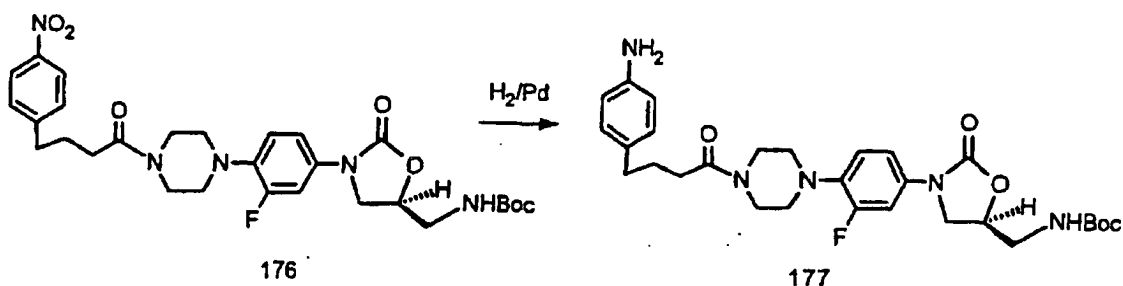
2-Amino-N-(4-{4-[4-(2-fluor-{(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutyl}phenyl)acetamid 175

Stufe 1:



**[0203]** Ein gerührtes Gemisch von 4-(4-Nitrophenyl)butansäure (0,9 g, 4,3 mmol), Triethylamin (0,69 ml) und THF (20 ml) unter Stickstoff wurde in einem Eis-MeOH-Bad gekühlt und tropfenweise während 30 s mit Isobutylchloroformiat (0,66 ml) behandelt. Es wurde 50 min in dem Bad gehalten und dann portionsweise während 5 min mit einem Gemisch von 17b (1,69 g, 4,28 mmol), Triethylamin (0,69 ml) und THF (13 ml) behandelt. Dieses Gemisch wurde 90 min in dem Eis-Methanolbad gehalten, wonach es dann unter Vakuum eingengt wurde. Ein Gemisch des Rückstands in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub>, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingengt, wobei 2,54 g 176 erhalten wurden: MS (ESI) m/z 586,5 (M + H<sup>+</sup>), 608,4 (M + Na<sup>+</sup>).

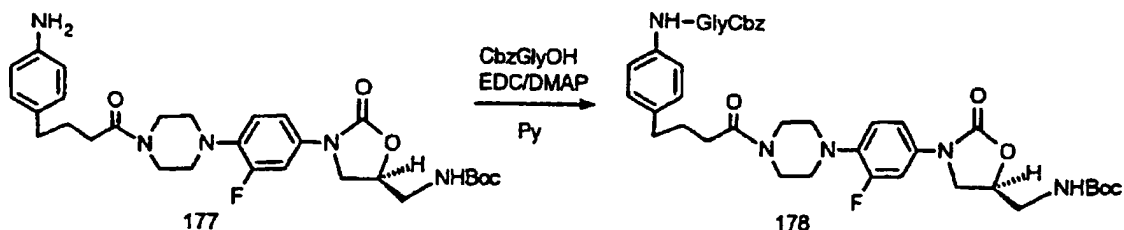
Stufe 2:



**[0204]** Ein Gemisch von 176 (1,25 g, 2,13 mmol), 10% Palladium-auf-Kohle-Katalysator (0,7 g), MeOH (75 ml) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml) wurde mit einem Anfangsdruck von 50 psi 80 min hydriert und über Celite filtriert. Der Feststoff wurde mit 50 MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und das Filtrat wurde unter Vakuum eingengt, wobei 1,17 g 177 erhalten wurden:

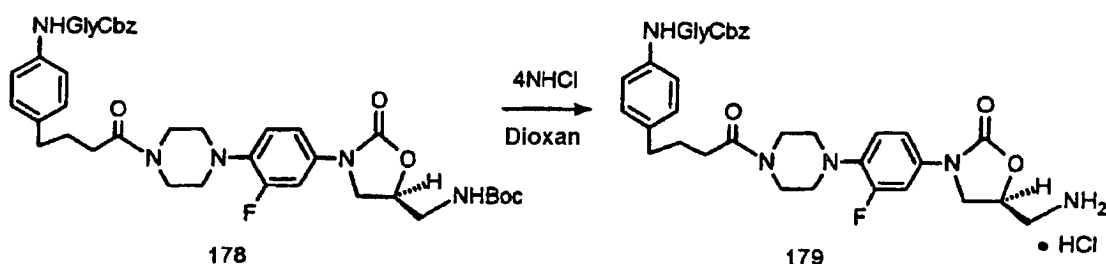
MS (ESI) m/z 556,5 (M + H<sup>+</sup>), 578,5 (M + Na<sup>+</sup>), 594,5 (M + K<sup>+</sup>).

## Stufe 3:



[0205] Ein gerührtes Gemisch von N-Cbz-Glycin (0,50 g, 2,39 mmol) und EDC (0,46, 2,4 mmol) in Pyridin (15 ml) unter Stickstoff wurde 10 min bei Umgebungstemperatur gehalten und mit 177 (0,97 g, 1,75 mmol) und DMAP (15 mg) behandelt. Es wurde 22 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2–4% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab 0,73 g (56%) von 178: MS (ESI) m/z 747,6 (M + H<sup>+</sup>), 769,5 (M + Na<sup>+</sup>).

## Stufe 4:



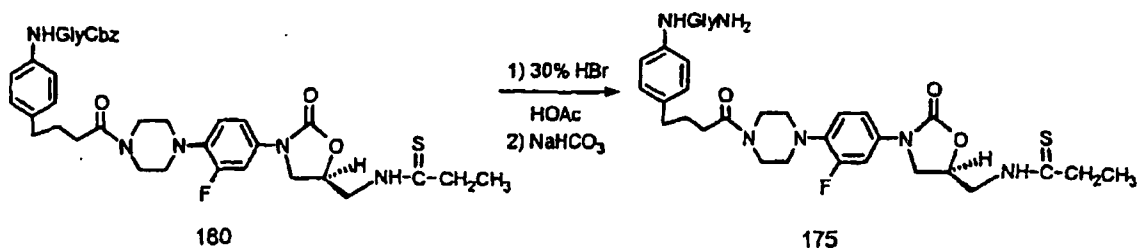
[0206] Eine gerührte Suspension von 178 (0,5 g, 0,67 mmol) in Dioxan (10 ml) wurde tropfenweise während 5 min mit eiskaltem 4 N HCl in Dioxan (5 ml) behandelt. Das Gemisch wurde während der Zugabe in einem Eisbad gekühlt und 1 h in dem Bad, 2 h bei Umgebungstemperatur und 18 h bei 4°C gehalten. Es wurde dann unter Vakuum eingeeengt, wobei 0,50 g 179 erhalten wurden: MS (ESI) m/z 647,6 (M + H<sup>+</sup>).

## Stufe 5:



[0207] Eine gerührte Suspension von 179 (0,50 g) in MeOH (20 ml) wurde unter Stickstoff mit Triethylamin (0,37 ml, 2,66 mmol) und Ethyldithiopropionat (0,13 ml, 1,0 mmol) behandelt und 22 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Sie wurde dann unter einem Stickstoffstrom 30 min eingeeengt und filtriert. Der Feststoff wurde mit kaltem MeOH gewaschen und getrocknet, wobei 0,30 g 180 erhalten wurden: MS (ESI) m/z 719,6 (M + H<sup>+</sup>), 741,6 (M + Na<sup>+</sup>).

## Stufe 6:



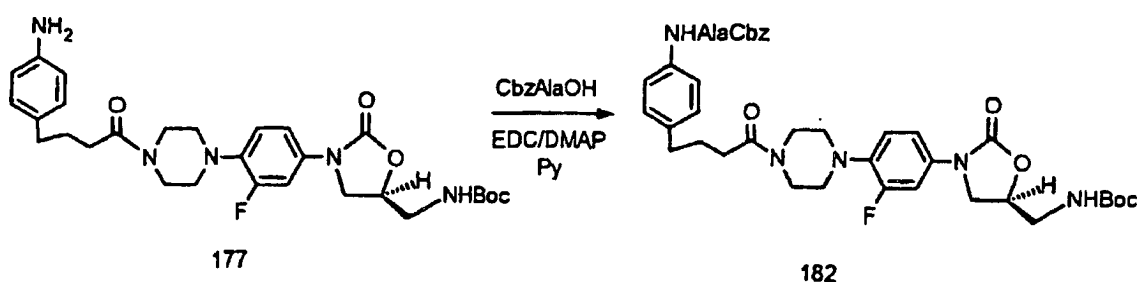
**[0208]** Festes 180 (0,28 g, 0,39 mmol) wurde mit 30%-igem Bromwasserstoff in Essigsäure (3,9 ml) gemischt und bei Umgebungstemperatur 30 min gerührt. Die gebildete Lösung wurde mit Et<sub>2</sub>O (50 ml) verdünnt und die Flüssigkeit wurde von dem Feststoff abdekantiert. Dies wurde zweimal wiederholt und der Feststoff wurde dann durch Filtration gewonnen, mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, in Wasser gelöst und mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub> alkalisch gemacht. Der gebildete Feststoff wurde durch Filtration gewonnen, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 0,18 g rohes Produkt erhalten wurden. Weiteres Produkt (0,01 g) wurde durch Extraktion des wässrigen Filtrats mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> erhalten. Chromatographie des vereinigten Produkts auf Silicagel mit 0,4% NH<sub>4</sub>OH–8% MeOH-CHCl<sub>3</sub> und Kristallisation aus EtOAc-MeOH ergaben 0,0688 g 175:

Fp 161–163°C (Zers.) mit Erweichen bei 148°C; MS (ESI) m/z 585,5 (M + H<sup>+</sup>), 607,4 (M + Na<sup>+</sup>); IR (Drift) 3322, 3256, 1753, 1749, 1744, 1727, 1681, 1631 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: C, 59,57; H, 6,38; N, 14,37. Gefunden: C, 58,19; H, 6,48; N, 13,85.

## Beispiel 62:

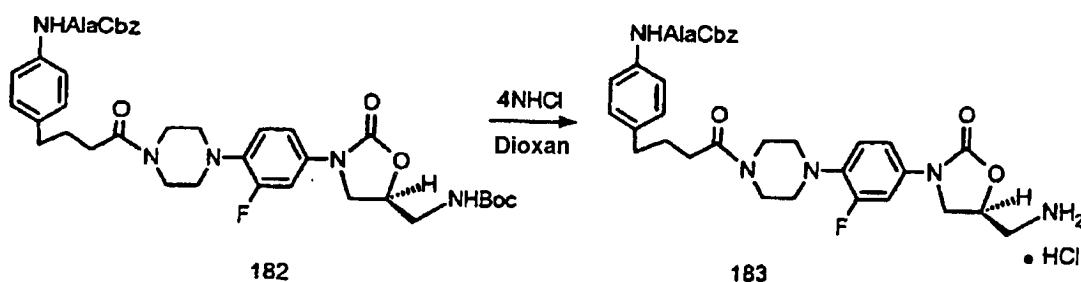
(S)-2-Amino-N-(4-{4-[4-(2-fluor-{{(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl})phenyl]-1-piperazinyl]-4-oxobutyl}phenyl)propanamid 181

## Stufe 1:



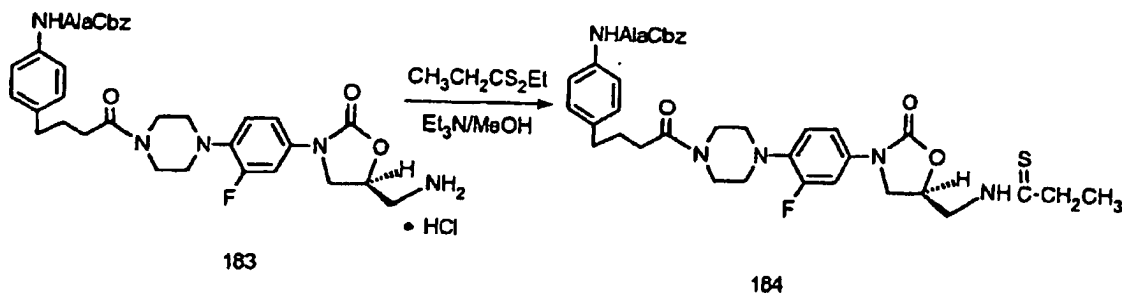
**[0209]** Ein gerührtes Gemisch von N-Carbobenzyloxy-L-alanin (0,47 g, 2,1 mmol) und EDC (0,43 g, 2,2 mmol) in Pyridin (15 ml) unter Stickstoff wurde mit 177 (0,91 g, 1,64 mmol) und DMAP (15 mg) behandelt, 20 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2–4% MeOH-CHCl<sub>3</sub> ergab 0,70 g 182:  
MS (ESI) m/z 783,7 (M + Na<sup>+</sup>).

## Stufe 2:



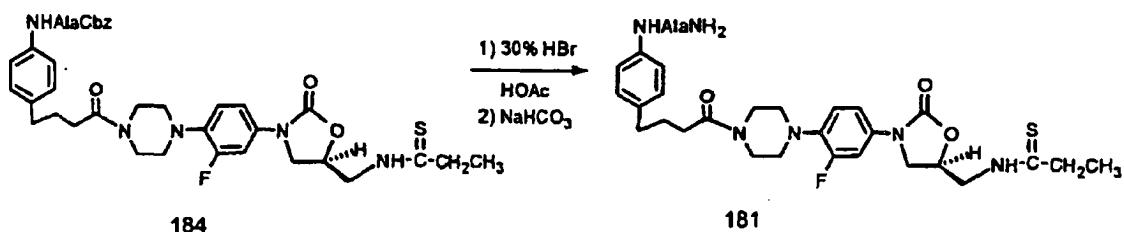
**[0210]** Eine gerührte Lösung von 182 (0,57 g, 0,75 mmol) in Dioxan (14 ml) unter Stickstoff wurde tropfenweise während 2,5 min mit eiskalten 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan (7,5 ml) behandelt. Das Gemisch wurde während der Zugabe in einem Eisbad gekühlt und 90 min in dem Bad, 4 h bei Umgebungstemperatur und 16 h bei 4°C gehalten. Chlorwasserstoff wurde unter einem Stickstoffstrom entfernt und das gebildete Gemisch wurde unter Vakuum eingengt, wobei 183, ein weißer Feststoff, erhalten wurde.

## Stufe 3:



[0211] Ein gerührtes Gemisch von 183 von der vorherigen Reaktion und Triethylamin (0,37 ml) in MeOH (20 ml) wurde unter Stickstoff mit Ethyldithiopropionat (0,13 ml) behandelt, 72 h bei Umgebungstemperatur gehalten und eingeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2–3% MeOH-CHCl<sub>3</sub> ergab 0,42 g 184: <sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,12 (t, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,77 (m, 2H), 2,32 (t, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 3,78 (dd, 1H), 3,98 (t, 2H), 4,13 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,33 (m, 5H), 7,47 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 9,91 (s, 1H), 10,31 (t, 1H); MS (ESI) m/z 733,5 (M + H<sup>+</sup>), 755,5 (M + Na<sup>+</sup>).

## Stufe 4:

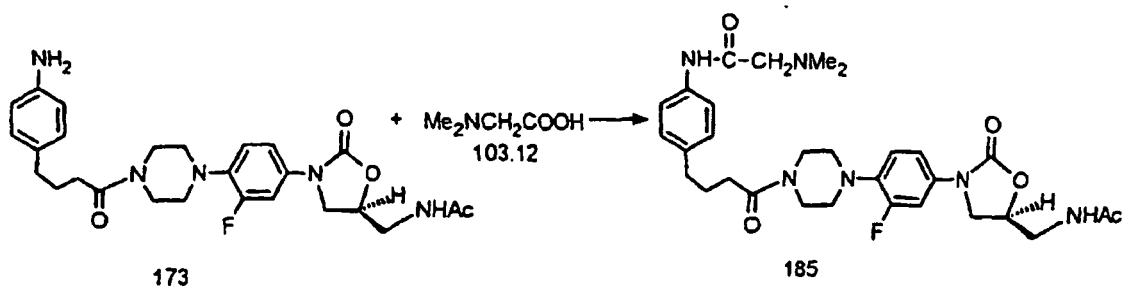


[0212] Ein Gemisch von 184 (0,40 g, 0,55 mmol) und 30%-igem Bromwasserstoff in Essigsäure (5,0 ml) wurde 35 min bei Umgebungstemperatur gerührt und dann mit Et<sub>2</sub>O (100 ml) verdünnt. Die Flüssigkeit wurde von dem gebildeten Feststoff abdekantiert, der zweimal mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, durch Filtration gewonnen und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen wurde. Der Feststoff wurde in Wasser (20 ml) gelöst und mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert (pH 9–10), wobei ein Feststoff erhalten wurde, der durch Filtration gewonnen, getrocknet und auf Silicagel mit 0,2% NH<sub>4</sub>OH–4% MeOH-CHCl<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Das Produkt wurde aus MeOH kristallisiert, wobei 0,24 g 181 erhalten wurden:

MS (ESI) m/z 599,3 (M + H<sup>+</sup>); IR (Drift) 3263, 1753, 1751, 1744, 1727, 1676, 1662, 1645, 1539, 1633 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S (M + H<sup>+</sup>) 599,2816, gefunden 599,2824. Anal. berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S·0,5H<sub>2</sub>O: C, 59,29; H, 6,63; N, 13,83. Gefunden: C, 59,10; H, 6,79; N, 13,59.

## Beispiel 63:

N-(4-{4-[4-(4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-4-oxobutyl}phenyl)-2-(dimethylamino)acetamid 185



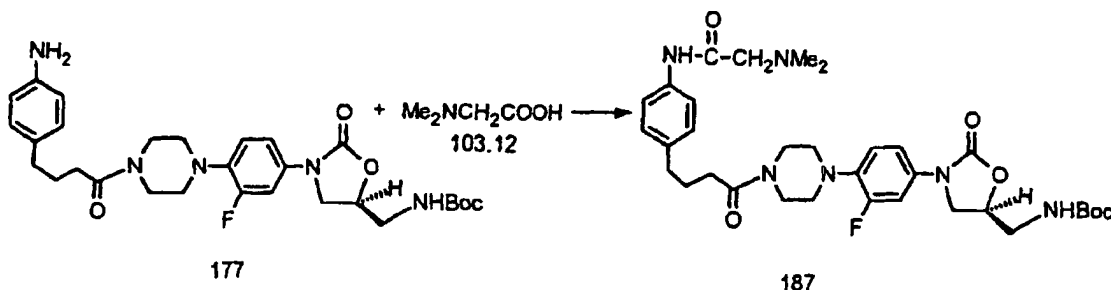
[0213] Ein gerührtes Gemisch von N,N-Dimethylglycin (0,0263 g, 0,255 mmol) in Pyridin (4 ml) unter Stickstoff wurde mit EDC (0,049 g), DMAP (5 mg) und 173 (0,127 g, 0,255 mmol) behandelt, 3 h 10 min bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2–6% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab das Produkt, das in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und eingeengt wurde, wobei 185, ein Schaum, erhalten wurde:

MS (ESI+) m/z 583,5 (M + H<sup>+</sup>), 605,4 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 581,4 (M - H), 617,4 (M + Cl); IR (Drift) 3287, 1743, 1676, 1645 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (M + H<sup>+</sup>) 583,3044, gefunden 583,3058.

## Beispiel 64:

N-(4-{4-[4-(4-{{(5S)-5-[(Ethanthiolylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-4-oxobutyl}phenyl)-2-(dimethylamino)acetamid 186

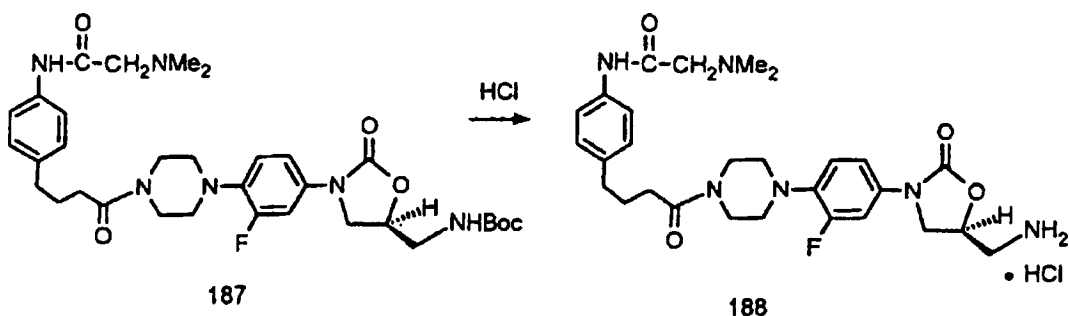
## Stufe 1:



[0214] Ein gerührtes Gemisch von N,N-Dimethylglycin (0,028 g, 0,27 mmol) in Pyridin (4 ml) wurde unter Stickstoff mit EDC (0,052 g, 0,27 mmol), DMAP (5 mg) und 177 (0,15 g, 0,27 mmol) behandelt, 5 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2–3% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab 0,09 g 187:

MS (ESI+) m/z 641,5 (M + H<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 639,4 (M - H), 675,4 (M + Cl).

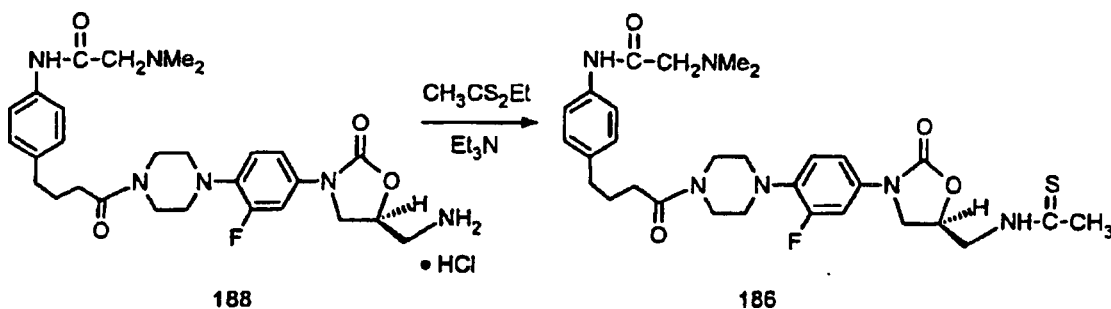
## Stufe 2:



[0215] Die Verbindung 187 (0,21 g, 0,33 mmol) wurde in einem Eisbad unter Stickstoff gekühlt und tropfenweise mit 4 N HCl in Dioxan (3,0 ml) behandelt. Das Gemisch wurde 1 h in dem Eisbad und 30 min bei Umgebungstemperatur unter gelegentlichem Verwirbeln gehalten. Es wurde 30 min unter einen Stickstoffstrom gesetzt und dann unter Vakuum eingengt, wobei 188, ein weißes Pulver, erhalten wurde:

MS (ESI+) m/z 541,4 (M + H<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 575,4 (M + Cl).

## Stufe 3:



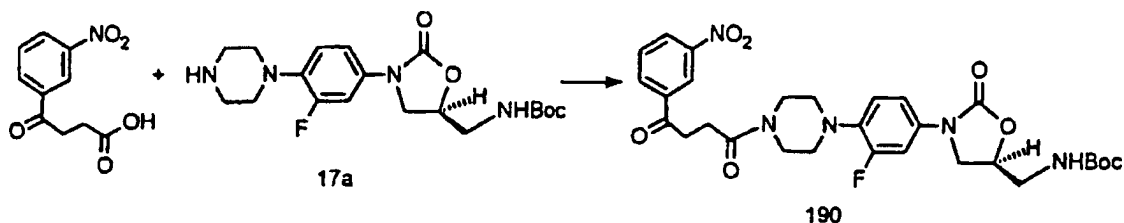
[0216] Ein gerührtes Gemisch von 188 aus der vorherigen Reaktion und MeOH (2,5 ml) wurden unter Stickstoff mit Triethylamin (0,4 ml) und Ethyldithioacetat (0,088 ml) behandelt, 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2,5–4% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab 0,13 g 186:

MS (ESI+)  $m/z$  599,4 ( $M + H^+$ ); MS (ESI-)  $m/z$  597,3 ( $M - H$ ), 633,3 ( $M + Cl$ ); IR (Drift) 3251, 1754, 1680, 1663, 1645, 1638  $cm^{-1}$ ; HRMS (FAB) berechnet für  $C_{30}H_{40}FN_6O_4S$  ( $M + H^+$ ) 599,2816, gefunden 599,2827.

## Beispiel 65:

$N^1$ -(3-{4-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-1-hydroxy-4-oxobutyl}phenyl)glycinamid 189

## Stufe 1:

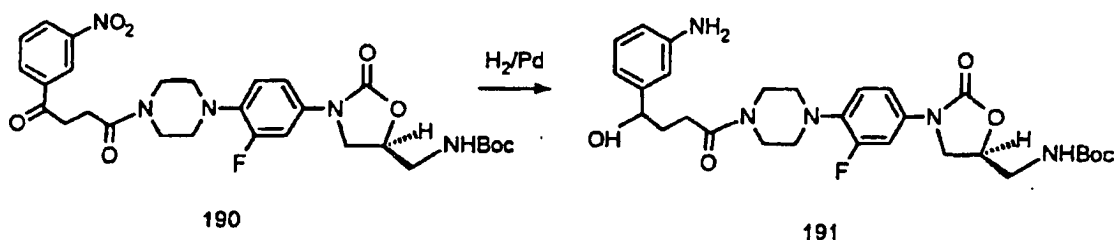


[0217] Ein gerührtes Gemisch von 3-Nitro- $\alpha$ -oxo-benzolbutansäure<sup>13</sup> (0,9 g, 4,1 mmol) und Pyridin (20 ml) wurde unter Stickstoff mit EDC (0,96 g, 5,0 mmol) behandelt, 2 min bei Umgebungstemperatur gehalten und mit 17a (1,69 g, 4,29 mmol) und DMAP (20 mg) behandelt. Es wurde 46 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Eine Lösung des Rückstands in  $CH_2Cl_2$  wurde mit verdünntem  $KHSO_4$  und Wasser gewaschen und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 1 bis 2% MeOH- $CH_2Cl_2$  ergab 2,2 g 190. Eine Probe wurde aus EtOAc-Hexan umkristallisiert:

Fp 124–1226°C;  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,40 (s, 9H), 2,90 (t, 2H), 3,04, 3,13 (m, m, 4H), 3,39 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,79 (m, 5H), 4,00 (t, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,69 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,86 (m, 1H);

MS (ESI+)  $m/z$  599,8 ( $M + H^+$ ), 621,8 ( $M + Na^+$ ); MS (ESI-)  $m/z$  597,8 ( $M - H$ ), 633,7 ( $M + Cl$ ).

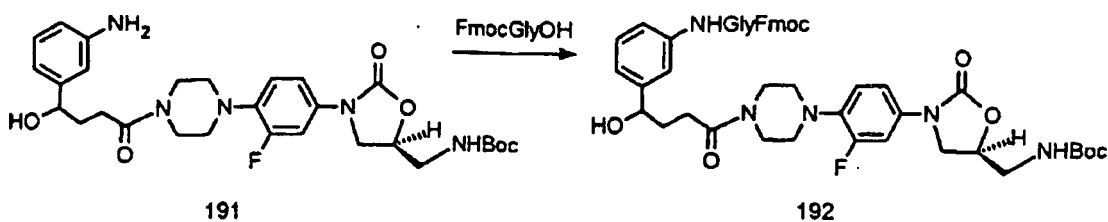
## Stufe 2:



[0218] Ein Gemisch von 190 (0,4 g, 0,67 mmol), MeOH (35 ml),  $CH_2Cl_2$  (35 ml) und 10% Palladium-auf-Kohle-Katalysator (0,2 g) mit einem Anfangsdruck von 29 psi wurde 25 min hydriert. Eine vollständige Reduktion der Keton- und Nitrogruppen mit etwas überreduziertem Dehydroxymaterial wurde erhalten. Das Gemisch wurde über Celite filtriert und das Filtrat wurde eingengt. Chromatographie des Rückstands über Silicagel mit 2 bis 4% MeOH- $CH_2Cl_2$  ergab 0,26 g 191:

MS (ESI+)  $m/z$  572,4 ( $M + H^+$ ), 594,4 ( $M + Na^+$ ); MS (ESI-)  $m/z$  570,3 ( $M - H$ ), 606,3 ( $M + Cl$ ).

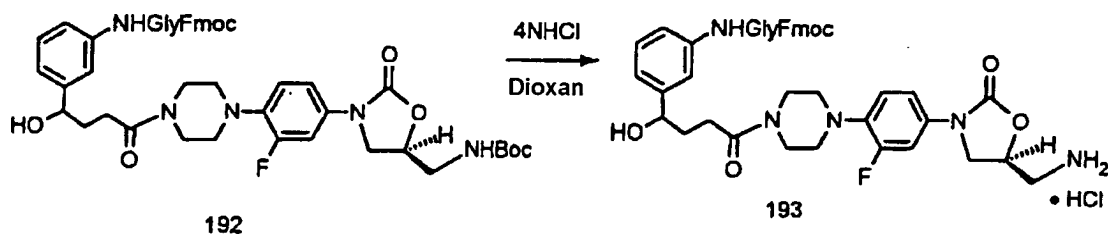
## Stufe 3:



[0219] Ein gerührtes Gemisch von N-Fmoc-Glycin (0,45 g, 1,5 mmol) und DMF (8 ml) wurde unter Stickstoff mit HOBT (0,254 g) und 0,5 M DCC in  $CH_2Cl_2$  (4,65 ml) behandelt, 50 min bei Umgebungstemperatur gehalten und tropfenweise mit einer Lösung von 191 (0,88 g, 1,5 mmol) in DMF (2 ml) behandelt. Es wurde 90 min bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2,5% MeOH- $CH_2Cl_2$  ergab 0,63 g 192:

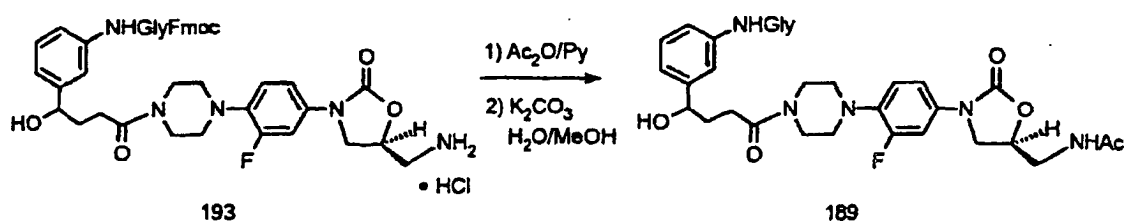
MS (ESI+)  $m/z$  851,5 ( $M + H^+$ ), 873,5 ( $M + Na^+$ ).

## Stufe 4:



**[0220]** Eiskalter 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan (4,5 ml) wurde tropfenweise unter Stickstoff zu 192 (0,65 g, 0,765 mmol), das in einem Eisbad gekühlt worden war, gegeben. Das Gemisch wurde 30 min in dem Eisbad und 90 min bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann 10 min unter einen Stickstoffstrom gesetzt und unter Vakuum eingeeengt, wobei 193, ein weißer Feststoff, erhalten wurde:  
 MS (ESI+) m/z 751,5 (M + H<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 785,2 (M + Cl).

## Stufe 5:



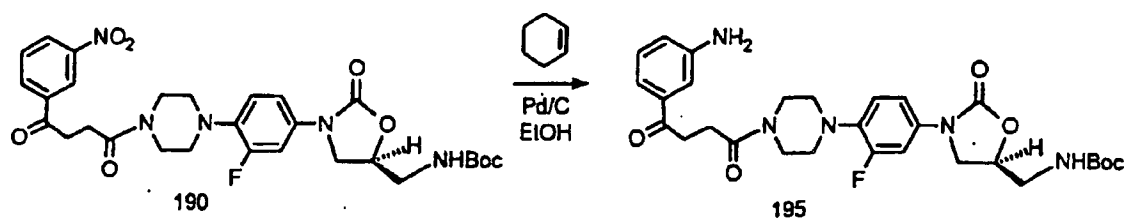
**[0221]** Ein eiskaltes gerührtes Gemisch des Produkts 193 von der vorherigen Reaktion in Pyridin (5 ml) wurde unter Stickstoff tropfenweise mit einer Lösung von Essigsäureanhydrid (1,25 ml) in Pyridin (1,5 ml) behandelt. Es wurde 40 min in dem Eisbad und 50 min bei Umgebungstemperatur gehalten und dann unter Vakuum eingeeengt. Ein Gemisch des Rückstands in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub>, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Einengen der CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung ergab 0,78 g eines Gemischs von mono- und diacylierten Produkten. Ein gerührtes Gemisch dieses Materials (0,53 g) in MeOH (15 ml) unter Stickstoff wurde mit 10%-igem wässrigem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 ml) behandelt und 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde unter Vakuum eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 12% MeOH-0,6% NH<sub>4</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation des Produkts aus MeOH ergaben 0,102 g 189:

<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,81 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,88 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 3,32 (breites s, 3H), 3,38 (t, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,68 (dd, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 5,26 (d, 1H), 6,98–7,25 (m, 4H), 7,45–7,56 (m, 3H), 8,23 (t, 1H); MS (ESI+) m/z 571,3 (M + H<sup>+</sup>), 593,3 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 569,1 (M - H), 605,1 (M + Cl); IR (Drift) 3444, 3372, 3342, 3307, 1749, 1680, 1663 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>·2H<sub>2</sub>O: C, 55,44; H, 6,48; N, 13,85. Gefunden: C, 54,84; H, 6,48; N, 13,60.

## Beispiel 66:

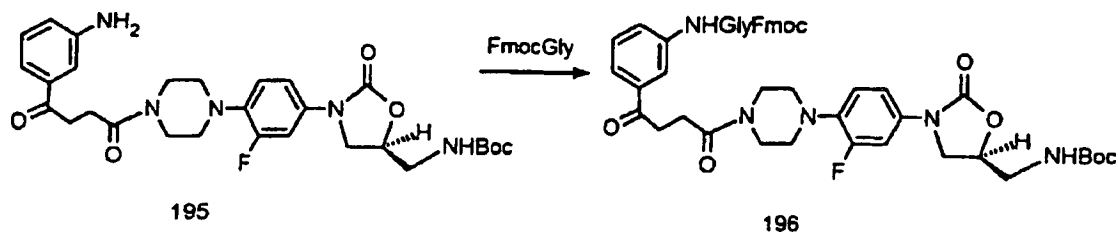
N<sup>1</sup>-[3-(4-{4-[4-((5S)-5-[(2,2-Difluorethanthioly)amino]methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl)-4-oxobutanoyl]phenyl]glycinamid 194

## Stufe 1:



**[0222]** Ein gerührtes Gemisch von 190 (2,1 g, 3,5 mmol), Cyclohexen (4 ml), 10% Palladium-auf-Kohle-Katalysator (0,5 g) und EtOH (50 ml) wurde unter Stickstoff 2,5 h refluxiert, 20 h bei Umgebungstemperatur gehalten, 4 h refluxiert und 3 d bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt und über Celite filtriert. Der Feststoff wurde mit 10% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und das vereinigte Filtrat wurde unter Vakuum eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 3% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab 195:  
 MS (ESI+) m/z 570,4 (M + H<sup>+</sup>), 592,4 (M + Na<sup>+</sup>).

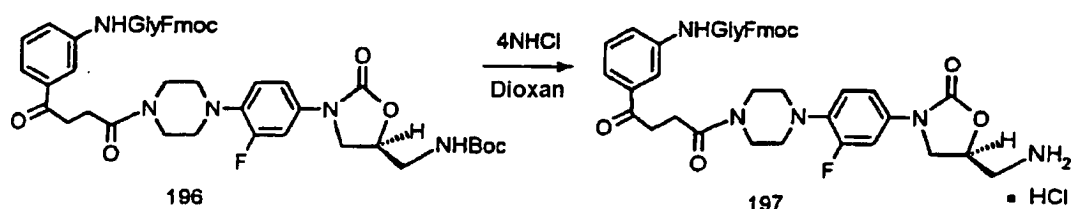
## Stufe 2:



**[0223]** Ein gerührtes Gemisch von N-Fmoc-Glycin (0,155 g, 0,521 mmol), HOBT (0,09 g) und DMF (3 ml) wurde tropfenweise während 1,5 min mit 0,5 M DCC in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,6 ml) behandelt und 50 min bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann tropfenweise während 2 min mit einer Lösung von 195 (0,30 g, 0,53 mmol) in DMF (2 ml) behandelt und 20 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Das Gemisch wurde unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde mit Wasser gemischt, wobei ein Feststoff erhalten wurde, der durch Filtration gewonnen, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet wurde. Chromatographie dieses Materials auf Silicagel mit 7,5% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ergab 0,42 g 196:

MS (ESI+) m/z 849,4 (M + H<sup>+</sup>), 871,4 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 847,3 (M - H), 883,2 (M + Cl<sup>-</sup>).

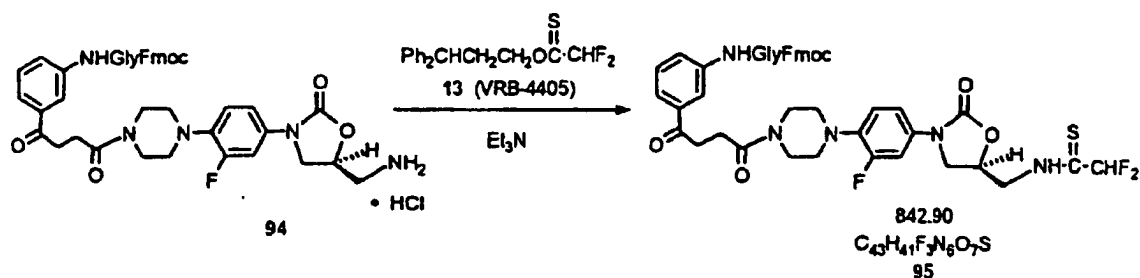
## Stufe 3:



**[0224]** Eiskaltes 196 (0,74 g, 0,87 mmol) wurde unter Stickstoff tropfenweise mit eiskaltem 4 N HCl in Dioxan (6,2 ml) behandelt und das Gemisch wurde 30 min in dem Eisbad und 90 min bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurde eingeeengt, wobei 0,72 g, 197 erhalten wurden:

MS (ESI+) m/z 749,4 (M + H<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 570,4 (M + H<sup>+</sup>), 783,2 (M + Cl).

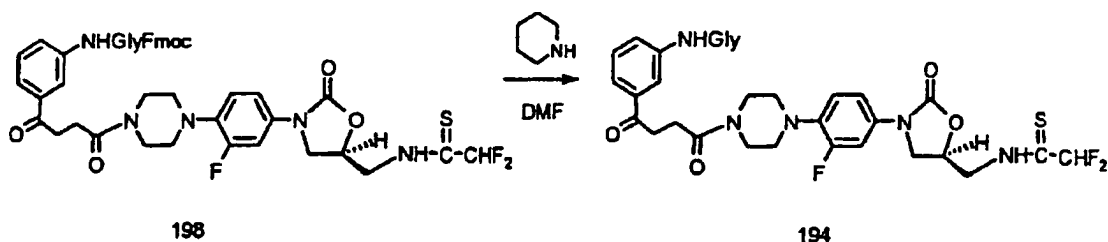
## Stufe 4:



**[0225]** Ein gerührtes Gemisch von 197 (0,22 g) und Triethylamin (0,08 ml) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) wurde unter Stickstoff tropfenweise mit einer Lösung von O-(3,3-Diphenylpropyl)thioacetat (0,11 g, 0,36 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 ml) behandelt und 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wurde dann unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde auf Silicagel mit 3% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  chromatographiert, wobei 198 erhalten wurde:

MS (ESI+) m/z 865,3 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 841,3 (M - H), 877,4 (M + Cl).

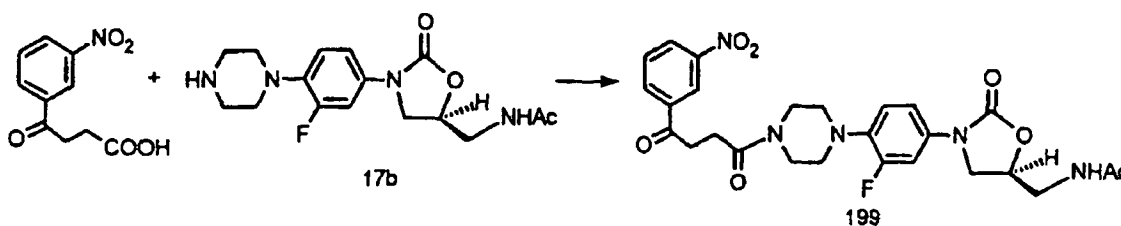
Stufe 5:



**[0226]** Ein gerührtes Gemisch von 198, das aus 0,49 g 197 hergestellt wurde, in DMF (3 ml) wurde unter Stickstoff mit Piperidin (0,10 ml) behandelt, 40 min bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 7,5% MeOH-0,5% NH<sub>4</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation des Produkts aus MeOH-EtOAc ergaben 0,030 g 194:

<sup>1</sup>H-NMR [400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 2,76 (t, 2H), 2,92, 3,02 (s, s, 4H), 3,23 (t, 2H), 3,34 (breites s), 3,40 (s, 2H), 3,60, 3,69 (s, s, 4H), 3,84 (dd, 1h), 3,95 (m, 2H), 4,16 (t, 1H), 5,01 (m, 1H), 6,34, 6,48, 6,62 (s, s, s, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,20 (dd, 1h), 7,48 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,25 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 621,3 (M + H<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 619,3 (M - H), 655,3 (M + Cl); IR (Drift) 3268, 1753, 1691, 1685, 1682, 1645, 1638, 1636, 1628 cm<sup>-1</sup>. HRMS (FAB) berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (M + H<sup>+</sup>) 621,2107, gefunden 621,2117.

Beispiel 67: N-[[[(5S)-3-(3-Fluor-4-{4-[4-(3-nitrophenyl)-4-oxobutanoyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid 199



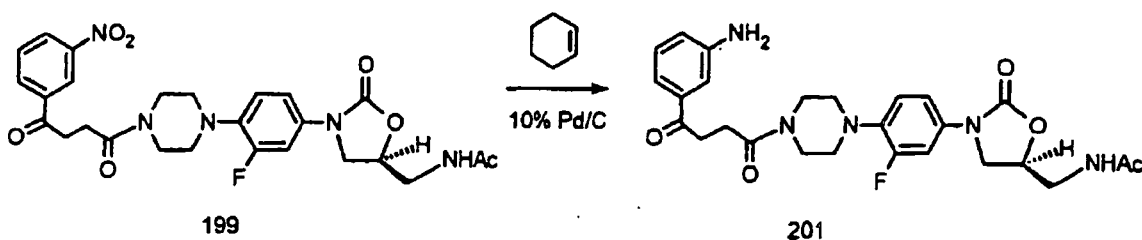
**[0227]** Ein gerührtes Gemisch von 3-Nitro-4-oxobutansäure<sup>13</sup> (0,9 g, 4,0 mmol) und Triethylamin (0,69 ml) in THF (20 ml) wurde unter Stickstoff in einem MeOH-Eisbad gekühlt und tropfenweise mit Isobutylchlorformiat (0,66 ml) behandelt. Es wurde 45 min in dem Bad gehalten und dann portionsweise während 10 min mit einem Gemisch von 17b<sup>12</sup> (1,44 g, 4,28 mmol), Triethylamin (0,69 ml) und THF behandelt. Das Gemisch wurde 2 h in dem Bad und 90 min bei Umgebungstemperatur gehalten und dann unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 2,5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation des Produkts aus CH<sub>3</sub>CN ergaben 0,69 g 199:

Fp 178–179°C; IR (Drift) 3280, 1736, 1691, 1672, 1650 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI+) m/z 541,8 (M + H<sup>+</sup>), 536,8 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 540,8 (M - H), 575,8 (M + Cl). Anal. berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>: C, 57,67; H, 5,21; N, 12,93. Gefunden: C, 57,86; H, 5,33; N, 12,84.

Beispiel 68:

N<sup>1</sup>-(3-{4-[4-(4-[(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl}phenyl)glycinamid 200

Stufe 1:

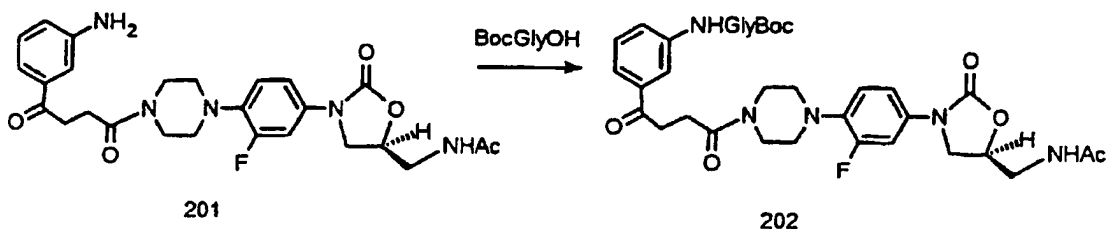


**[0228]** Ein gerührtes Gemisch von 199 (0,77 g, 1,42 mmol), Cyclohexen (1,0 ml), 10% Palladium-auf-Kohle-Katalysator (0,21 g) und EtOH (30 ml) wurde unter Stickstoff 1 h refluxiert und 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Weiterer Katalysator (0,15 g) und Cyclohexen (1 ml) wurden zugegeben und das Gemisch wur-

de 3,5 h refluxiert, gekühlt und über Celite filtriert. Der Feststoff wurde mit EtOH gewaschen und das Filtrat wurde eingeeengt, wobei 0,26 g von wiedergewonnenem 199 erhalten wurden. Der Feststoff wurde dann mit 50% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) gewaschen; das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand wurde über Silicagel mit 2–4% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert. Verreiben des Produkts mit MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab 0,18 g von 201 als das Hydrochloridsalz:

MS (ESI+) m/z 512,2 (M + H<sup>+</sup>), 534,2 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 510,1 (M – H), 546,0 (M + Cl), 556,0 (M + HCO<sub>2</sub>); IR (Drift) mehrere Banden 3600–3400, 3355, 3281, 1738, 1682, 1662, 1632 cm<sup>-1</sup>. Anal. berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: C, 56,99; H, 5,70; N, 12,78. Gefunden: C, 57,12; H, 6,00; N, 12,63.

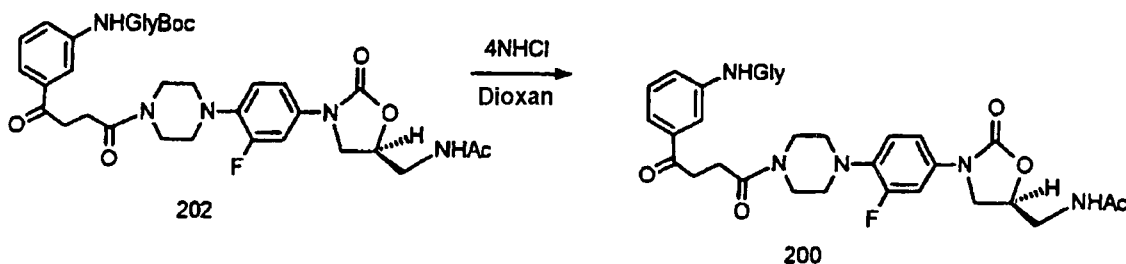
## Stufe 2:



[0229] Ein gerührtes Gemisch von N-Boc-Glycin (0,052 g, 0,29 mmol), HOBT (0,05 g), 0,5 M Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,9 ml) und DMF (4 ml) wurde bei Umgebungstemperatur unter Stickstoff 45 min gehalten und tropfenweise mit einer Lösung von 201 (0,15 g, 0,29 mmol) in DMF (2 ml) behandelt. Es wurde 22 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH-CHCl<sub>3</sub> ergab 0,15 g 202:

MS (ESI+) m/z 669,3 (M + H<sup>+</sup>), 691,3 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 667,2 (M – H).

## Stufe 3:



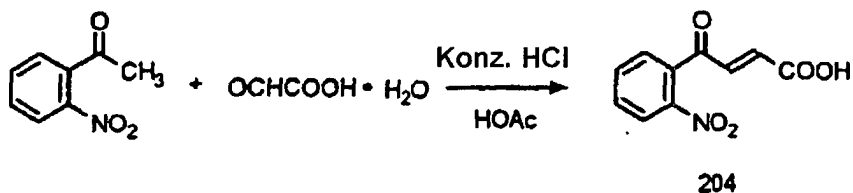
[0230] Eiskaltes 4 N HCl in Dioxan (1,3 ml) wurde tropfenweise unter Rühren unter Stickstoff zu eiskaltem 202 (0,15 g, 0,22 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde 1 h in dem Eisbad und 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten und dann unter einem Stickstoffstrom eingeeengt, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde. Dieser wurde mit 5%-igem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> und Et<sub>2</sub>O gemischt, wobei ein Feststoff erhalten wurde. Stickstoff wurde zur Entfernung des Et<sub>2</sub>O durch das Gemisch perlen gelassen und der Feststoff wurde durch Filtration gewonnen und mit kaltem Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde mit heißem MeOH verrieben und aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH umkristallisiert, wobei 200 erhalten wurde:

<sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,81 (s, 3H), 2,74 (t, 2H), 2,90, 3,00 (s, s, 4H), 3,15 (s, 1H), 3,20 (t, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,38 (t, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,66 (m, 3H), 4,07 (t, 1H), 4,69 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,25 (m, 2H);

IR (Drift) 3316, 3287, 1748, 1702, 1682, 1662, 1630 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI+) berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (M + H<sup>+</sup>) 569,2524, gefunden 569,2510.

Beispiel 69: N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(2-Aminophenyl)-4-oxobutanoyl]piperazin-1-yl}-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid] 203

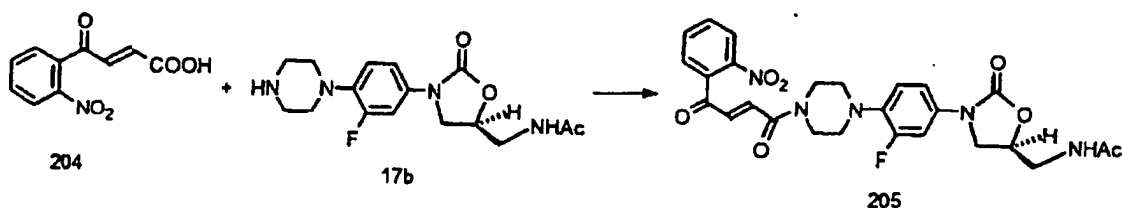
Stufe 1:



**[0231]** Gemäß dem Verfahren von Bianchi et al. (Eur. J. Med. Chem. 1988, 23, 45–52) wurde ein gerührtes Gemisch von o-Nitroacetophenon (2,48 g, 0,0150 mol), Glyoxylsäurehydrat (1,53 g, 0,0166 mol) und Essigsäure (25 ml) mit konzentrierter Salzsäure (2,5 ml) behandelt und unter Stickstoff bei 125°C 22 h erwärmt. Es wurde dann unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde mit Eis gemischt und mit 10%-igem wässrigem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> auf pH 9–10 eingestellt. Dieses Gemisch wurde mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, gekühlt und mit kalter verdünnter Salzsäure auf pH 3–4 eingestellt. Das verbliebene Et<sub>2</sub>O wurde unter einem Stickstoffstrom entfernt und der gebildete Feststoff wurde durch Filtration gewonnen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus EtOH (Darco) kristallisiert, wobei 0,49 g 204 erhalten wurden:

Fp 171–172°C (Lit.<sup>14</sup> Fp 169–171°C); <sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 6,36 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 13,33 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 223,1 (M + H<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 219,9 (M – H).

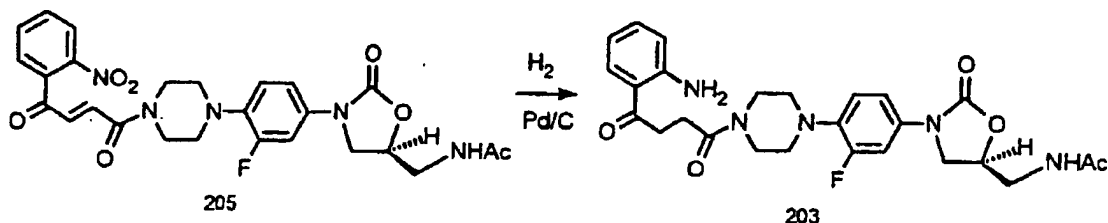
Stufe 2:



**[0232]** Ein gerührtes Gemisch von 204 (0,29 g, 1,3 mmol) und DMF (5 ml) wurde unter Stickstoff mit EDC (0,25 g, 1,3 mmol) und HOBT (0,17 g, 1,3 mmol) behandelt, 2 min bei Umgebungstemperatur gehalten und mit 17b (0,436 g, 1,29 mmol) behandelt. Es wurde 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde 18 h unter einem Stickstoffstrom gehalten und dann auf Silicagel mit 5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert. Kristallisation des Produkts aus EtOAc ergab 0,36 g 205:

MS (ESI+) m/z 540,1 (M + H<sup>+</sup>), 562,1 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 538,0 (M – H), 574,0 (M + Cl), 584,0 (M + CHO<sub>2</sub>).

Stufe 3:

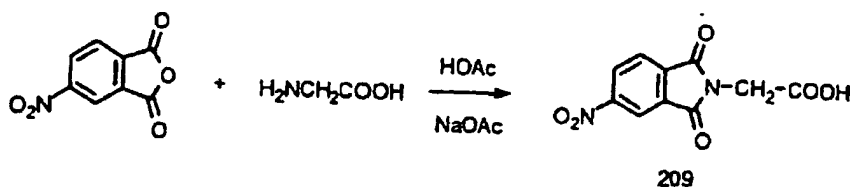


**[0233]** Ein Gemisch von 205 (1,18 g, 2,18 mmol), 50% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 10% Palladium-auf-Kohle-Katalysator wurde mit einem Anfangsdruck von 40 psi 2,25 h hydriert und filtriert. Der Feststoff wurde mit 50% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und das Filtrat wurde eingeeengt, wobei 0,92 g 203 erhalten wurden. Eine Probe, die auf Silicagel mit 5% MeOH-0,2% NH<sub>4</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert und aus MeOH kristallisiert wurde, zeigte: MS (ESI+) m/z 512,4 (M + H<sup>+</sup>), 534,3 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 510,3 (M – H), 546,2 (M + Cl); IR (Drift) 3455, 3340, 3287, 1744, 1644, 1638 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M + H<sup>+</sup>) 512,2309, gefunden 512,2308.

## Beispiel 70:

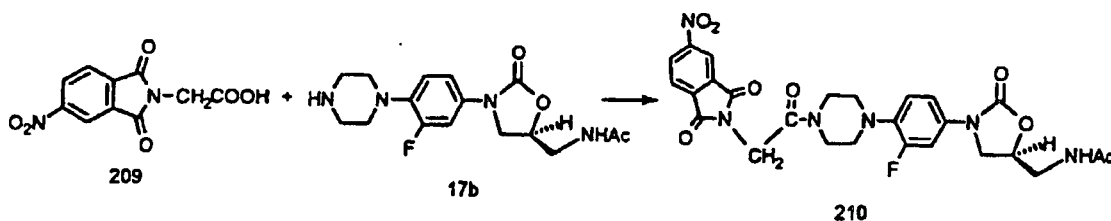
N-[[[(5S)-3-(4-{4-[(5-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)acetyl]piperazin-1-yl}-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid 208

## Stufe 1:



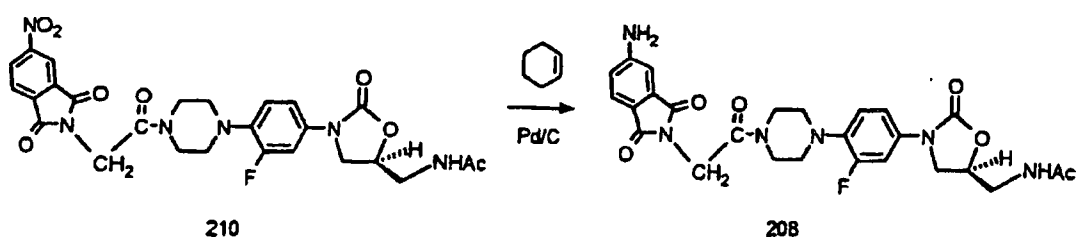
**[0234]** Ein gerührtes Gemisch von 4-Nitrophthalsäureanhydrid (1,4 g, 0,0072 mol), Glycin (0,55 g, 0,0073 mol), Natriumacetat (0,66 g, 0,0080 mol) und Essigsäure (10 ml) wurde in ein Bad, das auf 100°C vorgeheizt worden war, getaucht, auf 130°C erwärmt und 90 min bei dieser Temperatur gehalten. Es wurde dann 3 h bei Umgebungstemperatur gehalten und die dicke Suspension wurde mit EtOH verdünnt und filtriert. Der Feststoff wurde mit EtOH gewaschen und dann aus EtOH kristallisiert, wobei 2,16 g 209 erhalten wurden: MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 249,1 (M - H).

## Stufe 2:



**[0235]** Ein gerührtes Gemisch von 209 (0,25 g, 1,0 mmol) und Pyridin (7 ml) unter Stickstoff wurde mit 17b (0,34 g, 1,0 mmol), EDC (0,3 g, 1,6 mmol) und DMAP (10 mg) behandelt, 3 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab 0,22 g 210: MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 591,3 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 568,2 (M - H), 603,2 (M + Cl).

## Stufe 3:

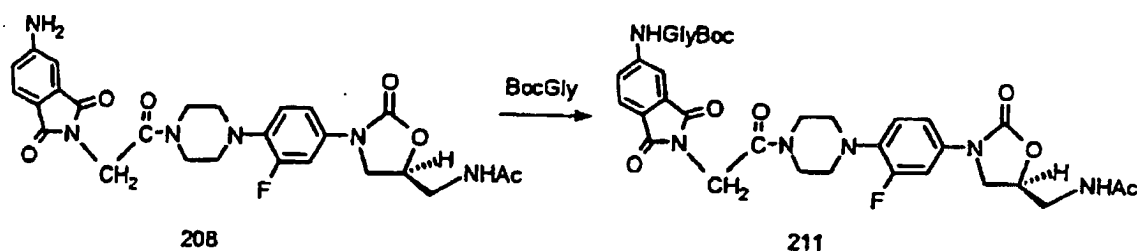


**[0236]** Ein gerührtes Gemisch von 210 (0,5 g, 0,88 mmol), Ethanol (20 ml), Cyclohexan (1 ml) und 10% Palladium-auf-Kohle-Katalysator (0,12 g) wurde unter Stickstoff 3,5 h refluxiert, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde unter Vakuum eingengt, wobei 0,42 g Produkt erhalten wurden. Eine Probe dieses Materials wurde aus MeOH-EtOAc-Hexan kristallisiert, wobei 208 erhalten wurde: Fp 241–243°C (Zers.); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 539,4 (M + H<sup>+</sup>), 561,2 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 537,2 (M - H), 573,2 (M + Cl); IR (Drift) 3421, 3382, 3364, 3341, 3234, 1763, 1743, 1701, 1661 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (M + H<sup>+</sup>) 539,2054, gefunden 539,2071.

## Beispiel 71:

$N^1$ -(2-{2-[4-(4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)glycinamid (210)

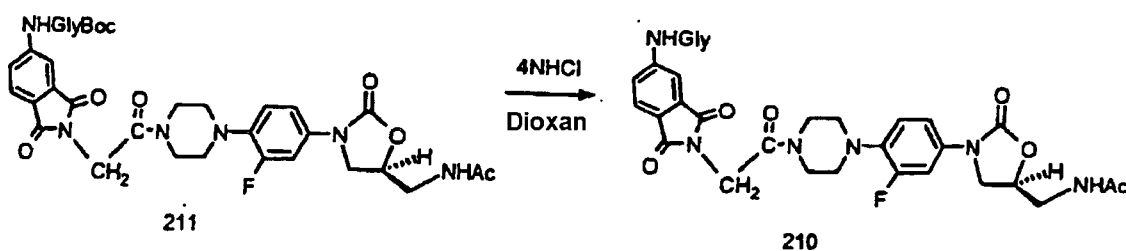
## Stufe 1:



[0237] Ein gerührtes Gemisch von 208 (0,42 g, 0,78 mmol), N-Boc-Glycin (0,143 g, 0,817 mmol) und Pyridin (6 ml) unter Stickstoff wurde mit EDC (0,22 g, 1,15 mmol) und DMAP (10 mg) behandelt, 2 h 35 min bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab 0,4 g 211:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,49 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 3,15, 3,24 (s, s, 4H), 3,70 (m, 2H), 3,80 (m, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,94 (d, 2H), 4,06 (t, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 6,44 (t, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 696,3 (M + H<sup>+</sup>), 718,3 (M + Na<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 694,2 (M - H), 730,1 (M + Cl).

## Stufe 2:



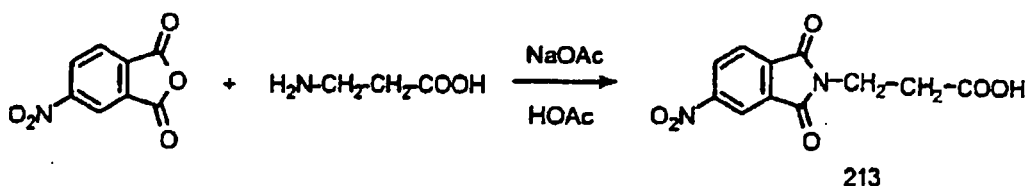
[0238] Eine Probe von 211 (0,4 g, 0,57 mmol) wurde in einem Eisbad unter Stickstoff gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan (3,5 ml) behandelt. Sie wurde 30 min in dem Eisbad und 3 h bei Umgebungstemperatur gehalten und dann unter einem Stickstoffstrom eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 5% NaHCO<sub>3</sub> gemischt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und eingeeengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 6% MeOH-0,3% NH<sub>4</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bis 10% MeOH-0,5% NH<sub>4</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kristallisation des Produkts aus MeOH ergaben 0,133 g 210:

Fp 153°C (Zers.); <sup>1</sup>H-NMR [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 1,84 (s, 3H), 2,96, 3,06 (s, s, 4H), 3,17 (s, 1,5H, MeOH), 3,38 (s, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,72 (m, 3H), 4,10 (t, 1H), 4,10 (0,5H), 4,56 (s, 2H), 4,72 (m, 1H), 5,09 (breites 2, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,32 (d, 1H); IR (Drift) 3369, 3300, 3217, 1758, 1744, 1712, 1662, 1646 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI+) m/z 596,3 (M + H<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 630,1 (M + Cl). Anal. berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>·CH<sub>3</sub>OH: C, 55,49; H, 4,56; N, 15,62. Gefunden: C, 55,33; H, 5,44; N, 15,93.

## Beispiel 72:

$N^1$ -(2-{3-[4-[4-((5S)-5-[[2,2-Difluorethanthioly]amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-3-oxopropyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)glycinamid 212

## Stufe 1:

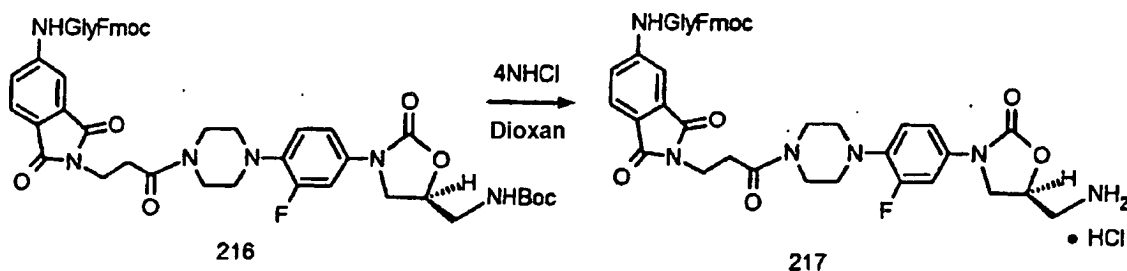




**[0242]** Ein gerührtes Gemisch von 215 (0,31 g, 0,507 mmol) und N-Fmoc-Glycylchlorid (0,167 g, 0,529 mmol) in THF (30 ml) wurde unter Stickstoff 3,5 h refluxiert, gekühlt und unter Vakuum eingengt. Kristallisation des Rückstands aus MeOH-EtOAc ergab 0,41 g 216:

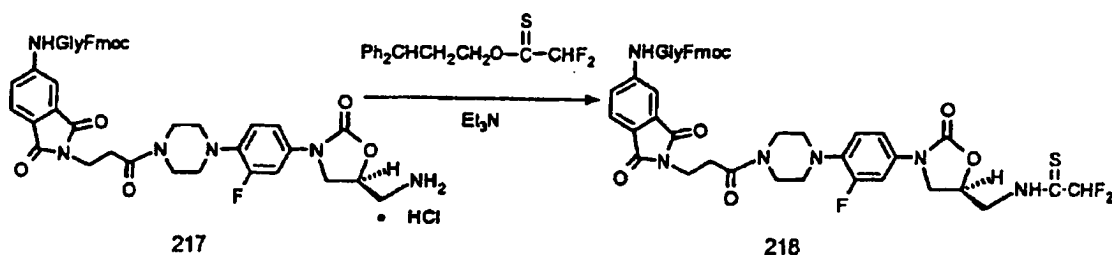
Fp 175–177°C (Zers.); MS (ESI-) m/z 888,5 (M - H), 924,4 (M + 35).

Stufe 5:



**[0243]** Eine Probe von 216 (0,77 g, 0,866 mmol) wurde in einem Eisbad unter Stickstoff gekühlt und tropfenweise unter Rühren während 1,5 min mit 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan (7 ml) behandelt. Sie wurde 40 min in dem Eisbad und 110 min bei Umgebungstemperatur gehalten. Überschüssiger Chlorwasserstoff wurde in einem Stickstoffstrom entfernt und das gebildete Gemisch wurde unter Vakuum eingengt, wobei 0,71 g 217 erhalten wurden.

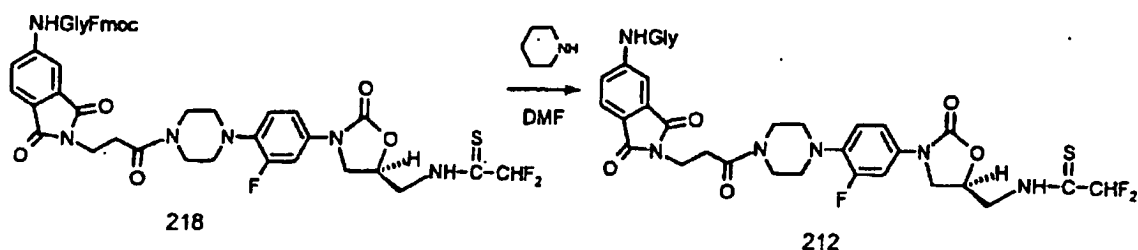
Stufe 6:



**[0244]** Ein gerührtes Gemisch von 217 (0,32 g) und Triethylamin (0,11 ml) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) unter Stickstoff wurde tropfenweise mit einer Lösung von O-(3,3-Diphenylpropyl)difluorethanthioat (0,115 g, 0,49 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) behandelt und 4,5 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Weiteres O-(3,3-Diphenylpropyl)difluorethanthioat (0,05 g) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit 3% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verrieben, wobei 0,27 g 218 erhalten wurden:

MS (ESI-) m/z 918,4 (M + Cl).

Stufe 7:



**[0245]** Ein gerührtes Gemisch von 14 (0,26 g, 0,294 mmol) in DMF (2 ml) unter Stickstoff wurde mit Piperidin (0,06 ml) behandelt, 30 min bei Umgebungstemperatur gehalten und unter Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 5% MeOH–0,3%  $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bis 7,5% MeOH–0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ergab 0,032 g 101:

MS (ESI+) m/z 662,3 (M + H<sup>+</sup>); MS (ESI-) m/z 696,3 (M + Cl); IR (Drift) 3241, 1749, 1744, 1710, 1677, 1663, 1645, 1628; HRMS berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$  (M + H<sup>+</sup>) 662,2008, gefunden 662,2029.

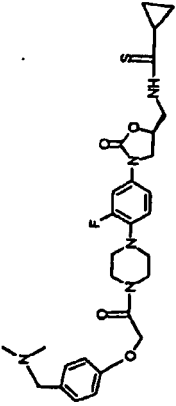
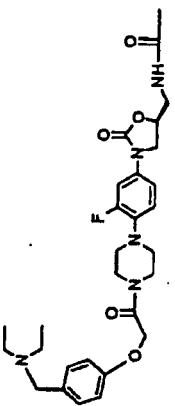
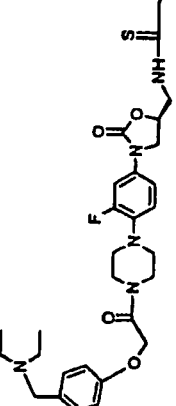
Beispiel 73: MIC-Testverfahren

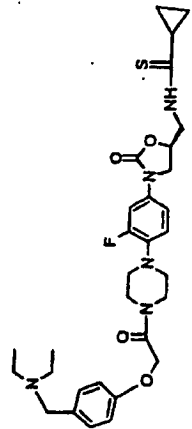
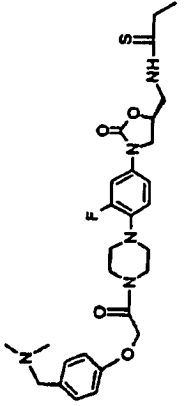
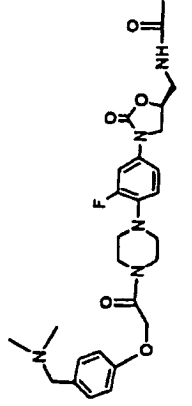
**[0246]** Eine Stammarzneistofflösung jedes Analogons wurde in dem bevorzugten Lösemittel, üblicherweise DMSO:H<sub>2</sub>O (1:3), hergestellt. Reihenzweifachverdünnungen jeder Probe wurden unter Verwendung von 1,0-ml-Aliquots von sterilem destilliertem Wasser hergestellt. Zu jedem 1,0-ml-Aliquot eines Arzneistoffs wurden 9 ml geschmolzenes Müller-Hinton-Agaragarmedium gegeben. Der arzneistoffergänzte Agaragar wurde gemischt, in Petrischalen von 15 × 100 mm gegossen und vor dem Beimpfen festwerden und trocknen gelassen.

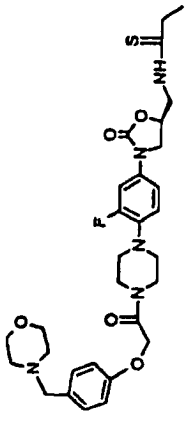
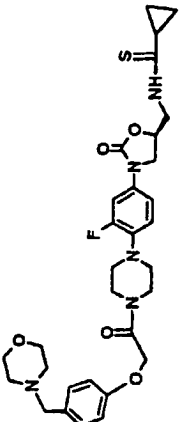
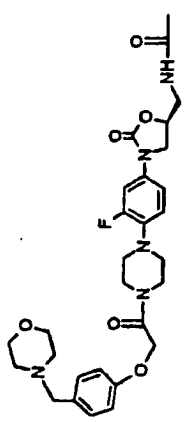
**[0247]** Ampullen von jedem der Testorganismen werden gefroren in der Dampfphase einer Flüssigstickstoffgefriervorrichtung gehalten. Testkulturen werden über Nacht bei 35°C auf dem für den Organismus geeigneten Medium gezüchtet. Kolonien werden mit einem sterilen Tupfer geerntet und Zellsuspensionen werden in Trypticase Soy Broth (TSB) so hergestellt, dass sie einer Trübung von 0,5 McFarland-Standard gleichkommen. Eine 1:20-Verdünnung jeder Suspension erfolgte in TSB. Die Platten, die den arzneistoffergänzten Agaragar enthalten, werden mit einem Tropfen von 0,001 ml der Zellsuspension unter Verwendung eines Steers Repliator beimpft, wobei etwa 10<sup>4</sup> bis 10<sup>5</sup> Zellen pro Fleck erhalten werden. Die Platten werden über Nacht bei 35°C inkubiert.

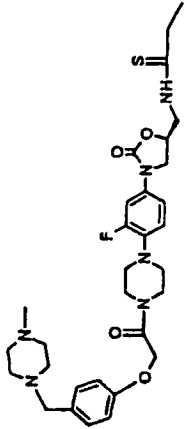
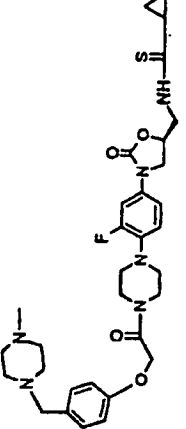
**[0248]** Nach der Inkubation wurde die minimale Hemmkonzentration (MIC µg/ml), die niedrigste Konzentration eines Arzneistoffs, die sichtbares Wachstum des Organismus hemmt, abgelesen und aufgezeichnet. Die Daten sind in Tabelle I angegeben.

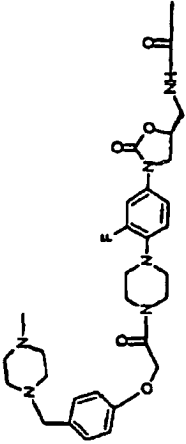
Tabelle I. MIC-Daten<sup>a</sup>

Ver- bin- dung Nr.	Struktur	SAUR <sup>b</sup> 9213	SAUR 31583	SEPI <sup>c</sup> 30593	EFAE <sup>d</sup> 9217	EFAE <sup>e</sup> 12712	SPNE <sup>f</sup> 9912	SPYO <sup>g</sup> 152	HINF <sup>h</sup> 30063	HINF 31810	MCAT 30607
2		2	4	1	1	1	0,125	0,125	16	8	2
8		32	>64	8	32	32	2	2	>64	>64	32
9		4	32	2	2	2	0,25	0,25	32	32	4

Ver- bin- dung Nr.	Struktur	SAUR <sup>b</sup> 9213	SAUR 31583	SEPI <sup>c</sup> 30593	EFAE <sup>d</sup> 9217	EFAE <sup>e</sup> 12712	SPNE <sup>f</sup> 9912	SPYO <sup>g</sup> 152	HINF <sup>h</sup> 30063	HINF 31810	MCAT <sup>i</sup> 30607
10		2	8	1	2	2	0,25	0,25	32	32	2
13		8	16	1	1	2	0,125	0,25	16	16	4
14		16	>64	8	8	8	0,5	0,5	64	32	32

Ver- bin- dung Nr.	Struktur	SAUR <sup>b</sup> 9213	SAUR 31583	SEPI <sup>c</sup> 30593	EFAE <sup>d</sup> 9217	EFAE <sup>e</sup> 12712	SPNE <sup>f</sup> 9912	SPYO <sup>g</sup> 152	HINF <sup>h</sup> 30063	HINF 31810	MCAT <sup>i</sup> 30607
17		8	32	2	1	2	0,25	0,5	64	32	4
18		4	16	1	1	2	0,25	0,25	64	32	2
19		16	>64	8	4	8	1	1	>64	64	64

Ver- bin- dung Nr.	Struktur	SAUR <sup>b</sup> 9213	SAUR 31583	SEPI <sup>c</sup> 30593	EFAE <sup>d</sup> 9217	EFAE <sup>e</sup> 12712	SPNE <sup>f</sup> 9912	SPYO <sup>g</sup> 152	HINF <sup>h</sup> 30063	HINF 31810	MCAT <sup>i</sup> 30607
22		8	32	2		2	0,125	0,25	32	16	2
23		16	>64	8		8	0,5	0,5	64	64	32

Verbindung Nr.	Struktur	SAUR <sup>b</sup> 9213	SAUR 31583	SEPI <sup>c</sup> 30593	EFAE <sup>d</sup> 9217	EFAE <sup>e</sup> 12712	SPNE <sup>f</sup> 9912	SPYO <sup>g</sup> 152	HINF <sup>h</sup> 30063	HINF 31810	MCAT <sup>i</sup> 30607
24		4	16	2		2	0,125	0,25	32	16	2

<sup>a</sup>Minimale Hemmkonzentration ( $\mu\text{g/ml}$ )

<sup>b</sup>*S. aureus*

<sup>c</sup>*S. epidermidis*

<sup>d</sup>*E. faecalis*

<sup>e</sup>*E. faecium*

<sup>f</sup>*S. pneumonia*

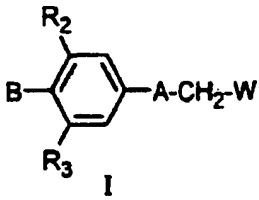
<sup>g</sup>*S. pyogenes*

<sup>h</sup>*H. influenzae*

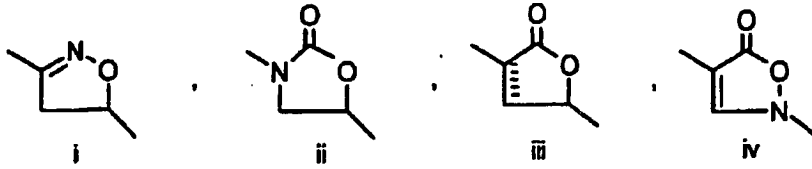
<sup>i</sup>*M. catarrhalis*

### Patentansprüche

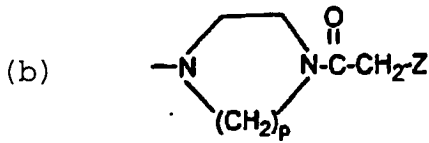
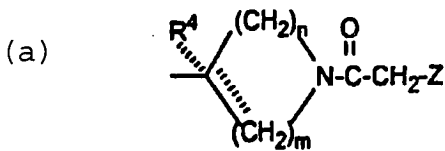
1. Verbindung der Formel I



oder pharmazeutisch akzeptable Salze derselben, worin:  
A für eine Struktur i, ii, iii oder iv steht;



B



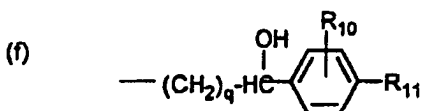
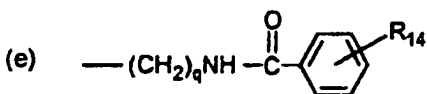
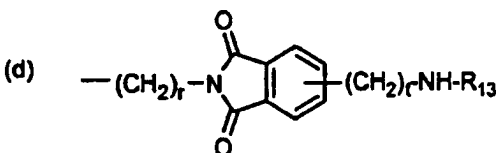
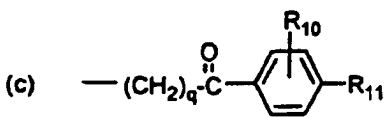
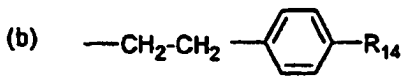
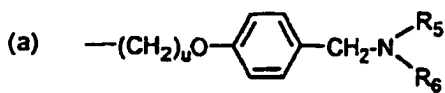
ist;

W für -N(H)C(X)-R<sub>1</sub>, Het oder -Y-HET, wobei Het oder -Y-HET optional mit =S oder =O substituiert ist, steht, mit der Maßgabe, dass, wenn A für die Struktur iv steht, W nicht -Y-HET oder Het ist;

X für O oder S steht;

Y für NH, O oder S steht;

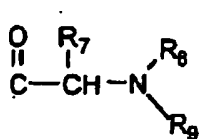
Z für



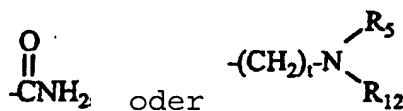
steht;

 $R_1$  für

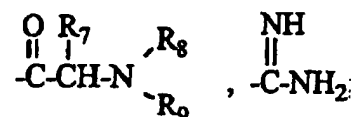
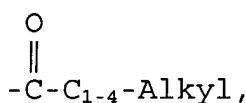
a) H,

b)  $\text{NH}_2$ ,c)  $\text{NH-C}_{1-4}$ -Alkyl,d)  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,e)  $\text{C}_{2-4}$ -Alkenyl,f)  $\text{O-C}_{1-4}$ -Alkyl,i)  $\text{S-C}_{1-4}$ -Alkyl oderj)  $(\text{CH}_2)_5\text{-C}_{3-6}$ -Cycloalkyl steht, wobei Alkyl oder Cycloalkyl bei jedem Vorkommen in  $R_1$  optional mit einem, zwei oder drei Halogenen (F oder Cl) substituiert ist;jedes  $R_2$  und  $R_3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen (F oder Cl), Methyl oder Ethyl steht; $R_4$  für H,  $\text{CH}_3$  oder F steht; $R_5$  für H oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl steht; $R_6$  für H,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl odersteht; oder  $R_5$  und  $R_6$  zusammen einen optional substituierten gesättigten Heterocyclus bilden; $R_7$  für H oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, das optional mit  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH-C(=NH)-NH}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{C(O)NH}_2$ , Phenyl, das optional mit  $-\text{OH}$  substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht; $R_8$  für H oder  $\text{CH}_3$  steht; $R_9$  für H,  $\text{CH}_3$ ,  $-\text{C(O)-CH(R}_7\text{)-NR}_8\text{R}_8$ ,**NH****||****C-NH<sub>2</sub>**

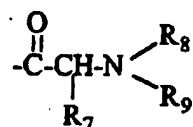
steht;

 $R_{10}$  oder  $R_{11}$  für Halogen,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O-C}_{1-4}$ -Alkyl,  $-\text{NH-S(O)}_w\text{-C}_{1-4}$ -Alkyl,

steht;

 $R_{12}$  für H,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,  $-\text{S(O)}_2\text{-C}_{1-4}$ -Alkyl,

steht;

oder  $R_5$  und  $R_{12}$  zusammen einen gesättigten Heterocyclus bilden; $R_{13}$  für H oder

steht;

 $R_{14}$  für  $-(\text{CH}_2)_l\text{NHR}_{13}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O-C}_{1-4}$ -Alkyl steht;

m für 0, 1, 2, 3, 4 steht;

n für 0, 1, 2, 3, 4 steht mit der Maßgabe, dass  $m + n$  2, 3, 4 oder 5 ist;

p 2, 3 ist;

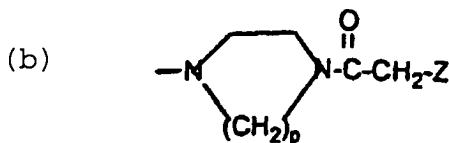
q 1, 2 ist;

r, s und t unabhängig voneinander 0, 1 sind;

u und w unabhängig voneinander 0, 1, 2 sind; und

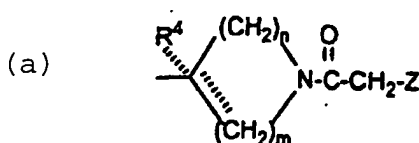
mit der Maßgabe, dass W nicht für Het oder -Y-HET steht, wenn Z a, b oder d ist, und ferner mit der Maßgabe, dass Z nicht b ist, wenn A die Formel iii ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin B



ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin B



ist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin Z (a) ist.

5. Verbindung nach Anspruch 4, worin R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> C<sub>1-4</sub>-Alkyl sind oder zusammen einen optional substituierten gesättigten Heterocyclus bilden.

6. Verbindung nach Anspruch 5, worin R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> ein optional substituiertes Morpholinyl und Piperazinyl bilden.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1-3, worin Z (c) ist.

8. Verbindung nach Anspruch 7, worin R<sub>11</sub> für -C(O)-NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>u</sub>-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>12</sub>, -CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-gesättigter-Heterocyclus, -CH<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -CH<sub>2</sub>-N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C(O)-CHR<sub>7</sub>-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> oder -NH-C(O)-CHR<sub>7</sub>-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> steht.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1-3, worin Z (c) ist.

10. Verbindung nach Anspruch 9, worin R<sub>11</sub> für -C(O)-NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>u</sub>-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>12</sub>, -CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-gesättigter-Heterocyclus, -CH<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -CH<sub>2</sub>-N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C(O)-CHR<sub>7</sub>-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> oder -NH-C(O)-CHR<sub>7</sub>-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> steht.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1-3, worin Z (b) ist und R<sub>14</sub> -O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -OH oder -NH-C(O)-CH(R<sub>7</sub>)-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ist.

12. Die Verbindung

N-[[[(5S)-3-{4-[4-({4-[(Diethylamino)methyl]phenoxy}acetyl)piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanthioamid,

N-[[[(5S)-3-{4-[4-({4-[(Diethylamino)methyl]phenoxy}acetyl)piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]cyclopropancarbothioamid,

N-[[[(5S)-3-{4-[4-({4-[(Diethylamino)methyl]phenoxy}acetyl)piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid,

N-[[[(5S)-3-{4-[4-({4-[(Dimethylamino)methyl]phenoxy}acetyl)piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]propanthioamid,

N-[[[(5S)-3-{4-[4-({4-[(Dimethylamino)methyl]phenoxy}acetyl)piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]cyclopropancarbothioamid,

N-[[[(5S)-3-{4-[4-({4-[(Dimethylamino)methyl]phenoxy}acetyl)piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid,

N-((5S)-3-[3-Fluor-4-(4-[4-(Morpholin-4-ylmethyl)phenoxy]acetyl)piperazin-1-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanthioamid,  
 N-((5S)-3-[3-Fluor-4-(4-[4-(Morpholin-4-ylmethyl)phenoxy]acetyl)piperazin-1-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropancarbothioamid,  
 N-((5S)-3-[3-Fluor-4-(4-[4-(Morpholin-4-ylmethyl)phenoxy]acetyl)piperazin-1-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid,  
 N-(((5S)-3-[3-Fluor-4-[4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)phenoxy]acetyl)piperazin-1-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanthioamid,  
 N-(((5S)-3-[3-Fluor-4-[4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)phenoxy]acetyl)piperazin-1-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropancarbothioamid,  
 N-(((5S)-3-[3-Fluor-4-[4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)phenoxy]acetyl)piperazin-1-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid,  
 N-(((5S)-3-[4-[4-(4-[4-((Dimethylamino)methyl)phenyl]-4-oxobutanoyl)-1-piperazinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanthioamid,  
 N-(((5S)-3-[4-[4-(4-[4-((Dimethylamino)methyl)phenyl]-4-oxobutanoyl)-1-piperazinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropancarbothioamid,  
 N-(((5S)-3-[4-[4-(4-[4-((Dimethylamino)methyl)phenyl]-4-oxobutanoyl)-1-piperazinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid,  
 N-(((5S)-3-[3-Fluor-4-(4-[4-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]-4-oxobutanoyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanthioamid,  
 N-(((5S)-3-[3-Fluor-4-(4-[4-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]-4-oxobutanoyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid,  
 N-(((5S)-3-[3-Fluor-4-(4-[4-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]-4-oxobutanoyl)-1-piperazinyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)cyclopropancarbothioamid,  
 N-(((5S)-3-[3-Fluor-4-[4-(4-[4-((methylamino)methyl)phenyl]-4-oxobutanoyl)piperazin-1-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid,  
 N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorophenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)-N<sup>1</sup>-methylglycinamid,  
 N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorophenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-trimethylglycinamid,  
 N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorophenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimethylglycinamid,  
 N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-[2-Fluor-4-((5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimethylglycinamid,  
 (S)-N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(2-Fluor-4-((5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)alaninamid,  
 (S)-N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorophenyl)piperazin-1-yl]-2-oxobutanoyl]benzyl)alaninamid,  
 N<sup>1</sup>-(4-[4-(4-[2-Fluor-4-((5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)glycinamid,  
 (S)-Alanyl-(S)-N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(2-fluor-4-((5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)alaninamid,  
 (S)-Alanyl-(S)-N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorophenyl)piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)alaninamid,  
 N-(4-[4-[4-(4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorophenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl]benzyl)acetamid,  
 N-(4-[4-[4-(2-Fluor-4-((5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl]benzyl)acetamid,  
 N-(((5S)-3-(3-Fluor-4-[4-[4-(4-(((methylsulfonyl)amino)methyl)phenyl]-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid,  
 N-(((5S)-3-(3-Fluor-4-[4-[4-(4-(((methylsulfonyl)amino)methyl)phenyl]-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanthioamid,  
 N-(((5S)-3-[4-(4-[4-[4-(Aminomethyl)phenyl]-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)propanthioamid,  
 N-(((5S)-3-[4-(4-[4-[4-(Aminomethyl)phenyl]-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid,  
 N<sup>1</sup>-(4-[4-[4-(4-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorophenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]benzyl)glycinamid,  
 2-[3-Methyl-3-(4-((5S)-2-oxo-5-[(propionylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)azetid-1-yl]-2-oxoethyl-4-(aminomethyl)benzamid,

N-[[[(5S)-3-(4-{1-[4-(4-Aminophenyl)-4-oxobutanoyl]-3-methylazetididin-3-yl})phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanamid,  
 N-[[[(5S)-3-[4-(1-{4-[4-(Glycylamino)phenyl]-4-oxobutanoyl}-3-methylazetididin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanamid,  
 N-[[[(5S)-3-(4-{1-[4-(4-Aminophenyl)-4-oxobutanoyl]-3-methylazetididin-3-yl}-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 N-1~-(4-{4-[3-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]-3-methylazetididin-1-yl]-4-oxobutanoyl}phenyl)glycinamid,  
 2-[3-(4-[[[(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl]-3-methylazetididin-1-yl]-2-oxoethyl-4-(aminomethyl)benzamid,  
 N-[[[(5S)-3-(3-Fluor-4-{4-[4-(4-methoxyphenyl)butanoyl]piperazin-1-yl})phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 N-[[[(5S)-3-(3-Fluor-4-{4-[4-(4-hydroxyphenyl)butanoyl]piperazin-1-yl})phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 2,2-Difluor-N-[[[(5S)-3-(3-fluor-4-{4-[4-(4-methoxyphenyl)butanoyl]piperazin-1-yl})phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]ethanthioamid,  
 N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(4-Bromphenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl}-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(4-Bromphenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl}-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]ethanthioamid,  
 N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(4-Cyanophenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl}-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 4-{4-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}benzamid,  
 4-{4-[4-(4-{(5S)-5-[(Ethanthiolylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}benzamid,  
 N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(4-Chlorphenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl}-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 N-[[[(5S)-3-(4-{4-[4-(4-Chlorphenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl}-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]ethanthioamid,  
 N-[[[(5S)-3-(3-Fluor-4-[4-(4-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl})phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]propanthioamid,  
 N-[[[(5S)-3-(3-Fluor-4-[4-(4-{4-methylsulfonyl)amino]phenyl)-4-oxobutanoyl]-1-piperazinyl})phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 N-(4-{4-[4-(2-Fluor-4-{(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl})phenyl]-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}phenyl)acetamid,  
 2-Amino-N-(4-{4-[4-{2-fluor-4-{(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl})phenyl]-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}phenyl)acetamid,  
 N-(4-{4-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}phenyl)-2-aminoacetamid,  
 N-(4-{4-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]-1-piperazinyl]-4-oxobutanoyl}phenyl)-(2S)-2-aminopropanamid,  
 N-1-(4-{4-[4-(4-{(5S)-5-[(Ethanthiolylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl}phenyl)-(S)-alaninamid,  
 N<sup>1</sup>-[4-(5-[4-[4-((5S)-5-[(2,2-Difluorethanthioly)amino]methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-5-oxopentanoyl)phenyl]glycinamid,  
 N<sup>1</sup>-(4-[5-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-5-oxopentanoyl}phenyl)glycinamid,  
 N-(4-{4-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]-1-piperazinyl]-4-oxobutyl}phenyl)-2-aminoacetamid,  
 2-Amino-N-(4-{4-[4-(2-fluor-4-{(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl})phenyl]-1-piperazinyl]-4-oxobutyl}phenyl)acetamid,  
 (S)-2-Amino-N-(4-{4-[4-(2-fluor-4-{(5S)-2-oxo-5-[(propanthiolylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl})phenyl]-1-piperazinyl]-4-oxobutyl}phenyl)propanamid,  
 N-(4-{4-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-4-oxobutyl}phenyl)-2-(dimethylamino)acetamid,  
 N-(4-{4-[4-(4-{(5S)-5-[(Ethanthiolylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-4-oxobutyl}phenyl)-2-(dimethylamino)acetamid,  
 N<sup>1</sup>-(3-[4-[4-(4-{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-1-hydroxy-4-oxobutyl}phenyl)glycinamid,

N<sup>1</sup>-[3-(4-[4-[4-((5S)-5-[[2,2-Difluorethanthioly]amino]methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl)-4-oxobutanoyl]phenyl]glycinamid,  
 N-[[5S)-3-(3-Fluor-4-[4-[4-(3-nitrophenyl)-4-oxobutanoyl]piperazin-1-yl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 N<sup>1</sup>-(3-[4-[4-[4-((5S)-5-(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-4-oxobutanoyl]phenyl]glycinamid,  
 N-[[5S)-3-(4-[4-[4-(2-Aminophenyl)-4-oxobutanoyl]piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 N-[[5S)-3-(4-[4-[4-(5-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)acetyl]piperazin-1-yl]-3-fluorphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid,  
 N<sup>1</sup>-(2-[2-[4-[4-((5S)-5-(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl]-2-oxoethyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]glycinamid oder  
 N<sup>1</sup>-(2-(3-[4-[4-(5S)-5-[[2,2-Difluorethanthioly]amino]methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorphenyl]piperazin-1-yl)-3-oxopropyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]glycinamid.

13. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung mikrobieller Infektionen bei Säugern.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei das Medikament als pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen, parenteralen, transdermalen oder topischen Verabreichung an den Säuger hergestellt wird und wobei die Verbindung in einem Dosierungsbereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag verabreicht wird.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen