



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 10 654 T2 2007.01.25**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 446 403 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 10 654.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB02/04796**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 770 098.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/035648**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.10.2002**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **01.05.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.08.2004**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **12.04.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.01.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 417/10 (2006.01)**

**A61K 31/433 (2006.01)**

**A61P 31/04 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**330589 P 25.10.2001 US**

(73) Patentinhaber:

**AstraZeneca AB, Södertälje, SE**

(74) Vertreter:

**derzeit kein Vertreter bestellt**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**GRAVESTOCK, Barry, Michael, Waltham, MA  
02451, US**

(54) Bezeichnung: **ARYL SUBSTITUIERTE OXAZOLIDINONE MIT ANTIBACTERIELLER ACTIVITÄT**

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 antibiotisch wirksame Verbindungen und insbesondere antibiotisch wirksame Verbindungen, die einen substituierten Oxazolidinonring enthalten. Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zu ihrer Herstellung, zur Verwendung bei ihrer Herstellung geeignete Zwischenprodukte, ihre Verwendung als Therapeutika und pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten.

**[0002]** In der Fachwelt der Mikrobiologie wird nach wie vor ernsthafte Besorgnis darüber geäußert, dass die Entwicklung von Antibiotika-Resistenz zu Stämmen führen könnte, gegen die gegenwärtig verfügbare antibakterielle Mittel unwirksam sind. Ganz allgemein können bakterielle Pathogene als Gram-positiv oder Gram-negativ eingestuft werden. Antibiotisch wirksame Verbindungen mit effektiver Wirkung sowohl gegen Grampositive als auch gegen Gram-negative Pathogene werden im Allgemeinen als Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum erachtet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden als wirksam gegen sowohl Grampositive als auch bestimmte Gram-negative Pathogene erachtet.

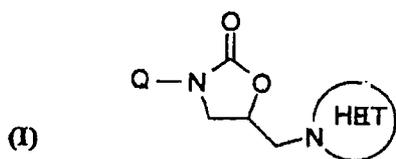
**[0003]** Gram-positive Pathogene, beispielsweise Staphylokokken, Enterokokken und Streptokokken, sind wegen der Entwicklung von resistenten Stämmen, die sowohl schwierig zu behandeln als auch nach Etablierung schwierig aus der Krankenhausumgebung auszumerzen sind, von besonderer Bedeutung. Beispiele für derartige Stämme sind Methicillin-resistenter Staphylokokkus (MRSA), Methicillin-resistente Coagulase-negative Staphylokokken (MRCNS), Penicillin-resistenter Streptococcus pneumoniae und mehrfach resistenter Enterococcus faecium.

**[0004]** Das klinisch wirksame Hauptantibiotikum zur Behandlung derartiger resistenter Gram-positiver Pathogene ist Vancomycin. Bei Vancomycin handelt es sich um ein Glycopeptid, das mit Nephrotoxizität und Ototoxizität in Zusammenhang steht. Von ganz besonderer Bedeutung ist ferner, dass auch antibakterielle Resistenz gegen Vancomycin und andere Glycopeptide auftritt. Diese Resistenz nimmt ständig zu und verringert mehr und mehr die Wirksamkeit dieser Mittel bei der Behandlung von Gram-positiven Pathogenen. Außerdem tritt nun auch zunehmende Resistenz gegenüber Mitteln wie  $\beta$ -Lactamen, Chinolonen und Makroliden auf, die zur Behandlung von Infektionen der oberen Atemwege, die auch durch bestimmte Gram-negative Stämme einschließlich *H. influenzae* und *M. catarrhalis* verursacht werden, verwendet werden.

**[0005]** Bestimmte antibakterielle Verbindungen mit einem Oxazolidinonring sind in der Technik beschrieben worden (beispielsweise Walter A. Gregory et al. in *J. Med. Chem.* 1990, 33, 2569–2578, und Chung-Ho Park et al. in *J. Med. Chem.* 1992, 35, 1156–1165). Derartige antibakterielle Oxazolidinonverbindungen mit einer 5-Acetamidomethyl-Seitenkette können für den Säugetierpeptidasemetabolismus anfällig sein. Des Weiteren kann sich Bakterienresistenz gegenüber bekannten antibakteriellen Mitteln entwickeln, beispielsweise durch (i) die Evolution von aktiven Bindungsstellen in den Bakterien, durch die ein zuvor aktives Pharmakophor weniger wirksam oder redundant gemacht wird, (ii) die Evolution von Mitteln zur chemischen Desaktivierung eines gegebenen Pharmakophors und/oder (iii) die Evolution und/oder Hochregulierung von Effluxmechanismen. Daher besteht nach wie vor Bedarf an der Auffindung neuer antibakterieller Mittel mit günstigem pharmakologischem Profil, insbesondere für Verbindungen mit neuen Pharmakophoren.

**[0006]** Im Zuge eigener Untersuchungen wurde eine neue Klasse von antibiotisch wirksamen Verbindungen mit einem aryl-substituierten Oxazolidinonring, worin der Arylring selbst weiter substituiert ist, entdeckt. Diese Verbindungen zeichnen sich durch wertvolle Wirkung gegen Gram-positive Pathogene einschließlich MRSA und MRCNS und insbesondere gegen verschiedene Stämme mit Resistenz gegen Vancomycin und gegen *E. faecium*-Stämme, die sowohl gegen Aminoglycoside als auch gegen klinisch angewandte  $\beta$ -Lactame resistent sind, aber auch gegen anspruchsvolle Gram-negative Stämme, wie *H. influenzae* und *M. catarrhalis*, *Mycoplasma* spp. und *Chlamydien*stämme aus.

**[0007]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon,



wobei:

HET ein N-gebundener 5-gliedriger vollständig oder teilweise ungesättigter heterocyclischer Ring ist, der ent-

weder (i) 1 bis 3 weitere Stickstoff-Heteroatome, oder (ii) ein weiteres Heteroatom, ausgewählt aus O und S, zusammen mit einem wahlfreien weiteren Stickstoff-Heteroatom, enthält; wobei der Ring gegebenenfalls an einem C-Atom, und zwar nicht an einem C-Atom neben dem Verknüpfungs-N-Atom, durch eine Oxo- oder Thioxo-Gruppe substituiert ist; und/oder wobei der Ring gegebenenfalls an irgendeinem zugänglichen C-Atom, und zwar nicht an einem C-Atom neben dem Verknüpfungs-N-Atom, durch einen Substituenten Rs substituiert ist, wobei:

Rs ausgewählt ist aus der Gruppe:

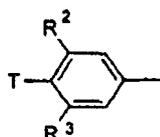
(Rsa): Halogen, (1-4C)Alkoxy, (2-4C)Alkenyloxy, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkynyl, (3-6C)Cycloalkyl, (3-6C)Cycloalkenyl, Amino, (1-4C)Alkylamino, Di-(1-4C)-alkylamino, (2-4C)Alkenylamino, (1-4C)Alkylcarbonylamino, (1-4C)Alkylthiocarbonylamino, (1-4C)Alkyl-OCO-NH-, (1-4C)-Alkyl-NH-CO-NH-, (1-4C)Alkyl-NH-CS-NH-, (1-4C)Alkyl-SO<sub>2</sub>-NH- oder (1-4C)Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 ist);

oder Rs ausgewählt ist aus der Gruppe:

(Rsb): (1-4C)Alkylrest, welcher gegebenenfalls durch einen Substituenten substituiert ist, der aus Hydroxy, (1-4C)Alkoxy, Amino, Cyano, Azido, (2-4C)Alkenyloxy, (1-4C)Alkylcarbonyl, (1-4C)-Alkoxycarbonyl, (1-4C)-Alkylamino, (2-4C)Alkenylamino, (1-4C)Alkyl-SO<sub>2</sub>-NH-, (1-4C)Alkylcarbonylamino, (1-4C)Alkylthiocarbonylamino, (1-4C)Alkyl-OCO-NH-, (1-4C)Alkyl-NH-CO-NH-, (1-4C)-Alkyl-NH-CS-NH-, (1-4C)Alkyl-SO<sub>2</sub>-NH-, (1-4C)Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 ist), (3-6C)Cycloalkyl, (3-6C)-Cycloalkenyl, oder einem N-verknüpften 5-gliedrigen Heteroarylring ausgewählt ist, wobei der Ring entweder (i) 1 bis 3 weitere Stickstoff-Heteroatome oder (ii) ein weiteres Heteroatom, das aus O und S ausgewählt ist, zusammen mit einem wahlfreien weiteren Stickstoff-Heteroatom enthält; wobei der Ring gegebenenfalls an einem Kohlenstoffatom durch eine Oxo- oder Thiooxogruppe substituiert ist; und/oder der Ring gegebenenfalls an einem Kohlenstoffatom durch 1 oder 2 (1-4C)Alkylreste und/oder an einem zugänglichen Stickstoffatom (mit der Maßgabe, dass der Ring nicht hierdurch quaternisiert wird) durch (1-4C)Alkyl substituiert ist;

und wobei bei jedem Vorkommen eines Rs-Substituenten, der eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Einheit in (Rsa) oder (Rsb) enthält, eine jede solche Einheit an einem zugänglichen Kohlenstoffatom durch einen oder mehrere Substituenten, welche aus F, Cl und Br unabhängig ausgewählt sind, und/oder durch eine Cyanogruppe gegebenenfalls weiter substituiert ist; und/oder wobei der Ring an einem zugänglichen Stickstoffatom (mit der Maßgabe, dass der Ring dadurch nicht quaternisiert wird) durch (1-4C)Alkyl gegebenenfalls substituiert ist; oder HET ein N-verknüpfter 6-gliedriger Dihydroheteroarylring ist, der insgesamt bis zu drei Stickstoff-Heteroatome enthält (einschließlich des Verbindungs-Heteroatoms), wobei der Ring an einem geeigneten C-Atom, und zwar nicht an einem C-Atom neben dem Verbindungs-N-Atom, durch Oxo oder Thioxo substituiert ist, und/oder wobei der Ring an einem zugänglichen C-Atom, und zwar nicht an einem C-Atom neben dem Verbindungs-N-Atom, durch ein oder zwei Substituenten Rs, wobei Rs die vorstehend definierte Bedeutung hat, und/oder an einem zugänglichen Stickstoffatom (mit der Maßgabe, dass der Ring dadurch nicht quaternisiert wird) durch (1-4C)Alkyl gegebenenfalls substituiert ist; und wobei bei jedem Vorkommen von Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkyl-HET-Substituenten, ein jeder gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, die unabhängig voneinander aus F, Cl und Br ausgewählt sind, und/oder durch eine Cyanogruppe substituiert ist;

Q für Q1 steht:

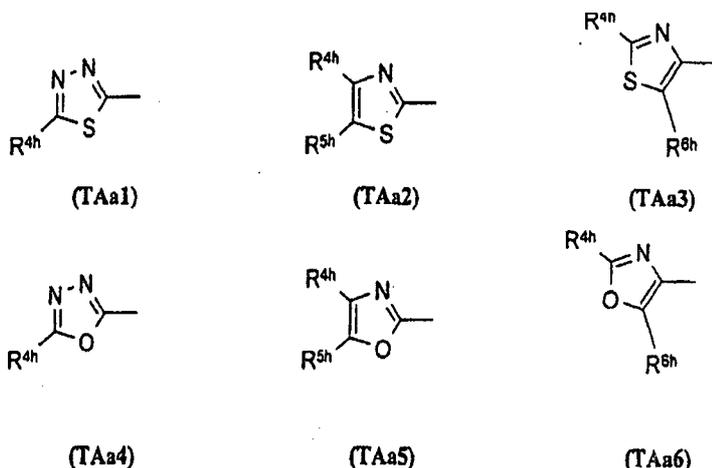


## Q1

wobei:

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig Wasserstoff oder Fluor sind;

T aus den folgenden Gruppen der Formel (TAa1) bis (TAa6) unten (wobei AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 und CY2 die nachstehend definierte Bedeutung haben) ausgewählt ist;



wobei:

$R^{6h}$  Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist, und  $R^{4h}$  und  $R^{5h}$  unabhängig aus Wasserstoff, Cyano, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, -CONRvRw, Hydroxy(1-4C)alkyl, NRvRw(1-4C)Alkyl, -NRcRv(1-4C)alkyl ausgewählt sind; wobei Rv Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist; Rw Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist;

wobei Rc aus den Gruppen (Rc1) bis (Rc5) ausgewählt ist:-

(Rc1) (1-6C)Alkyl {gegebenenfalls durch einen oder mehrere (1-4C)Alkanoylreste substituiert (einschließlich geminaler Disubstitution) und/oder gegebenenfalls durch Cyano, (1-4C)Alkoxy, Trifluormethyl, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, Phenyl (gegebenenfalls substituiert wie für AR1 nachstehend definiert), (1-4C)AlkylS(O)<sub>q</sub>- (q ist 0, 1 oder 2) monosubstituiert; oder an einem beliebigen Kohlenstoffatom außer am ersten der (1-6C)Alkylkette gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen (einschließlich geminaler Disubstitution) substituiert, welche jeweils unabhängig aus Hydroxy und Fluor ausgewählt sind, und/oder gegebenenfalls monosubstituiert durch Oxo, -NRvRw [wobei Rv Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist; Rw Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist], (1-6C)Alkanoylamino, (1-4C)-Alkoxy-carbonylamino, N-(1-4C)Alkyl-N-(1-6C)alkanoylamino, (1-4C)AlkylS(O)<sub>p</sub>NH- oder (1-4C)-AlkylS(O)<sub>p</sub>-((1-4C)Alkyl)N- (p ist 1 oder 2)};

(Rc2)  $R^{13}CO-$ ,  $R^{13}SO_2-$  oder  $R_{13}CS-$ ,

wobei  $R^{13}$  aus (Rc2a) bis (Rc2e) ausgewählt ist:

(Rc2a) AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1, CY2;

(Rc2b) Wasserstoff, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, -NRvRw [wobei Rv Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist; Rw Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist], Ethenyl, 2-(1-4C)Alkylethenyl, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-((1-4C)alkyl)ethenyl, 2-Nitroethenyl, 2-Nitro-2-((1-4C)alkyl)ethenyl, 2-((1-4C)Alkylaminocarbonyl)ethenyl, 2-((1-4C)Alkoxy-carbonyl)ethenyl, 2-(AR1)Ethenyl, 2-(AR2)Ethenyl, 2-(AR2a)Ethenyl;

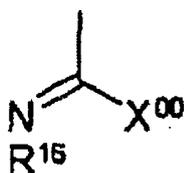
(Rc2c) (1-10C)Alkyl {gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppen (einschließlich geminaler Disubstitution), die jeweils unabhängig aus Hydroxy, (1-10C)Alkoxy, (1-4C)Alkoxy-(1-4C)alkoxy, (1-4C)Alkoxy-(1-4C)alkoxy-(1-4C)alkoxy, (1-4C)Alkanoyl, Carboxy, Phosphoryl [-OP(O)(OH)<sub>2</sub>] und Mono- und Di-(1-4C)alkoxy-Derivaten davon], Phosphiryl [-O-P(OH)<sub>2</sub>] und Mono- und Di-(1-4C)alkoxy-Derivaten davon] und Amino ausgewählt sind; und/oder gegebenenfalls substituiert durch eine Gruppe, die aus Phosphonat [Phosphono, -P(O)(OH)<sub>2</sub>] und Mono- und Di-(1-4C)alkoxy-Derivaten davon], Phosphinat [-P(OH)<sub>2</sub>] und Mono- und Di-(1-4C)alkoxy-Derivaten davon], Cyano, Halogen, Trifluormethyl, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, (1-4C)Alkoxy-(1-4C)alkoxy-carbonyl, (1-4C)Alkoxy-(1-4C)alkoxy-(1-4C)alkoxy-carbonyl, (1-4C)Alkylamino, Di((1-4C)alkyl)amino, (1-6C)Alkanoylamino, (1-4C)-Alkoxy-carbonylamino, N-(1-4C)Alkyl-N-(1-6C)alkanoylamino, (1-4C)Alkylaminocarbonyl, Di((1-4C)alkyl)aminocarbonyl, (1-4C)AlkylS(O)<sub>p</sub>NH-, (1-4C)AlkylS(O)<sub>p</sub>-((1-4C)alkyl)N-, Fluor(1-4C)alkylS(O)<sub>p</sub>NH-, Fluor(1-4C)-alkylS(O)<sub>p</sub>((1-4C)alkyl)N-, (1-4C)AlkylS(O)<sub>q</sub>- [wobei der (1-4C)Alkylrest von (1-4C)AlkylS(O)<sub>q</sub>- gegebenenfalls durch einen Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy, (1-4C)Alkoxy, (1-4C)Alkanoyl, Phosphoryl [-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>] und Mono- und Di-(1-4C)alkoxy-Derivaten davon], Phosphiryl [-O-P(OH)<sub>2</sub>] und Mono- und Di-(1-4C)alkoxy-Derivaten davon], Amino, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, (1-4C)Alkoxy-(1-4C)alkoxy-carbonyl, (1-4C)Alkoxy-(1-4C)-alkoxy-(1-4C)alkoxy-carbonyl, Carboxy, (1-4C)Alkylamino, Di((1-4C)alkyl)-amino, (1-6C)Alkanoylamino, (1-4C)-Alkoxy-carbonylamino, N-(1-4C)Alkyl-N-(1-6C)alkanoylamino, (1-4C)Alkylaminocarbonyl, Di((1-4C)alkyl)aminocarbonyl, (1-4C)AlkylS(O)<sub>p</sub>NH-, (1-4C)AlkylS(O)<sub>p</sub>-((1-4C)alkyl)N-, (1-4C)AlkylS(O)<sub>q</sub>-, AR1-S(O)<sub>q</sub>-, AR2-S(O)<sub>q</sub>-, AR3-S(O)<sub>q</sub>- und ebenfalls durch die AR2a-, AR2b-, AR3a- und AR3b-Versionen von AR2- und AR3-haltigen Gruppen substituiert ist], CY1, CY2, AR1, AR2, AR3, AR1-O-, AR2-O-, AR3-O-, AR1-S(O)<sub>q</sub>-, AR2-S(O)<sub>q</sub>-, AR3-S(O)<sub>q</sub>-, AR1-NH-, AR2-NH-, AR3-NH- (p ist 1 oder 2 und q ist 0, 1 oder 2) und ebenfalls den AR2a-, AR2b-, AR3a- und AR3b-Versionen von AR2- und AR3-haltigen Gruppen ausgewählt ist};

(Rc2d)  $R^{14}C(O)O(1-6C)Alkyl$ , wobei  $R^{14}$  AR1, AR2, (1-4C)-Alkylamino (wobei der (1-4C)Alkylrest gegebenenfalls durch (1-4C)Alkoxy-carbonyl oder durch Carboxy substituiert ist), Benzyloxy-(1-4C)alkyl oder (1-10C)-Alkyl

{gegebenenfalls substituiert wie für (Rc2c) definiert} ist;

(Rc2e) R<sup>15</sup>O-, wobei R<sup>15</sup> Benzyl, (1-6C)Alkyl {gegebenenfalls substituiert, wie für (Rc2c) definiert}, CY1, CY2 oder AR2b ist;

(Rc3) Wasserstoff, Cyano, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-((1-4C)alkyl)ethenyl, 2-((1-4C)Alkylaminocarbonyl)ethenyl, 2-((1-4C)Alkoxy-carbonyl)ethenyl, 2-Nitroethenyl, 2-Nitro-2((1-4C)alkyl)ethenyl, 2-(AR1)Ethenyl, 2-(AR2)Ethenyl ist oder die Formel (Rc3a) hat:



### (Rc3a)

wobei X<sup>00</sup> -OR<sup>17</sup>, -SR<sup>17</sup>, -NHR<sup>17</sup> und -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub> ist;

wobei R<sup>17</sup> Wasserstoff ist (wenn X<sup>00</sup> -NHR<sup>17</sup> und -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub> ist), und R<sup>17</sup> (1-4C)Alkyl, Phenyl oder AR2 ist (wenn X<sup>00</sup> -OR<sup>17</sup>, -SR<sup>17</sup> und -NHR<sup>17</sup> ist); und R<sup>16</sup> Cyano, Nitro, (1-4C)Alkylsulfonyl, (4-7C)-Cycloalkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, (1-4C)Alkanoyl und (1-4C)Alkoxy-carbonyl ist;

(Rc4) Trityl, AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b;

(Rc5) RdOC(Re)=CH(C=O)-, RfC(=O)C(=O)-, RgN=C(Rh)C(=O)- oder RiNHC(Rj)=CHC(=O)-, wobei Rd (1-6C)Alkyl ist; Re Wasserstoff oder (1-6C)Alkyl ist, oder Rd und Re zusammen eine (3-4C)Alkylkette bilden; Rf Wasserstoff, (1-6C)Alkyl, Hydroxy(1-6C)alkyl, (1-6C)-Alkoxy(1-6C)alkyl, -NRvRw [wobei Rv Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist; Rw Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist], (1-6C)Alkoxy, (1-6C)Alkoxy(1-6C)alkoxy, Hydroxy(2-6C)alkoxy, (1-4C)Alkylamino(2-6C)alkoxy, Di-(1-4C)alkylamino(2-6C)alkoxy ist; Rg (1-6C)Alkyl, Hydroxy oder (1-6C)Alkoxy ist; Rh Wasserstoff oder (1-6C)Alkyl ist; Ri Wasserstoff, (1-6C)Alkyl, AR1, AR2, AR2a, AR2b ist, und Rj Wasserstoff oder (1-6C)Alkyl ist;

wobei:

AR1 ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls substituiertes Naphthyl ist;

AR2 ein gegebenenfalls substituiertes 5- oder 6-gliedriger vollständig ungesättigter (d.h. mit dem maximalen Grad an Ungesättigtheit) monocyclischer Heteroarylring ist, der bis zu vier Heteroatome enthält, die unabhängig aus O, N und S ausgewählt sind (jedoch ohne irgendeine O-O-, O-S- oder S-S-Bindung), und die über ein Ring-Kohlenstoffatom oder Ring-Stickstoffatom gebunden sind, wenn der Ring dadurch nicht quaternisiert wird;

AR2a eine partiell hydrierte Version von AR2 ist (d.h. AR2-Systeme, die einen gewissen, aber nicht den vollständigen Grad an Ungesättigtheit beibehalten), die über ein Ring-Kohlenstoffatom gebunden ist oder über ein Ring-Stickstoffatom gebunden ist, wenn der Ring dadurch nicht quaternisiert wird;

AR2b eine vollständig hydrierte Version von AR2 ist (d.h. AR2-Systeme ohne Ungesättigtheit), die über ein Ring-Kohlenstoffatom gebunden ist oder über ein Ring-Stickstoffatom gebunden ist;

AR3 ein gegebenenfalls substituiertes 8-, 9- oder 10-gliedriger, vollständig ungesättigter (d.h. mit dem maximalen Grad an Ungesättigtheit) bicyclischer Heteroarylring ist, der bis zu vier Heteroatome enthält, die unabhängig aus O, N und S ausgewählt sind (jedoch ohne irgendeine O-O-, O-S- oder S-S-Bindung), und die in einem der Ringe, die das bicyclische System umfassen, über ein Ring-Kohlenstoffatom gebunden sind;

AR3a eine partiell hydrierte Version von AR3 ist (d.h. AR3-Systeme, die einen gewissen aber nicht den vollständigen Grad an Ungesättigtheit beibehalten), die in einem der Ringe, die das bicyclische System umfassen, über ein Ring-Kohlenstoffatom gebunden ist oder über ein Ring-Stickstoffatom gebunden ist, wenn der Ring dadurch nicht quaternisiert wird;

AR3b eine vollständig hydrierte Version von AR3 ist (d.h. AR3-Systeme, die keine Ungesättigtheit aufweisen), die in einem der Ringe, die das bicyclische System umfassen, über ein Ring-Kohlenstoffatom gebunden ist oder über ein Ring-Stickstoffatom gebunden ist;

AR4 ein gegebenenfalls substituiertes 13- oder 14-gliedriger, vollständig ungesättigter (d.h. mit dem maximalen Grad an Ungesättigtheit) tricyclischer Heteroarylring mit bis zu vier Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, N und S ausgewählt sind (jedoch ohne irgendeine O-O-, O-S- oder S-S-Bindung), und die in einem der Ringe, die das tricyclische System umfassen, über ein Ring-Kohlenstoffatom gebunden sind;

AR4a eine partiell hydrierte Version von AR4 ist (d.h. AR4-Systeme, die einen gewissen, aber nicht den vollständigen Grad an Ungesättigtheit beibehalten), die in einem der Ringe, die das tricyclische System umfassen, über ein Ring-Kohlenstoffatom gebunden ist oder über ein Ring-Stickstoffatom gebunden ist, wenn der Ring dadurch nicht quaternisiert wird;

CY1 ein gegebenenfalls substituiertes Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylring ist;

CY2 ein gegebenenfalls substituiertes Cyclopentenyl- oder Cyclohexenylring ist.

**[0008]** Gegenstand der Erfindung ist nach einer weiteren Ausführungsform eine Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Beschreibung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, wobei:

HET ein N-gebundener 5-gliedriger vollständig oder teilweise ungesättigter heterocyclischer Ring ist, der entweder (i) 1 bis 3 weitere Stickstoff-Heteroatome, oder (ii) ein weiteres Heteroatom, ausgewählt aus O und S, zusammen mit einem wahlfreien weiteren Stickstoff-Heteroatom, enthält; wobei der Ring gegebenenfalls an einem C-Atom, und zwar nicht an einem C-Atom neben dem Verknüpfungs-N-Atom, durch eine Oxo- oder Thioxo-Gruppe substituiert ist; und/oder wobei der Ring gegebenenfalls an irgendeinem zugänglichen C-Atom, und zwar nicht an einem C-Atom neben dem Verknüpfungs-N-Atom, durch einen aus (1-4C)Alkyl, (2-4C)Alkenyl, (3-6C)Cycloalkyl, Amino, (1-4C)Alkylamino, Di-(1-4C)alkylamino, (1-4C)Alkylthio, (1-4C)Alkoxy, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, Halogen, Cyano und Trifluormethyl ausgewählten Substituenten und/oder an einem zugänglichen Stickstoffatom (mit der Maßgabe, dass der Ring nicht hierdurch quaternisiert wird) durch (1-4C)Alkyl substituiert ist; oder HET ein N-verknüpfter 6-gliedriger Dihydroheteroarylring ist, der insgesamt bis zu drei Stickstoff-Heteroatome enthält (einschließlich des Verbindungs-Heteroatoms), wobei der Ring an einem geeigneten C-Atom, und zwar nicht an einem C-Atom neben dem Verbindungs-N-Atom, durch Oxo oder Thioxo substituiert ist, und/oder wobei der Ring an einem zugänglichen C-Atom, und zwar nicht an einem C-Atom neben dem Verbindungs-N-Atom, durch ein oder zwei aus (1-4C)Alkyl, (2-4C)Alkenyl, (3-6C)Cycloalkyl, Amino, (1-4C)Alkylamino, Di-(1-4C)alkylamino, (1-4C)Alkylthio, (1-4C)Alkoxy, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, Halogen, Cyano und Trifluormethyl ausgewählten Substituenten und/oder an einem zugänglichen Stickstoffatom (mit der Maßgabe, dass der Ring nicht hierdurch quaternisiert wird) durch (1-4C)Alkyl substituiert ist; und wobei bei jedem Vorkommen von Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkyl-HET-Substituenten, ein jeder gegebenenfalls mit einem oder mehreren F, Cl oder CN substituiert ist.

**[0009]** In der vorliegenden Beschreibung kann HET als N-gebundener 5-gliedriger Ring ein vollständig oder partiell ungesättigter heterocyclischer Ring sein, vorausgesetzt, dass ein bestimmter Grad an Ungesättigtheit im Ring vorliegt.

**[0010]** Spezielle Beispiele für N-gebundene 5-gliedrige Heteroarylringe mit 2 bis 4 unabhängig aus N, O und S ausgewählten Heteroatomen (ohne O-O-, O-S- oder S-S-Bindungen) sind vorzugsweise Ringe mit 2 bis 4 N-Atomen, insbesondere Pyrazol, Imidazol, 1,2,3-Triazol (vorzugsweise 1,2,3-Triazol-1-yl), 1,2,4-Triazol (vorzugsweise 1,2,4-Triazol-1-yl) und Tetrazol (vorzugsweise Tetrazol-2-yl).

**[0011]** Spezielle Beispiele für N-gebundene 6-gliedrige Dihydroheteroarylringe, die insgesamt bis zu drei Stickstoff-Heteroatome enthalten (einschließlich des Verbindungs-Heteroatoms), sind Dihydro-Versionen von Pyrimidin, Pyridazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin und Pyridin.

**[0012]** Es versteht sich, dass in dem Fall, dass ein Wert für  $-X^1$ - eine zweiatomige Verknüpfung ist und beispielsweise als  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  geschrieben wird, in der Definition in (TAac) der linke Teil (hier  $-\text{CH}_2-$ ) an die Gruppe der Formel (TAa1) bis (TAa6) gebunden ist und der rechte Teil (hier  $-\text{NH}-$ ) an  $-Y^1$ - gebunden ist. Ganz analog ist für den Fall, dass  $-Y^1$ - eine zweiatomige Verknüpfung ist und beispielsweise als  $-\text{CONH}-$  geschrieben wird, in der Definition in (TAac) der linke Teil von  $-Y^1$ - (hier  $-\text{CO}-$ ) an den rechten Teil von  $-X^1$ - gebunden und der rechte Teil von  $-Y^1$ - (hier  $-\text{NH}-$ ) an die AR2-, AR2a-, AR2b-, AR3-, AR3a- oder AR3b-Einheit gebunden.

**[0013]** In der vorliegenden Beschreibung schließt der Begriff „Alkyl“ geradkettige und verzweigte Strukturen ein. So schließt beispielsweise (1-6C)Alkyl Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl ein. Bei Bezugnahme auf einzelne Alkylgruppen wie „Propyl“ ist jedoch ausschließlich die geradkettige Version gemeint, und bei Bezugnahme auf einzelne verzweigt-kettige Alkylgruppen wie „Isopropyl“ ist ausschließlich die verzweigt-kettige Version gemeint. Eine analoge Konvention gilt für andere Reste, beispielsweise schließt Halogen(1-4C)alkyl 1-Bromethyl und 2-Bromethyl ein.

**[0014]** Es folgen besondere und geeignete Werte für bestimmte Substituenten und Gruppen, auf die in der vorliegenden Beschreibung Bezug genommen wird. Diese Werte können gegebenenfalls mit einer der vor- oder nachstehend angegebenen Definitionen und Ausführungsformen verwendet werden.

**[0015]** Beispiele für (1-4C)Alkyl und (1-5C)Alkyl sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl und t-Butyl; Beispiele für (1-6C)Alkyl sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, t-Butyl, Pentyl und Hexyl; Beispiele für (1-10C)Alkyl sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl und Nonyl; Beispiele für (1-4C)-Alkanoylamino-(1-4C)alkyl sind Formamidomethyl, Acetamidomethyl und Acetamidoethyl; Beispiele für Hydroxy(1-4C)alkyl und Hydroxy-(1-6C)alkyl sind Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl und 3-Hydroxypropyl; Beispiele für (1-4C)Alkoxy-carbonyl sind Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Propoxycarbonyl; Beispiele für

2-((1-4C)Alkoxy-carbonyl)ethenyl sind 2-(Methoxycarbonyl)ethenyl und 2-(Ethoxycarbonyl)ethenyl; Beispiele für 2-Cyano-2-((1-4C)alkyl)ethenyl sind 2-Cyano-2-methylethenyl und 2-Cyano-2-ethylethenyl; Beispiele für 2-Nitro-2-((1-4C)alkyl)ethenyl sind 2-Nitro-2-methylethenyl und 2-Nitro-2-ethylethenyl; Beispiele für 2-((1-4C)Alkylaminocarbonyl)ethenyl sind 2-(Methylaminocarbonyl)ethenyl und 2-(Ethylaminocarbonyl)ethenyl; Beispiele für (2-4C)Alkenyl sind Allyl und Vinyl; Beispiele für (2-4C)Alkynyl sind Ethinyl und 2-Propinyl; Beispiele für (1-4C)Alkanoyl sind Formyl, Acetyl und Propionyl; Beispiele für (1-4C)Alkoxy sind Methoxy, Ethoxy und Propoxy; Beispiele für (1-6C)Alkoxy und (1-10C)Alkoxy sind Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Pentoxy; Beispiele für (1-4C)-Alkylthio sind Methylthio und Ethylthio; Beispiele für (1-4C)Alkylamino sind Methylamino, Ethylamino und Propylamino; Beispiele für Di-((1-4C)alkyl)amino sind Dimethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, Diethylamino, N-Methyl-N-propylamino und Dipropylamino; Beispiele für Halogengruppen sind Fluor, Chlor und Brom; Beispiele für (1-4C)Alkylsulfonyl sind Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Beispiele für (1-4C)Alkoxy-(1-4C)alkoxy und (1-6C)Alkoxy-(1-6C)alkoxy sind Methoxymethoxy, 2-Methoxyethoxy, 2-Ethoxyethoxy und 3-Methoxypropoxy; Beispiele für (1-4C)Alkoxy-(1-4C)alkoxy-(1-4C)alkoxy sind 2-(Methoxymethoxy)ethoxy, 2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy; 3-(2-Methoxyethoxy)propoxy und 2-(2-Ethoxyethoxy)ethoxy; Beispiele für (1-4C)Alkyl-S(O)<sub>2</sub>-amino sind Methylsulfonylamino und Ethylsulfonylamino; Beispiele für (1-4C)Alkanoylamino und (1-6C)Alkanoylamino sind Formamido, Acetamido und Propionylamino; Beispiele für (1-4C)Alkoxy-carbonylamino sind Methoxycarbonylamino und Ethoxycarbonylamino; Beispiele für N-(1-4C)Alkyl-N-(1-6C)alkano-ylamino sind N-Methylacetamido, N-Ethylacetamido und N-Methylpropionamido; Beispiele für (1-4C)Alkylthio-carbonylamino sind MeS-C(=O)-N- und EtS-C(=O)-N-; Beispiele für (1-4C)Alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH-, worin p 1 oder 2 bedeutet, sind Methylsulfinylamino, Methylsulfonylamino, Ethylsulfinylamino und Ethylsulfonylamino; Beispiele für (1-4C)Alkyl-S(O)<sub>p</sub>-((1-4C)alkyl)N-, worin p 1 oder 2 bedeutet, sind Methylsulfinylmethylamino, Methylsulfonylmethylamino, 2-(Ethylsulfinyl)ethylamino und 2-(Ethylsulfonyl)ethylamino; Beispiele für Fluor(1-4C)alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH-, worin p 1 oder 2 bedeutet, sind Trifluormethylsulfinylamino und Trifluormethylsulfonylamino; Beispiele für Fluor-(1-4C)alkyl-S(O)<sub>p</sub>-((1-4C)alkyl)NH-, worin p 1 oder 2 bedeutet, sind Trifluormethylsulfinylmethylamino und Trifluormethylsulfonylmethylamino; Beispiele für (1-4C)Alkoxy(hydroxy)phosphoryl sind Methoxy(hydroxy)phosphoryl und Ethoxy(hydroxy)phosphoryl; Beispiele für Di-(1-4C)alkoxyphosphoryl sind Dimethoxyphosphoryl, Diethoxyphosphoryl und Ethoxy(methoxy)phosphoryl; Beispiele für (1-4C)Alkyl-S(O)<sub>q</sub>-, worin q 0, 1 oder 2 bedeutet, sind Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Beispiele für Phenyl-S(O)<sub>q</sub> und Naphthyl-S(O)<sub>q</sub>-, worin q 0, 1 oder 2 bedeutet, sind Phenylthio, Phenylsulfinyl und Phenylsulfonyl bzw. Naphthylthio, Naphthylsulfinyl und Naphthylsulfonyl; Beispiele für Benzyloxy-(1-4C)alkyl sind Benzyloxymethyl und Benzyloxyethyl; Beispiele für eine (3-4C)Alkylenkette sind Trimethylen oder Tetramethylen; Beispiele für (1-6C)Alkoxy-(1-6C)alkyl sind Methoxymethyl, Ethoxymethyl und 2-Methoxyethyl; Beispiele für Hydroxy-(2-6C)alkoxy sind 2-Hydroxyethoxy und 3-Hydroxypropoxy; Beispiele für (1-4C)Alkylamino-(2-6C)alkoxy sind 2-Methylaminoethoxy und 2-Ethylaminoethoxy; Beispiele für Di-(1-4C)alkylamino-(2-6C)alkoxy sind 2-Dimethylaminoethoxy und 2-Diethylaminoethoxy; Beispiele für Phenyl-(1-4C)alkyl sind Benzyl und Phenethyl; Beispiele für (1-4C)Alkylcarbamo-yl sind Methylcarbamo-yl und Ethylcarbamo-yl; Beispiele für Di-((1-4C)alkyl)carbamo-yl sind Di(methyl)carbamo-yl und Di(ethyl)carbamo-yl; Beispiele für Hydroxyimino-(1-4C)alkyl sind Hydroxyiminomethyl, 2-(Hydroxyimino)ethyl und 1-(Hydroxyimino)ethyl; Beispiele für (1-4C)Alkoxyimino(1-4C)alkyl sind Methoxyiminomethyl, Ethoxyiminomethyl, 1-(Methoxyimino)ethyl und 2-(Methoxyimino)ethyl; Beispiele für Halogen-(1-4C)alkyl sind Halogenmethyl, 1-Halogenethyl, 2-Halogenethyl und 3-Halogenpropyl; Beispiele für Nitro-(1-4C)alkyl sind Nitromethyl, 1-Nitroethyl, 2-Nitroethyl und 3-Nitropropyl; Beispiele für Amino-(1-4C)alkyl sind Aminomethyl, 1-Aminoethyl, 2-Aminoethyl und 3-Aminopropyl; Beispiele für Cyano-(1-4C)alkyl sind Cyanomethyl, 1-Cyanoethyl, 2-Cyanoethyl und 3-Cyanopropyl; Beispiele für (1-4C)Alkansulfonamido sind Methansulfonamido und Ethansulfonamido; Beispiele für (1-4C)Alkylaminosulfonyl sind Methylaminosulfonyl und Ethylaminosulfonyl; Beispiele für Di-(1-4C)alkylaminosulfonyl sind Dimethylaminosulfonyl, Diethylaminosulfonyl und N-Methyl-N-ethylaminosulfonyl; Beispiele für (1-4C)Alkansulfonyloxy sind Methylsulfonyloxy, Ethylsulfonyloxy und Propylsulfonyloxy; ein Beispiel für (1-4C)Alkanoyloxy ist Acetoxy; Beispiele für (1-4C)Alkylaminocarbonyl sind Methylaminocarbonyl und Ethylaminocarbonyl; Beispiele für Di-((1-4C)alkyl)aminocarbonyl sind Dimethylaminocarbonyl und Diethylaminocarbonyl; Beispiele für (3-6C)Cycloalkyl und (3-8C)Cycloalkyl sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl; Beispiele für (4-7C)-Cycloalkyl sind Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl; Beispiele für (3-6C)Cycloalkenyl sind Cyclopentenyl und Cyclohexenyl; Beispiele für Di(N-(1-4C)alkyl)aminomethylimino sind Dimethylaminomethylimino und Diethylaminomethylimino.

**[0016]** Besondere Werte für AR2 sind beispielsweise für diejenigen Gruppen AR2, die ein Heteroatom enthalten, Furan, Pyrrol und Thiophen; für diejenigen Gruppen AR2, die eins bis vier N-Atome enthalten, Pyrazol, Imidazol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, 1,2,3- & 1,2,4-Triazol und Tetrazol; für diejenigen Gruppen AR2, die ein N-Atom und ein O-Atom enthalten, Oxazol, Isoxazol und Oxazin; für diejenigen Gruppen AR2, die ein N-Atom und ein S-Atom enthalten, Thiazol und Isothiazol; für diejenigen Gruppen AR2, die zwei N-Atome und ein S-Atom enthalten, 1,2,4- und 1,3,4-Thiadiazol.

**[0017]** Beispiele für AR2a sind im Einzelnen Dihydropyrrol (insbesondere 2,5-Dihydropyrrol-4-yl) und Tetrahydropyridin (insbesondere 1,2,5,6-Tetrahydropyrid-4-yl).

**[0018]** Beispiele für AR2b sind im Einzelnen Tetrahydrofuran, Pyrrolidin, Morpholin (vorzugsweise Morpholino), Thiomorpholin (vorzugsweise Thiomorpholino), Piperazin (vorzugsweise Piperazino), Imidazolin und Piperidin, 1,3-Dioxolan-4-yl, 1,3-Dioxan-4-yl, 1,3-Dioxan-5-yl und 1,4-Dioxan-2-yl.

**[0019]** Werte für AR3 sind im Einzelnen beispielsweise bicyclische benzoanellierte Systeme mit einem 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylring mit einem Stickstoffatom und gegebenenfalls 1–3 weiteren, unter Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählten Heteroatomen. Beispiele für derartige Ringsysteme sind im Einzelnen beispielsweise Indol, Benzofuran, Benzothiophen, Benzimidazol, Benzothiazol, Benzisothiazol, Benzoxazol, Benzisoxazol, Chinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Phthalazin und Cinnolin.

**[0020]** Weitere Beispiele für AR3 sind im Einzelnen 5/5-, 5/6- und 6/6-bicyclische Ringsysteme mit Heteroatomen in beiden Ringen. Beispiele für derartige Ringsysteme sind im Einzelnen beispielsweise Purin und Naphthyridin.

**[0021]** Weitere Beispiele für AR3 sind im Einzelnen bicyclische Heteroarylringssysteme mit mindestens einem Brückenkopfstickstoff und gegebenenfalls weiteren 1–3, unter Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählten Heteroatomen. Beispiele für derartige Ringsysteme sind im Einzelnen beispielsweise 3H-Pyrrolo[1,2-a]pyrrol, Pyrrolo[2,1-b]thiazol, 1H-Imidazo[1,2-a]pyrrol, 1H-Imidazo[1,2-a]imidazol, 1H,3H-Pyrrolo[1,2-c]oxazol, 1H-Imidazo[1,5-a]pyrrol, Pyrrolo[1,2-b]isoxazol, Imidazo[5,1-b]thiazol, Imidazo[2,1-b]thiazol, Indolizin, Imidazo[1,2-a]pyridin, Imidazo[1,5-a]pyridin, Pyrazolo[1,5-a]pyridin, Pyrrolo[1,2-b]pyridazin, Pyrrolo[1,2-c]pyrimidin, Pyrrolo[1,2-a]pyrazin, Pyrrolo[1,2-a]pyrimidin, Pyrido[2,1-c]-s-triazol, s-Triazol[1,5-a]pyridin, Imidazo[1,2-c]pyrimidin, Imidazo[1,2-a]pyrazin, Imidazo[1,2-a]pyrimidin, Imidazo[1,5-a]pyrazin, Imidazo[1,5-a]pyrimidin, Imidazo[1,2-b]pyridazin, s-Triazolo[4,3-a]pyrimidin, Imidazo[5,1-b]oxazol und Imidazo[2,1-b]oxazol. Weitere Einzelbeispiele für derartige Ringsysteme sind beispielsweise [1H]-Pyrrolo[2,1-c]oxazin, [3H]-Oxazolo[3,4-a]pyridin, [6H]-Pyrrolo[2,1-c]oxazin und Pyrido[2,1-c][1,4]oxazin. Weitere Einzelbeispiele für 5/5-bicyclische Ringsysteme sind Imidazooxazol oder Imidazothiazol, insbesondere Imidazo[5,1-b]thiazol, Imidazo[2,1-b]thiazol, Imidazo[5,1-b]oxazol oder Imidazo[2,1-b]oxazol.

**[0022]** Beispiele für AR3a und AR3b sind im Einzelnen beispielsweise Indolin, 1,3,4,6,9,9a-Hexahydropyrido[2,1c][1,4]-8-oxazinyl, 1,2,3,5,8,8a-Hexahydroimidazo[1,5a]-7-pyridinyl, 1,5,8,8a-Tetrahydrooxazolo[3,4a]-7-pyridinyl, 1,5,6,7,8,8a-Hexahydrooxazolo[3,4a]-7-pyridinyl, (7aS)[3H,5H]-1,7a-Dihydropyrrolo[1,2c]-6-oxazolyl, (7aS)[5H]-1,2,3,7a-Tetrahydropyrrolo[1,2c]-6-imidazolyl, (7aR)[3H,5H]-1,7a-Dihydropyrrolo[1,2c]-6-oxazolyl, [3H,5H]-Pyrrolo[1,2-c]-6-oxazolyl, [5H]-2,3-Dihydropyrrolo[1,2-c]-6-imidazolyl, [3H,5H]-Pyrrolo[1,2-c]-6-thiazolyl, [3H,5H]-1,7a-Dihydropyrrolo[1,2-c]-6-thiazolyl, [5H]-Pyrrolo[1,2-c]-6-imidazolyl, [1H]-3,4,8,8a-Tetrahydropyrrolo[2,1-c]-7-oxazinyl, [3H]-1,5,8,8a-Tetrahydrooxazolo[3,4-a]-7-pyridyl, [3H]-5,8-Dihydrooxazolo[3,4-a]-7-pyridyl und 5,8-Dihydroimidazo[1,5-a]-7-pyridyl.

**[0023]** Werte für AR4 sind im Einzelnen beispielsweise Pyrrolo[a]chinolin, 2,3-Pyrroloisochinolin, Pyrrolo[a]isochinolin, 1H-Pyrrolo[1,2-a]benzimidazol, 9H-Imidazo[1,2-a]indol, 5H-Imidazo[2,1-a]isoindol, 1H-Imidazo[3,4-a]indol, Imidazo[1,2-a]chinolin, Imidazo[2,1-a]isochinolin, Imidazo[1,5-a]chinolin und Imidazo[5,1-a]isochinolin.

**[0024]** Die verwendete Nomenklatur findet sich beispielsweise in "Heterocyclic Compounds (Systems with bridgehead nitrogen)", W.L. Mosby (Interscience Publishers Inc., New York), 1961, Teil 1 und 2.

**[0025]** Wo fakultative Substituenten aufgeführt sind, handelt es sich bei einer derartigen Substitution vorzugsweise nicht um geminale Disubstitution, sofern nicht anders vermerkt. Sofern nicht an anderer Stelle vermerkt, eignen sich als fakultative Substituenten für eine spezielle Gruppe die hier für ähnliche Gruppen angegebenen fakultativen Substituenten.

**[0026]** Geeignete Substituenten an AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 und CY2 sind (an einem zugänglichen Kohlenstoffatom) bis zu drei, unabhängig aus (1-4C)Alkyl {gegebenenfalls substituiert durch unabhängig aus Hydroxy, Trifluormethyl, (1-4C)Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet) (wobei dieser letzte Substituent vorzugsweise nur an AR1 steht), (1-4C)Alkoxy, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, Cyano, Nitro, (1-4C)Alkanoylamino, -CONRvRw oder -NRvRw ausgewählte Substituenten (vorzugsweise einen Substituenten), Trifluormethyl, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Thiol, (1-4C)Alkoxy, (1-4C)Alkanoyloxy, Dimethylaminomethylenaminocarbonyl, Di(N-(1-4C)alkyl)aminomethylimino, Carboxy, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, (1-4C)Al-

kanoyl, (1-4C)Alkyl-SO<sub>2</sub>-amino, (2-4C)Alkenyl (gegebenenfalls substituiert durch Carboxy oder (1-4C)Alkoxy-carbonyl), (2-4C)Alkinyl, (1-4C)Alkanoylamino, Oxo (=O), Thioxo (=S), (1-4C)Alkanoylamino {wobei die (1-4C)Alkanoylgruppe gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist}, (1-4C)Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet) {wobei die (1-4C)Alkylgruppe gegebenenfalls durch eine oder mehrere, unabhängig aus Cyano, Hydroxy und (1-4C)Alkoxy ausgewählte Gruppen substituiert ist}, -CONRvRw oder -NRvRw [worin Rv für Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl steht und Rw für Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl steht] ausgewählte Substituenten.

**[0027]** Weitere geeignete Substituenten an AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 und CY2 (an einem zugänglichen Kohlenstoffatom) und auch an Alkylgruppen (sofern nicht anders vermerkt) sind bis zu drei, unabhängig aus Trifluormethoxy, Benzoylamino, Benzoyl, Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch bis zu drei, unabhängig aus Halogen, (1-4C)Alkoxy oder Cyano ausgewählte Substituenten} Furan, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyridin, Isoxazol, Oxazol, Isothiazol, Thiazol, Thiophen, Hydroxyimino-(1-4C)alkyl, (1-4C)Alkoxyimino-(1-4C)alkyl, Halogen-(1-4C)alkyl, (1-4C)Alkansulfonamido, -SO<sub>2</sub>NRvRw [worin Rv für Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl steht und Rw für Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl steht] ausgewählte Substituenten.

**[0028]** Bevorzugte fakultative Substituenten an Ar2b als 1,3-Dioxolan-4-yl, 1,3-Dioxan-4-yl, 1,3-Dioxan-5-yl und 1,4-Dioxan-2-yl sind Mono- oder Disubstitution durch unabhängig aus (1-4C)Alkyl (einschließlich geminaler Disubstitution), (1-4C)Alkoxy, (1-4C)Alkylthio, Acetamido, (1-4C)Alkanoyl, Cyano, Trifluormethyl und Phenyl ausgewählte Substituenten.

**[0029]** Bevorzugte fakultative Substituenten an CY1 und CY2 sind Mono- oder Disubstitution durch unabhängig aus (1-4C)Alkyl (einschließlich geminaler Disubstitution), Hydroxy, (1-4C)Alkoxy, (1-4C)Alkylthio, Acetamido, (1-4C)Alkanoyl, Cyano und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten.

**[0030]** Geeignete Substituenten an AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4 und AR4a sind (an einem zugänglichen Stickstoffatom, bei dem eine derartige Substitution nicht zu Quaternisierung führt) (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkanoyl {wobei die (1-4C)Alkyl- und (1-4C)Alkanoylgruppen gegebenenfalls durch unabhängig aus Cyano, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, (1-4C)Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet), (1-4C)Alkoxy, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, (1-4C)Alkanoylamino, -CONRvRw oder -NRvRw [worin Rv für Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl steht und Rw für Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl steht] ausgewählte Substituenten (vorzugsweise einen Substituenten substituiert sind)}, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkinyl, (1-4C)Alkoxy-carbonyl oder Oxo (zur Bildung eines N-Oxids).

**[0031]** Geeignete pharmazeutisch annehmbare Salze sind u.a. Säureadditionssalze, wie Methansulfonat, Fumarat, Hydrochlorid, Citrat, Maleat, Tartrat und (weniger bevorzugt) Hydrobromid. Geeignet sind auch mit Phosphorsäure und Schwefelsäure gebildete Salze. In einer anderen Ausgestaltung eignen sich als Salze Basensalze, wie ein Alkalimetallsalz, beispielsweise Natrium, ein Erdalkalimetallsalz, beispielsweise Calcium oder Magnesium, ein Salz eines organischenamins, beispielsweise Triethylamin, Morpholin, N-Methylpiperidin, N-Ethylpiperidin, Procain, Dibenzylamin, N,N-Dibenzylethylamin, Tris(2-hydroxyethyl)amin, N-Methyl-d-glucamin und Aminosäuren, wie Lysin. Je nach der Zahl geladener Funktionen und der Wertigkeit der Kationen oder Anionen kann mehr als ein Kation oder Anion vorliegen. Ein bevorzugtes pharmazeutisch annehmbares Salz ist das Natriumsalz.

**[0032]** Zur Erleichterung der Isolierung des Salzes bei der Herstellung können jedoch Salze, die in dem gewählten Lösungsmittel weniger gut löslich sind, bevorzugt sein, ob sie nun pharmazeutisch annehmbar sind oder nicht.

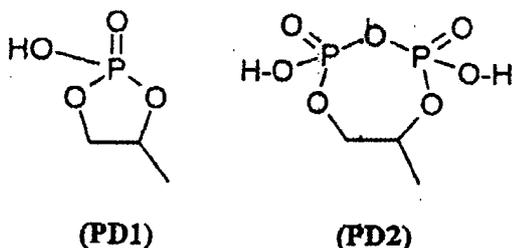
**[0033]** Bei einem in vivo hydrolysierbaren Ester einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon mit einer Carboxyl- oder Hydroxylgruppe handelt es sich beispielsweise um einen pharmazeutisch annehmbaren Ester, der im Körper von Menschen oder Tieren unter Bildung der zugrundeliegenden Säure bzw. des zugrundeliegenden Alkohols hydrolysiert wird.

**[0034]** Geeignete pharmazeutisch annehmbare Ester für Carboxy sind beispielsweise (1-6C)Alkoxy-methylester, z.B. Methoxymethyl, (1-6C)Alkanoyloxymethylester, z.B. Pivaloyloxymethyl, Phthalidylester, (3-8C)Cycloalkoxy-carbonyloxy-(1-6C)alkylester, z.B. 1-Cyclohexylcarbonyloxyethyl, 1,3-Dioxolan-2-onylmethylester, z.B. 5-Methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl, sowie (1-6C)Alkoxy-carbonyloxyethylester, z.B. 1-Methoxy-carbonyloxyethyl, die an jeder beliebigen Carboxylgruppe in den erfindungsgemäßen Verbindungen gebildet werden können.

**[0035]** In vivo hydrolysierbare Ester einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon mit einer oder mehreren Hydroxylgruppen sind u.a. anorganische Ester, wie Phosphatester

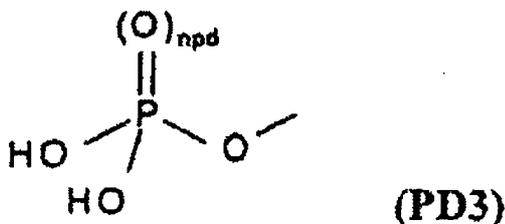
(einschließlich cyclischer Phosphorsäureamidester) und  $\alpha$ -Acyloxyalkylether und verwandte Verbindungen, die in Folge der in-vivo-Hydrolyse des Esters unter Bildung der zugrundeliegenden Hydroxylgruppe (N) abgebaut werden. Beispiele für  $\alpha$ -Acyloxyalkylether sind Acetoxymethoxy und 2,2-Dimethylpropionyloxymethoxy. Als Auswahl von Gruppen für Hydroxy, die in vivo hydrolysierbare Ester bilden, seien (1-10C)Alkanoyl, Benzoyl, Phenylacetyl und substituiertes Benzoyl und Phenylacetyl, (1-10C)Alkoxy-carbonyl (zur Bildung von Alkylcarbonatestern), Di-(1-4C)alkylcarbamoyl und N-(Di-(1-4C)alkylaminoethyl)-N-(1-4C)alkylcarbamoyl (zur Bildung von Carbamaten), Di-(1-4C)alkylaminoacetyl und Carboxyacetyl genannt. Beispiele für Ringsubstituenten an Phenylacetyl und Benzoyl sind Chlormethyl oder Aminomethyl, (1-4C)Alkylaminomethyl und Di-((1-4C)alkyl)aminomethyl sowie von einem Ringstickstoffatom aus über eine Methylenverknüpfungsgruppe an die 3- oder 4-Position des Benzoylrings gebundenes Morpholino oder Piperazino.

**[0036]** Bestimmte geeignete in vivo hydrolysierbare Ester einer Verbindung der Formel (I) werden innerhalb der in der vorliegenden Beschreibung aufgeführten Definitionen beschrieben, beispielsweise Ester, die durch die Definition (Rc2d) beschrieben werden, und einige Gruppen in (Rc2c). Geeignete in vivo hydrolysierbare Ester einer Verbindung der Formel (I) werden folgendermaßen beschrieben. So kann man beispielsweise ein 1,2-Diol zu einem cyclischen Ester der Formel (PD1) oder einem Pyrophosphat der Formel (PD2) cyclisieren:



**[0037]** Besonders interessant sind derartige cyclisierte Prodrugs, wenn das 1,2-Diol sich an einer (1-4C)Alkylkette befindet, die an eine Carbonylgruppe in einem Substituenten der Formel Rc eines Stickstoffatoms in (TC4) gebunden ist. Ester von Verbindungen der Formel (I), in denen die HO-Funktion(en) in (PD1) und (PD2) durch (1-4C)Alkyl, Phenyl oder Benzyl geschützt sind, stellen wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung derartiger Prodrugs dar.

**[0038]** Weitere in vivo hydrolysierbare Ester sind Phosphorsäureamidester sowie Verbindungen der Formel (I), in denen jede freie Hydroxylgruppe unabhängig voneinander einen Phosphorylester ( $\text{npd} = 1$ ) oder Phosphirylester ( $\text{npd} = 0$ ) der Formel (PD3) bildet, wobei  $\text{npd}$  für jede Oxogruppe unabhängig 0 oder 1 ist:



**[0039]** Zur Ausräumung jeglicher Zweifel sei angemerkt, dass es sich bei Phosphono um  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ , bei (1-4C)Alkoxy(hydroxy)phosphoryl um ein Mono-(1-4C)alkoxyderivat von  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$  und bei Di-(1-4C)alkoxyphosphoryl um ein Di-(1-4C)alkoxyderivat von  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$  handelt.

**[0040]** Wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung derartiger Ester sind u.a. Verbindungen mit einer oder mehreren Gruppe(n) der Formel (PD3), worin eine oder beide der -OH-Gruppen (PD3) unabhängig voneinander durch (1-4C)Alkyl (wobei derartige Verbindungen auch an sich interessante Verbindungen sind), Phenyl oder Phenyl-(1-4C)alkyl (wobei derartige Phenylgruppen gegebenenfalls durch eine oder zwei, unabhängig voneinander unter (1-4C)Alkyl, Nitro, Halogen und (1-4C)Alkoxy ausgewählte Gruppen substituiert sind) geschützt ist bzw. sind.

**[0041]** So können Prodrugs mit Gruppen wie (PD1), (PD2) und (PD3) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) mit einer oder mehreren geeigneten Hydroxylgruppen mit einem geeignet geschützten Phosphorylierungsmittel (beispielsweise mit einer Chlor- oder Dialkylamino-Abgangsgruppe) und anschließende Oxidation (falls notwendig) und Entschützung hergestellt werden. Prodrugs mit einer Gruppe wie (PS1) können durch analoge Chemie erhalten werden.

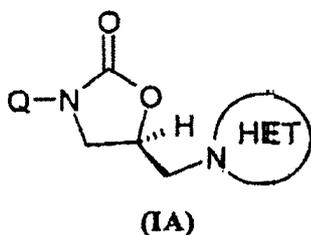
**[0042]** Wenn eine Verbindung der Formel (I) eine Reihe freier Hydroxylgruppen enthält, können die nicht in

eine Prodrug-Funktionalität umgewandelten Gruppen geschützt werden (beispielsweise mit einer t-Butyldimethylsilylgruppe) und später entschützt werden. Außerdem kann man sich zur selektiven Phosphorylierung oder Dephosphorylierung von Alkoholfunktionalitäten enzymatischer Verfahren bedienen.

**[0043]** Weitere interessante in vivo hydrolysierbare Ester sind beispielsweise diejenigen, in denen Rc beispielsweise durch  $R^{14}C(O)O-(1-6C)Alkyl-CO-$  (worin  $R^{14}$  beispielsweise für Benzyloxy-(1-4C)alkyl oder Phenyl steht) definiert ist. Geeignete Substituenten an einer Phenylgruppe in derartigen Estern sind beispielsweise 4-(1-4C)-Piperazino-(1-4C)alkyl, Piperazino-(1-4C)alkyl und Morpholino-(1-4C)alkyl.

**[0044]** Wo pharmazeutisch annehmbare Salze eines in vivo hydrolysierbaren Esters gebildet werden können, kann dies nach herkömmlichen Methoden bewerkstelligt werden. So kann man beispielsweise Verbindungen mit einer Gruppe der Formel (PD1), (PD2) und/oder (PD3) (teilweise oder vollständig) ionisieren, um Salze mit einer entsprechenden Zahl von Gegenionen zu bilden. Wenn beispielsweise ein in vivo hydrolysierbares Ester-Prodrug einer Verbindung der Formel (I) zwei (PD3)-Gruppen enthält, liegen im Gesamtmolekül vier HO-P-Funktionalitäten vor, die jeweils ein entsprechendes Salz bilden können (d.h. das Gesamtmolekül kann beispielsweise ein Mono-, Di-, Tri- oder Tetranatriumsalz bilden).

**[0045]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen in der C-5-Position des Isoxazolinrings ein chirales Zentrum auf. Das pharmazeutisch wirksame Enantiomer hat die Formel (IA):



**[0046]** Die vorliegende Erfindung schließt das reine Enantiomer gemäß obiger Darstellung oder Gemische der 5R- und 5S-Enantiomere, beispielsweise ein racemisches Gemisch, ein. Bei Verwendung eines Enantiomergemischs ist (je nach dem Verhältnis der Enantiomere) eine größere Menge erforderlich, um die gleiche Wirkung wie mit dem gleichen Gewicht des pharmazeutisch wirksamen Enantiomers zu erzielen. Beispielsweise ist das oben dargestellte Enantiomer das 5(R)-Enantiomer, wenn HET 1,2,3- oder 1,2,4- triazol oder Tetrazol ist.

**[0047]** Des Weiteren können einige Verbindungen der Formel (I) andere chirale Zentren aufweisen. Es versteht sich, dass die Erfindung alle derartigen optischen Isomere und Diastereoisomere sowie racemische Gemische mit antibakterieller Wirkung einschließt. Im Stand der Technik ist gut bekannt, wie man optisch aktive Formen herstellt (beispielsweise durch Trennung der racemischen Form durch Umkristallisationstechniken, durch chirale Synthese, durch enzymatische Trennung, durch Biotransformation oder durch chromatographische Trennung) und wie man die antibakterielle Wirkung gemäß nachstehender Beschreibung bestimmt.

**[0048]** Des Weiteren können einige Verbindungen der Formel (I) als cis- und trans-Isomere existieren. Es versteht sich, dass die Erfindung alle derartigen Isomere und Gemische davon mit antibakterieller Wirkung einschließt.

**[0049]** Die Erfindung betrifft alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) mit antibakterieller Wirkung.

**[0050]** Es versteht sich auch, dass bestimmte Verbindungen der Formel (I) in solvatisierten sowie unsolvatisierten Formen, wie beispielsweise hydratisierten Formen, vorliegen können. Es versteht sich, dass die Erfindung alle derartigen solvatisierten Formen mit antibakterieller Wirkung einschließt.

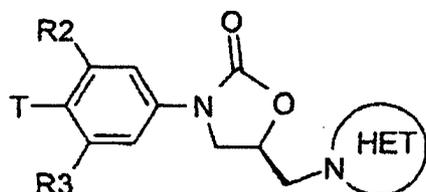
**[0051]** Es versteht sich auch, dass bestimmte Verbindungen der Formel (I) Polymorphismus aufweisen können und dass die Erfindung alle derartigen Formen mit antibakterieller Wirkung einschließt.

**[0052]** Wie oben angegeben, wurde bei eigenen Untersuchungen eine Reihe von Verbindungen gefunden, die sich durch gute Wirkung gegen eine breite Palette Gram-positiver Pathogene einschließlich Organismen, die bekanntlich gegenüber den am häufigsten verwendeten Antibiotika resistent sind, und gleichzeitige Wirkung gegen anspruchsvolle Gram-negative Pathogene, wie *H. influenzae* und *M. catarrhalis*, auszeichnen. Sie besitzen gute physikalische und/oder pharmakokinetische Eigenschaften im Allgemeinen und günstige toxiko-

logische Eigenschaften.

**[0053]** Zu den besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen gehört eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin die Substituenten Q, HET, T und andere oben aufgeführte Substituenten oben aufgeführte Werte oder einen der folgenden Werte (die gegebenenfalls mit einer der vor- oder nachstehend angegebenen Definitionen und Ausführungsformen verwendet werden können) haben:

Gegenstand der Erfindung sind nach einer Ausführungsform Verbindungen der Formel (IB) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon,



**(IB)**

wobei HET 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol oder Tetrazol ist oder HET eine Dihydro-Version von Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin und Pyridin ist; R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig Wasserstoff oder Fluor sind; und T aus (TAa1 bis TAa6) ausgewählt ist.

**[0054]** Gegenstand der Erfindung ist nach einer anderen Ausführungsform eine Verbindung der Formel (IB) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, wobei HET 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol oder Tetrazol ist; R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig Wasserstoff oder Fluor sind; und T aus (TAa1 & 2) ausgewählt ist.

**[0055]** Gegenstand der Erfindung ist nach einer anderen Ausführungsform eine Verbindung der Formel (IB) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, wobei HET 1,2,3-Triazol-1-yl, 1,2,4-Triazol-1-yl oder Tetrazol-2-yl ist; R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig Wasserstoff oder Fluor sind; und T aus (TAa1 & 2) ausgewählt ist.

**[0056]** Gegenstand der Erfindung ist nach einer anderen Ausführungsform eine Verbindung der Formel (IB) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, wobei Rs aus Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlormethyl, Brommethyl, Cyanomethyl, Cyano, Amino, Azido, Alkylthioalkyl, wie Methylthiomethyl, und 2-Propinyl ausgewählt ist.

**[0057]** In allen der obigen Ausgestaltungen und bevorzugten Verbindungen der Formel (IB) sind gegebenenfalls in vivo hydrolysierbare Ester bevorzugt, insbesondere Phosphorylester (wie durch Formel (PD3) mit npd = 1 definiert).

**[0058]** Besondere erfindungsgemäße Verbindungen sind u.a. die folgenden Beispiele, insbesondere die Beispiele Nr. 1 und Nr. 3, und die einzelnen (5R)-Isomere davon.

#### Verfahrensteil:

**[0059]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach einer weiteren Ausgestaltung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo hydrolysierbaren Esters davon. Es versteht sich, dass bei bestimmten der folgenden Verfahren bestimmte Substituenten geschützt werden müssen, damit sie keine unerwünschte Reaktion eingehen. Für den Chemiker ist leicht ersichtlich, wann ein derartiger Schutz erforderlich ist und wie derartige Schutzgruppen eingebracht und später wieder abgespalten werden können.

**[0060]** Bezüglich Beispielen für Schutzgruppen sei auf einen der vielen allgemeinen Texte zu diesem Thema verwiesen, beispielsweise "Protective Groups in Organic Synthesis" von Theodora Green (Verlag John Wiley & Sons).

**[0061]** Schutzgruppen können nach einem beliebigen zweckmäßigen Verfahren abgespalten werden, das sich gemäß Literaturangaben oder den Kenntnissen des Chemikers zur Abspaltung der betreffenden Schutz-

gruppe eignet, wobei derartige Verfahren so gewählt werden, dass die Abspaltung der Schutzgruppe unter minimaler Störung von an anderer Stelle im Molekül vorhandenen Gruppen erfolgt.

**[0062]** Wenn Reaktanten also beispielsweise Gruppen wie Amino, Carboxy oder Hydroxy enthalten, kann es wünschenswert sein, die Gruppe bei einer der hier erwähnten Umsetzungen zu schützen.

**[0063]** Als Schutzgruppe für eine Amino- oder Alkylaminogruppe eignet sich beispielsweise eine Acylgruppe, beispielsweise eine Alkanoylgruppe, wie Acetyl, eine Alkoxy-carbonylgruppe, beispielsweise eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder t-Butoxycarbonylgruppe, eine Arylmethoxycarbonylgruppe, beispielsweise Benzoyloxycarbonyl, oder eine Aroylgruppe, beispielsweise Benzoyl. Die Entschützungsbedingungen für die obigen Schutzgruppen variieren natürlich mit der Wahl der Schutzgruppe. So kann man beispielsweise eine Acylgruppe, wie eine Alkanoyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder eine Aroylgruppe, beispielsweise durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydroxid, abspalten. Alternativ dazu kann man eine Acylgruppe, wie eine t-Butoxycarbonylgruppe, beispielsweise durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure oder Trifluoressigsäure, und eine Arylmethoxycarbonylgruppe, wie eine Benzoyloxycarbonylgruppe, durch Hydrierung an einem Katalysator, wie Palladium auf Kohle, oder durch Behandlung mit einer Lewis-Säure, beispielsweise Bortris(trifluoracetat), abspalten. Eine geeignete alternative Schutzgruppe für eine primäre Aminogruppe ist beispielsweise eine Phthaloylgruppe, die durch Behandlung mit einem Alkylamin, beispielsweise Dimethylaminopropylamin, oder mit Hydrazin abgespalten werden kann.

**[0064]** Eine geeignete Schutzgruppe für eine Hydroxylgruppe ist beispielsweise eine Acylgruppe, beispielsweise eine Alkanoylgruppe, wie Acetyl, eine Aroylgruppe, beispielsweise Benzoyl, oder eine Arylmethylgruppe, beispielsweise Benzyl. Die Entschützungsbedingungen für die obigen Schutzgruppen variieren natürlich mit der Wahl der Schutzgruppe. So kann man beispielsweise eine Acylgruppe, wie eine Alkanoyl- oder eine Aroylgruppe, beispielsweise durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydroxid, abspalten. Alternativ dazu kann man eine Arylmethylgruppe, wie eine Benzylgruppe, beispielsweise durch Hydrierung an einem Katalysator, wie Palladium auf Kohle, abspalten.

**[0065]** Eine geeignete Schutzgruppe für eine Carboxygruppe ist beispielsweise eine veresternde Gruppe, beispielsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe, die beispielsweise durch Hydrolyse mit einer Base, wie Natriumhydroxid, abgespalten werden kann, oder beispielsweise eine t-Butylgruppe, die beispielsweise durch Behandlung mit einer Säure, beispielsweise einer organischen Säure, wie Trifluoressigsäure, abgespalten werden kann, oder beispielsweise eine Benzylgruppe, die beispielsweise durch Hydrierung mit einem Katalysator, wie Palladium auf Kohle, abgespalten werden kann.

**[0066]** Als Schutzgruppe kommen auch Harze in Betracht.

**[0067]** Die Schutzgruppen können in einer zweckmäßigen Stufe der Synthese nach an sich bekannten und üblichen Methoden abgespalten werden.

**[0068]** Eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon kann nach einem beliebigen Verfahren hergestellt werden, das bekanntlich für die Herstellung chemisch verwandter Verbindungen geeignet ist. Wenn derartige Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo hydrolysierbaren Esters davon verwendet werden, werden sie als weiteres Merkmal der Erfindung bereitgestellt und durch die folgenden repräsentativen Beispiele illustriert. Die benötigten Edukte sind nach Standardmethoden der organischen Chemie erhältlich (siehe beispielsweise *Advanced Organic Chemistry* (Wiley-Interscience), Jerry March). Die Herstellung derartiger Edukte wird in den beigefügten nicht einschränkenden Beispielen beschrieben (in denen beispielsweise 3,5-Difluorphenyl, 3-Fluorphenyl und (Desfluor)phenyl enthaltende Zwischenprodukte alle nach analogen Verfahrensweisen hergestellt werden können; oder nach alternativen Verfahren – beispielsweise die Herstellung von (Gruppe T)-(Fluor)phenyl-Zwischenprodukten durch Umsetzung eines (Fluor)phenylstannans mit beispielsweise einer Pyran- oder (Tetrahydro)pyridin-Verbindung können auch mittels Anionenchemie (siehe beispielsweise WO97/30995) hergestellt werden).

**[0069]** Alternativ dazu sind die benötigten Edukte in Anlehnung an die erläuterten Methoden nach Verfahrensweisen erhältlich, die zum üblichen Fachwissen des organischen Chemikers gehören. Informationen zur Herstellung der benötigten Edukte oder verwandter Verbindungen (die zur Herstellung benötigter Edukte abgewandelt werden können) finden sich auch in den folgenden Patent- und Anmeldeveröffentlichungen, wobei

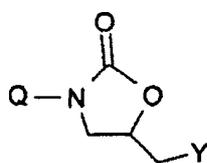
hiermit auf den Inhalt der relevanten Verfahrensteile davon ausdrücklich Bezug genommen wird: WO99/02525; WO98/54161; WO97/37980; WO97/30981 (& US5,736,545); WO97/21708 (& US5,719,154); WO97/10223; WO97/09328; WO96/35691; WO96/23788; WO96/15130; WO96/13502; WO95/25106 (& US5,668,286); WO95/14684 (& US5,652,238); WO95/07271 (& US5,688,792); WO94/13649; WO94/01110; WO93/23384 (& US5,547,950 & US5,700,799); WO93/09103 (& US5,565,571, US5,654,428, US5,654,435, US5,756,732 & US5,801,246); US5,231,188; US5,247,090; US5,523,403; WO97/27188; WO97/30995; WO97/31917; WO98/01447; WO98/01446; WO99/10342; WO99/10343; WO99/11642; WO99/64416; WO99/64417 und GB99/03299; europäische Patentanmeldungen Nr. 0,359,418 und 0,609,905; 0,693,491 A1 (& US5,698,574); 0,694,543 A1 (& AU 24985/95); 0,694,544 A1 (& CA 2,154,024); 0,697,412 A1 (& US5,529,998); 0,738,726 A1 (& AU 50735/96); 0,785,201 A1 (& AU 10123/97); deutsche Patentanmeldungen Nr. DE 195 14 313 A1 (& US5,529,998); DE 196 01 264 A1 (& AU 10098/97); DE 196 01 265 A1 (& AU 10097/97); DE 196 04 223 A1 (& AU 12516/97); DE 196 49 095 A1 (& AU 12517/97).

**[0070]** Wertvolle Informationen können auch die folgenden Patent- und Anmeldeveröffentlichungen liefern, wobei hiermit auf den Inhalt der relevanten Verfahrensteile davon ausdrücklich Bezug genommen wird: FR 2458547; FR 2500450 (& GB 2094299, GB 2141716 & US 4,476,136); DE 2923295 (& GB 2028306, GB 2054575, US4,287,351, US4,348,393, US4,413,001, US4,435,415 & US4,526,786), DE 3017499 (& GB 2053196, US4,346,102 & US4,372,967); US4,705,799; europäische Patentanmeldungen Nr. 0,312,000; 0,127,902; 0,184,170; 0,352,781; 0,316,594.

**[0071]** Der organische Chemiker wird in der Lage sein, die in den obigen Druckschriften enthaltenen und zitierten Informationen sowie dort beigefügte Beispiele und auch die hier angeführten Beispiele zur Herstellung benötigter Edukte und Produkte zu verwenden und abzuwandeln. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch, dass die Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbare Salze und in vivo hydrolysierbare Ester davon nach einem Verfahren (a) bis (i) wie folgt hergestellt werden können (wobei die Variablen die oben angegebene Bedeutung besitzen, sofern nicht anders vermerkt):

(a) durch Modifizieren eines Substituenten in einer oder Einbringen eines Substituenten in eine andere Verbindung der Formel (I); derartige Änderungen werden brauchbarerweise an zahlreichen Positionen von Verbindungen der Formel (I) durchgeführt; beispielsweise kann eine über Stickstoff verknüpfte Heterocyclgruppe (die gegebenenfalls an einem Kohlenstoffatom, und zwar nicht an einem Kohlenstoffatom neben dem Verknüpfungs-Ringstickstoffatom, substituiert ist) durch Einführung eines neuen Ringsubstituenten oder Refunktionalisierung eines vorhandenen Ringsubstituenten, beispielsweise durch Modifizierung des 4-Substituenten einer 4-substituierten 1,2,3-Triazol-1-ylgruppe, in eine andere über Stickstoff verknüpfte Heterocyclgruppe (die gegebenenfalls an einem Kohlenstoffatom, und zwar nicht an einem Kohlenstoffatom neben dem Verknüpfungs-Ringstickstoffatom, substituiert ist) umgewandelt werden; oder derartige Änderungen können brauchbarerweise in der Gruppe Q durchgeführt werden; beispielsweise kann man eine Alkylthiogruppe zu einer Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe oxidieren, beispielsweise kann man eine Gruppe R<sup>4h</sup>, die eine Alkylthiogruppe enthält, zu einer Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe oxidieren, oder man kann beispielsweise eine Gruppe R<sup>4h</sup>, die eine Aminogruppe enthält, im letzten Schritt der Herstellung einer Verbindung der Formel (I) in ihr Acylaminoderivat umwandeln; oder

(b) durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (II):



(II)

wobei Y eine austauschbare Gruppe (die (i) in situ, beispielsweise unter Mitsunobu-Bedingungen, erzeugt werden oder (ii) vorgeformt sein kann, wie Chlor oder Mesylot) ist, mit einer Verbindung der Formel (III):

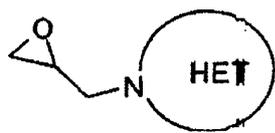
HET (III)

wobei HET eine HET-H-freie Basenform oder ein HET-Anion ist, das aus der freien Basenform gebildet wurde; oder

(c) durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV):

Q-Z (IV)

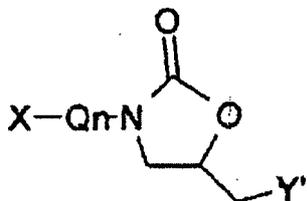
wobei Z eine Isocyanat-, Amin- oder Urethan-Gruppe ist, mit einem Epoxid der Formel (V):



(V)

oder

(d) durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (VI):



(VI)

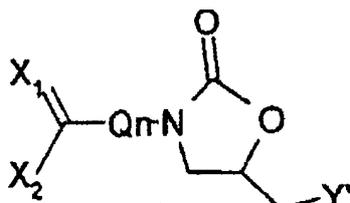
wobei Y' eine Gruppe HET wie vorstehend definiert ist, X ein ersetzbarer Substituent – wie Chlorid, Bromid, Iodid, Trifluormethylsulfonyloxy, Trimethylstannyl, Trialkoxysilyl oder ein Boronsäurerest – ist, der sich an einer Stelle befindet, die in einer der aromatischen Ausführungsformen Q1 bis Q8 von Qn, wie vorstehend für Q definiert, durch T substituiert ist, jedoch mit X statt mit dem Substituenten T, mit einer Verbindung der Formel (VII):

T-X'

(VII)

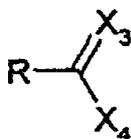
wobei T-X' ein 5-gliedriger Heterozyklus mit 1 bis 3 Heteroatomen ist, die in Kombination aus O, N und S gezogen werden, und X' ein austauschbarer C-gebundener Substituent – wie Chlorid, Bromid, Iodid, Trifluormethylsulfonyloxy, Trimethylstannyl, Trialkoxysilyl oder ein Boronsäurerest – ist; wobei die Substituenten X und X' so ausgewählt sind, dass sie komplementäre Substituentenpaare sind, von denen im Stand der Technik bekannt ist, dass sie sich als komplementäre Substrate für Kopplungsreaktionen eignen, die durch Übergangsmetalle, wie Palladium(0), katalysiert werden; oder

(e) durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (VIII):



(VIII)

wobei Y' eine Gruppe HET wie hier vorstehend definiert ist, und X1 und X2 hier unabhängig gegebenenfalls substituierte Heteroatome sind, die in Kombination aus O, N und S gezogen werden, so dass C(X1)X2 einen Substituenten ausmacht, der ein Carbonsäurederivat-Substituent ist, der sich an einer Stelle befindet, die in einer der aromatischen Ausführungsformen Q1 bis Q10 von Qn, wie vorstehend für Q definiert, durch T substituiert ist, mit einer Verbindung der Formel (IX), und X3 und X4 sind unabhängig gegebenenfalls substituierte Heteroatome, die in Kombination aus O, N und S gezogen werden:

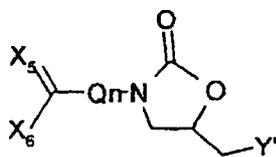


(IX)

und wobei einer der Reste C(X1)X2 und C(X3)X4 ein gegebenenfalls substituiertes Hydrazid, Thiohydrazid

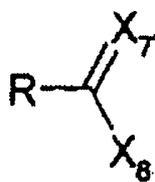
oder Amidrazon ausmacht und der andere der Reste C(X1)X2 und C(X3)X4 ein gegebenenfalls substituiertes Acylierungs-, Thioacylierungs- oder Imidoilyerungsmittel ausmacht, so dass C(X1)X2 und C(X3)X4 miteinander kondensiert sein können, so dass sie einen 5-gliedrigen Heterozyklus bilden, der 3 Heteroatome enthält, die in Kombination aus O, N und S gezogen werden, beispielsweise Thiadiazol, durch Verfahren, die im Stand der Technik bekannt sind; oder

(f) durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (X):



(X)

wobei Y' eine Gruppe HET ist, wie sie hier vorstehend definiert ist, und C(X5)X6 einen Substituenten ausmacht, der sich an einer Stelle befindet, die in einer der aromatischen Ausführungsformen Q1 bis Q8 von Qn, wie für Q vorstehend definiert, durch T substituiert ist, mit einer Verbindung der Formel (XI):



(XI)

wobei einer der Reste C(X5)X6 und C(X7)X8 ein, gegebenenfalls substituiertes alpha-(Abgangsgruppen-substituiertes) Keton ausmacht, wobei die Abgangsgruppe beispielsweise eine Halogengruppe oder eine (Alkyl- oder Aryl-)-Sulfonyloxy-Gruppe ist, und der andere der Reste C(X5)X6 und C(X7)X8 ein gegebenenfalls substituiertes Amid, Thioamid oder Amidin ausmacht, so dass C(X5)X6 und C(X7)X8 Gruppen sind, die miteinander kondensiert sein können, so dass sie einen 5-gliedrigen Heterozyklus bilden, der 2 Heteroatome enthält, die in Kombination aus O, N und S gezogen werden, beispielsweise Thiazol, durch Verfahren, die im Stand der Technik wohlbekannt sind; oder

(g) für HET als gegebenenfalls substituierte 1,2,3-Triazole können Verbindungen der Formel (I) durch Cycloaddition über das Azid (wobei beispielsweise Y in (II) Azid ist) an Acetylene oder an Acetylen-Äquivalente hergestellt werden, wie gegebenenfalls substituierte Cyclohexa-1,4-diene oder gegebenenfalls substituierte Ethylene, die eliminierbare Substituenten, wie Arylsulfonyl, tragen; oder

(h) für HET als 4-substituiertes 1,2,3-Triazol können Verbindungen der Formel (I) durch Umsetzen von Aminomethylisoxazolinen mit 1,1-Dihaloketonsulfonylhydrazonen hergestellt werden;

(i) für HET als 4-substituiertes 1,2,3-Triazol können Verbindungen der Formel (I) auch durch Umsetzen von Azidomethylisoxazolinen mit terminalen Alkinen mittels Cu(1)-Katalyse hergestellt werden; und danach nötigenfalls: (i) Entfernen jeglicher Schutzgruppen;

(ii) Bilden eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes;

(iii) Bilden eines in vivo hydrolysierbaren Esters.

(a) Methoden zur Umwandlung von Substituenten in andere Substituenten sind in der Technik durch Verwendung von Standardchemie bekannt (siehe beispielsweise Comprehensive Organic Functional Group Transformations (Pergamon), Katritzky, Meth-Cohn & Rees); so kann man beispielsweise:

eine Hydroxylgruppe in eine Silyloxygruppe; eine Azido- oder eine Acylamino- oder Thioacylamino-Gruppe, beispielsweise eine Acetamidgruppe (am Amido-Stickstoffatom gegebenenfalls substituiert oder geschützt), in eine Acyloxygruppe, beispielsweise eine Acetoxygruppe; eine Heterocyclylamino-Gruppe (gegebenenfalls am Amino-Stickstoffatom substituiert oder geschützt), beispielsweise eine Isoxazol-3-ylamino-Gruppe oder eine 1,2,5-Thiadiazol-3-ylamino-Gruppe; eine über Stickstoff verknüpfte Heterocyclylgruppe (gegebenenfalls an einem nicht neben dem Ringstickstoffatom stehenden Kohlenstoffatom substituiert), beispielsweise eine gegebenenfalls substituierte 1,2,3-Triazol-1-ylgruppe; oder eine Amidinogruppe, beispielsweise eine 1-(N-Cyanoimino)ethylamino-Gruppe, umwandeln; eine Hydroxylgruppe zu einer Methoxygruppe alkylieren, eine Hydroxylgruppe in eine Halogengruppe oder in eine Cyanogruppe oder in eine Alkylthio-, Arylthio- oder Heteroarylthio-Gruppe umwandeln (siehe beispielsweise Tet. Lett., 585, 1972); wobei derartige Umwandlungen der Hydroxylgruppe direkt (beispielsweise durch Acylierung oder Mitsunobu-Reaktion) oder über ein oder mehrere Derivate (beispielsweise ein Mesylat oder ein Azid) erfolgen; außerdem kann eine Hydroxylgruppe zu einer Carbonylgruppe einschließlich einer Carbonsäuregruppe oxidiert wer-

den;

eine Acyloxygruppe in eine Hydroxylgruppe oder die aus einer Hydroxylgruppe erhältlichen Gruppen (entweder direkt oder über eine Hydroxylgruppe) umwandeln;

eine Silyloxygruppe in eine Hydroxylgruppe oder die aus einer Hydroxylgruppe erhältlichen Gruppen (entweder direkt oder über eine Hydroxylgruppe) umwandeln;

eine Acylaminogruppe oder Thioacylaminogruppe in eine andere Acylaminogruppe oder Thioacylaminogruppe oder in eine Heterocyclylaminogruppe (gegebenenfalls am Amino-Stickstoffatom substituiert oder geschützt) umwandeln;

eine Carbonsäuregruppe in einen Ester oder ein Amid umwandeln, einen Ester in eine Carbonsäure oder ein Amid umwandeln und ein Amid in eine Säure oder ein Nitril umwandeln; ein Nitril in eine Carbonsäure oder ein Amid oder ein Imidat umwandeln;

ein Imidat oder ein Nitril in eine breite Palette von 5-gliedrigen Heterocyclen, wie Tetrazole oder 1,2,4-Triazole, umwandeln;

eine Carbonylgruppe zu einer Hydroxylgruppe reduzieren und eine Carbonsäuregruppe oder ein Derivat davon zu einer Carbonylgruppe oder einer Hydroxylgruppe reduzieren;

eine Carbonylgruppe auch in eine  $CF_2$ -Gruppe umwandeln und eine Carbonsäuregruppe in eine  $CF_3$ -Gruppe umwandeln;

eine Alkylthiogruppe zu einer Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe reduzieren;

eine Cyanogruppe zu einer Aminogruppe umwandeln, eine Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduzieren;

eine Carbonylgruppe in eine Thiocarbonylgruppe umwandeln (z.B. mit Lawesson-Reagens) oder eine Bromgruppe in eine Alkylthiogruppe umwandeln. Auf diese Art und Weise und auf eng daran angelehnten Wegen kann man unter Verwendung von Standardmethoden, die dem organischen Chemiker gut bekannt sind, Verbindungen der Formel (I) ineinander umwandeln.

(b)(i) Die Umsetzung (b)(i) (wobei Y anfänglich für Hydroxy steht) wird unter Mitsunobu-Bedingungen durchgeführt, beispielsweise in Gegenwart von Tri-n-butylphosphin und Diethylazodicarboxylat (DEAD) in einem organischen Lösungsmittel, wie THF, und im Temperaturbereich von  $0^\circ C$ – $60^\circ C$ , aber vorzugsweise bei Umgebungstemperatur. Einzelheiten von Mitsunobu-Reaktionen finden sich in Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L. Hughes, Organic Reactions, 1992, Band 42, 335–656, und Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L. Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Band 28, 127–164.

b)(ii) Die Umsetzungen (b)(ii) werden zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Base, wie beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetallcarbonats, -alkoxids oder -hydroxids, beispielsweise Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder beispielsweise einer organischen Aminbase, wie beispielsweise Pyridin, 2,6-Lutidin, Collidin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Morpholin oder Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, durchgeführt; die Umsetzung wird außerdem vorzugsweise in einem geeigneten inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, beispielsweise Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidin-2-on oder Dimethylsulfoxid, und bei einer Temperatur im Bereich von  $25$ – $60^\circ C$  durchgeführt.

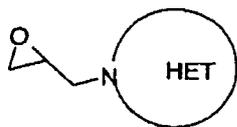
**[0072]** Wenn Y für Chlor steht, kann man die Verbindung der Formel (II) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II), in der Y für Hydroxy steht (Hydroxyverbindung) mit einem Chlorierungsmittel herstellen. Beispielsweise durch Umsetzung der Hydroxyverbindung mit Thionylchlorid in einem Temperaturbereich von Umgebungstemperatur bis Rückfluss, gegebenenfalls in einem chlorierten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, oder durch Umsetzung der Hydroxyverbindung mit Tetrachlorkohlenstoff/Triphenylphosphin in Dichlormethan in einem Temperaturbereich von  $0^\circ C$  bis Umgebungstemperatur. Eine Verbindung der Formel (II), in der Y für Chlor oder Iod steht, kann auch aus einer Verbindung der Formel (II), in der Y für Mesylat oder Tosylat steht, durch Umsetzung letzterer Verbindung mit Lithiumchlorid oder Lithiumiodid und Kronenether in einem geeigneten Lösungsmittel, wie THF, in einem Temperaturbereich von Umgebungstemperatur bis Rückfluss, hergestellt werden.

**[0073]** Wenn Y für (1-4C)Alkansulfonyloxy oder Tosylat steht, kann die Verbindung (II) durch Umsetzung der Hydroxyverbindung mit (1-4C)Alkansulfonylchlorid oder Tosylchlorid in Gegenwart einer milden Base, wie Triethylamin oder Pyridin, hergestellt werden. Wenn Y für einen Phosphorylester (wie  $PhO_2-P(O)-O-$ ) oder  $Ph_2-P(O)-O-$  steht, kann die Verbindung (II) unter Standardbedingungen aus der Hydroxyverbindung hergestellt werden.

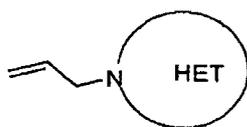
**[0074]** Wenn sie nicht im Handel erhältlich sind, können Verbindungen der Formel (III) nach Verfahrensweisen hergestellt werden, die unter chemischen Standardmethoden, an die Synthese bekannter, strukturell ähnlicher Verbindungen angelehnten Methoden oder an die in den Beispielen beschriebenen Verfahrensweisen angelehnten Methoden ausgewählt werden. Chemische Standardmethoden werden beispielsweise in Houben

Weyl beschrieben.

(c) Durch Umsetzen von Q-Z, wobei Z ein Amin, Urethan oder Isocyanat ist, mit einem N-Epoxypropylheterocyclus (V). Epoxide der Formel (V) können aus dem entsprechenden N-Allylheterocyclus der Formel (XII):



(V)



(XII)

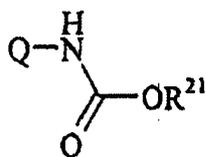
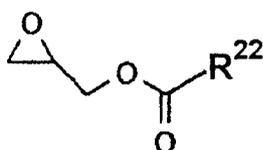
hergestellt werden. Bestimmte derartige Epoxid- und Alkenzwischenprodukte sind neu und werden als weiteres Merkmal der Erfindung bereitgestellt. Das gewünschte optische Isomer kann durch asymmetrische Epoxidation hergestellt werden. Außerdem kann man eine ähnliche Reaktion wie Umsetzung (c) durchführen, bei der man Q-Z (wobei Z eine Aminogruppe ist), mit dem Epoxid (V) umsetzt (gegebenenfalls in Gegenwart einer organischen Base) und das Produkt zur Bildung des Oxazolidinonrings beispielsweise mit Phosgen umsetzt. Alternativ dazu kann man anstelle der Gruppe HET eine Vorstufe der Gruppe HET in das Epoxid der Formel (V) einführen.

**[0075]** Variationen dieses Verfahrens, bei denen das Oxiran durch ein äquivalentes Reagens X-CH<sub>2</sub>CH(O-gegebenenfalls geschützt)CH<sub>2</sub>HET, wobei X eine austauschbare Gruppe ist, ersetzt wird, sind ebenfalls in der Technik gut bekannt.

**[0076]** Derartige Umsetzungen und die Herstellung von Edukten gehören zum Fachwissen des Durchschnittschemikers unter Bezugnahme auf die oben zitierten Druckschriften, in denen analoge Reaktionen und Synthesen beschrieben werden.

**[0077]** Insbesondere können vom Fachmann Verbindungen der Formel (II) und (IV) hergestellt werden, beispielsweise wie in den hier zitierten europäischen Patentanmeldungsveröffentlichungen und nach analogen Verfahren.

**[0078]** Verbindungen der Formel (II), in denen Y für Hydroxy steht, sind wie in den hier zitierten Literaturstellen beschrieben erhältlich, beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel Q-Z (IV), wobei Z ein Amin, ein Isocyanat oder ein Urethan ist, insbesondere einer Verbindung der Formel (IV, Z = NHCO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>), mit einer Verbindung der Formel (XIII):

(IV, Z = NHCO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>)

(XIII)

worin R<sup>21</sup> (1-6C)Alkyl oder Benzyl ist und R<sup>22</sup> (1-4C)Alkyl oder -S(O)<sub>n</sub>(1-4C)Alkyl, worin n 0, 1 oder 2 ist, ist. Vorzugsweise ist R<sup>22</sup> (1-4C)Alkyl. Verbindungen der Formel (II), (IV) und (XIII) können vom Fachmann beispielsweise wie in den hier zitierten europäischen Patentanmeldungsveröffentlichungen, auf deren Inhalt hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird, und nach analogen Verfahren hergestellt werden.

**[0079]** Verbindungen der Formel Q-Z, in denen Z ein Urethan ist, können vom Chemiker beispielsweise in An-

lehnung an die in den internationalen Patentanmeldungsveröffentlichungen Nr. WO97/30995 und WO97/37980 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Verbindungen der Formel Q-Z, in denen Z ein Isocyanat ist, können vom Chemiker beispielsweise in Anlehnung an die in Walter A. Gregory et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 2569–2578, und Chung-Ho Park et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 1156–1165, beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

(d) Verbindungen der Formel (II), in der Y HET wie oben definiert ist oder Y eine in HET umwandelbare Gruppe, wie Hydroxyl, ist, ist durch Zusammenkoppeln von zwei entsprechend substituierten Fragmenten zur Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung anstelle der beiden Substituenten X und X' von (VI) bzw. (VII) erhältlich. X und X' können aus Substituenten wie Chlor, Brom, Iod, Trifluormethansulfonyloxy, Trialkylstannyl, Trialkoxysilyl oder einem Boronsäurerest ausgewählt werden, vorausgesetzt, dass die gewählten Substituenten X und X' ein Paar von komplementären Substituenten bilden, von denen im Stand der Technik bekannt ist, dass sie sich als komplementäre Substituentenpaare für übergangsmetallvermittelte Reaktionen eignen. So kann beispielsweise einer der Substituenten X und X' Chlor sein und der andere Trimethylstannyl sein, wie in dem Schema gezeigt.

**[0080]** Wenn sie nicht im Handel erhältlich sind, können die X- und X'-substituierten Fragmente, die als Koppelpartner bei der übergangsmetallvermittelten Kopplungsreaktion verwendet werden, nach Verfahrensweisen hergestellt werden, die unter chemischen Standardmethoden, an die Synthese bekannter, strukturell ähnlicher Verbindungen angelehnten Methoden oder an die in den Beispielen beschriebenen Verfahrensweisen angelehnten Methoden ausgewählt werden. Chemische Standardmethoden werden beispielsweise in Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie, beschrieben.

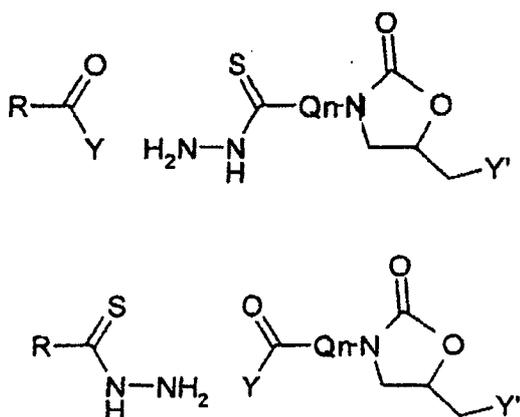
**[0081]** Die Chemie des Verfahrens (e) kann auch zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II), worin Y Hydroxyl oder eine in einen HET-Ring umwandelbare Gruppe ist, verwendet werden, und dann kann man Verfahren (b) oder eine andere geeignete Chemie zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) verwenden.

(e) Die Umsetzung zwischen Thioalkylhydraziden und Acylierungsmitteln zur Bildung von intermediären Acylthioacylhydraziden und nachfolgend 1,3,4-Thiadiazolen wird unter herkömmlichen Bedingungen durchgeführt, beispielsweise wie in Comprehensive Heterocyclic Chemistry angegeben. Geeignete Acylierungsmittel sind u.a. Säurechloride und -anhydride. Je nach Zweckmäßigkeit für die Synthese kann eine der Reaktionskomponenten das Thioacylhydrazid und die andere das Acylierungsmittel ausmachen.

**[0082]** Die intermediären Acylthioacylhydrazide können auch in 1,3,4-Oxadiazole umgewandelt werden. In der Technik ist ebenfalls gut bekannt, dass andere Carbonsäurederivate als Thioacylhydrazid Substrate für ähnliche Umsetzungen sind, die zu anderen C-verknüpften 5-gliedrigen Heterocyclen mit 3 Heteroatomen führen. So kann man beispielsweise anstelle von Thioacylhydraziden Acylhydrazide und Amidrazone und anstelle von Acylierungsmitteln Thioacylierungsmittel wie Dithioessigsäuremethylester und Imidoylierungsmittel wie Acetimidssäureethylester verwenden. Die Produkte derartiger Umsetzungen sind in der Technik gut bekannt. So führt die Acylierung von Acylhydraziden und Cyclisierung der resultierenden Diacylhydrazide bekanntlich zu 1,3,4-Oxadiazolen und die Acylierung von Amidrazonen und Cyclisierung der resultierenden Acylamidrazone bekanntlich zu 1,2,4-Triazolen. Derartige Umsetzungen werden in der Literatur beschrieben, wie beispielsweise in Comprehensive Heterocyclic Chemistry angegeben, und durch Bezugnahme in das Verfahren gemäß Methode (e) aufgenommen. Es ist ferner gut bekannt, dass diese Umsetzungen, beispielsweise die Umsetzung zwischen einem (Thio)acylierungsmittel und einem (Thio)hydrazid, schrittweise zu einem cyclischen Produkt verlaufen und dass die Umsetzungen über Zwischenprodukte verlaufen, die unter entsprechenden Reaktionsbedingungen selbst isoliert werden können. Demgemäß schließt diese Methode auch ein Verfahren ein, bei dem man ein isolierbares Zwischenprodukt beispielsweise als Di(thio)acylhydrazid unter den für Umsetzungen dieser Art bereits gut bekannten Bedingungen in eine Verbindung der Formel (I) umwandelt. Außerdem kann man ein Zwischenprodukt bei dieser Umsetzung unter Bedingungen, unter denen die Cyclisierung zu einer Verbindung der Formel (I) spontan abläuft, und ohne Isolierung der Zwischenverbindung herstellen, beispielsweise bei der Umwandlung eines Diacylhydrazids in ein Thiadiazol unter Bedingungen, unter denen aus dem Diacylhydrazid und beispielsweise Lawesson-Reagens Monothio- oder Dithiodiacylhydrazide gebildet werden. Demgemäß umfasst diese Methode auch ein Verfahren, bei dem unter den für Umsetzungen gemäß Verfahren (e) bereits gut bekannten Bedingungen ein Zwischenprodukt des Verfahrens (e) gebildet und unter Bildung einer Verbindung der Formel (I) spontan verbraucht wird.

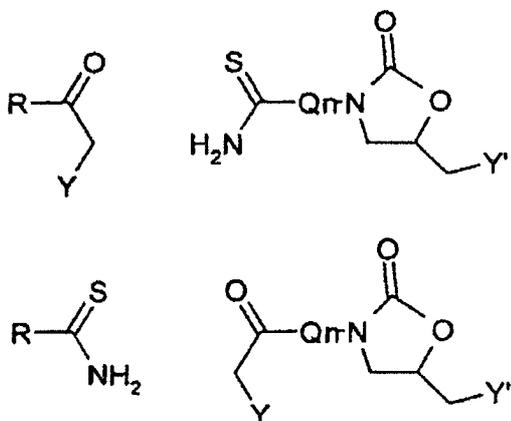
**[0083]** Wenn sie nicht im Handel erhältlich sind, können Verbindungen der Formel (VIII) und (IX) nach Verfahrensweisen hergestellt werden, die unter chemischen Standardmethoden, an die Synthese bekannter, strukturell ähnlicher Verbindungen angelehnten Methoden oder an die in den Beispielen beschriebenen Verfahrensweisen angelehnten Methoden ausgewählt werden. Chemische Standardmethoden werden beispielsweise in Houben Weyl beschrieben.

[0084] Bestimmte derartige Thioacylhydrazid- und Acylierungszwischenprodukte sind neu und werden als weiteres Merkmal der Erfindung bereitgestellt (R, Y und Y' zur Bildung von Verbindungen der Formel (I) geeignet).



(f) die Umsetzung zwischen Thioamiden und alpha-Halogenketonen zu Thiazolen wird unter herkömmlichen Bedingungen durchgeführt, beispielsweise wie in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Chemistry of the Thioamide Group, oder Thiazoles (Heterocyclic Chemistry, Weisberger) angegeben. Geeignete Halogene sind u.a. Brom und Chlor. Es ist gut bekannt, dass andere Abgangsgruppen geeignete Alternativen zu dem Halogen eines alpha-Halogenketons darstellen können, beispielsweise können bei der Umsetzung (f) auch Methansulfonyloxy- oder Hydroxyketone oder Diazoketone verwendet werden. Das bei dieser Methode erhaltene Thiazol-Regioisomer hängt davon ab, welcher Reaktionspartner das Thioamid ausmacht und welcher Reaktionspartner das alpha-(Abgangsgruppen-substituierte) Keton ausmacht. In der in dem Schema gezeigten Umsetzung ist das hergestellte Thiazol C2-verknüpft. In der Technik ist ebenfalls gut bekannt, dass andere Carbonsäurederivate als Thioamid Substrate für ähnliche Umsetzungen sind, die zu anderen C-verknüpften 5-gliedrigen Heterocyclen führen. Derartige analoge Umsetzungen werden z.B. in Comprehensive Heterocyclic Chemistry beschrieben und durch Bezugnahme in das Verfahren gemäß Methode (f) aufgenommen. Es ist ferner gut bekannt, dass die Umsetzung zwischen einem alpha-(Abgangsgruppen-substituierten) Keton und einem Thioamid schrittweise zu einem 4-Hydroxy-4,5-dihydrothiazol als einem der Zwischenprodukte verläuft und dass dieses Zwischenprodukt unter entsprechenden Reaktionsbedingungen isoliert werden kann. Demgemäß schließt diese Methode auch ein Verfahren ein, bei dem ein isoliertes 4-Hydroxy-4,5-dihydrothiazol unter bereits für Umsetzungen dieser Art gut bekannten dehydratisierenden Bedingungen in eine Verbindung der Formel (I) umgewandelt wird.

[0085] Wenn sie nicht im Handel erhältlich sind, können Verbindungen der Formel (X) und (XI) nach Verfahrensweisen hergestellt werden, die unter chemischen Standardmethoden, an die Synthese bekannter, strukturell ähnlicher Verbindungen angelehnten Methoden oder an die in den Beispielen beschriebenen Verfahrensweisen angelehnten Methoden ausgewählt werden. Chemische Standardmethoden werden beispielsweise in Houben Weyl beschrieben. Bestimmte derartige Thioamid- und Halogenketon-Zwischenprodukte sind neu und werden als weiteres Merkmal der Erfindung bereitgestellt.



(g) Die Cycloadditionsreaktion zur Bildung von 1,2,3-Triazolen aus dem entsprechenden Azid wird unter herkömmlichen Bedingungen durchgeführt. Bei der Umsetzung können Acetylene oder äquivalente Synthone, die als Olefine reagieren und dann die Elemente eines Moleküls unter Regenerierung einer Doppel-

bindung zwischen den Kohlenstoffatomen des ursprünglichen Olefins eliminieren, verwendet werden. Geeignete Olefine oder ihre engen Analogen, zu denen diejenigen gehören, die zur Eliminierung der Elemente von Cyclopentadien, von gegebenenfalls substituierten Naphthalinen, von sekundären Aminen oder von Sulfin- oder Sulfensäuren befähigt sind, sind in der Literatur als Äquivalente oder Synthone für Alkine beschrieben worden. Die Methode ist in den Schemata illustriert.

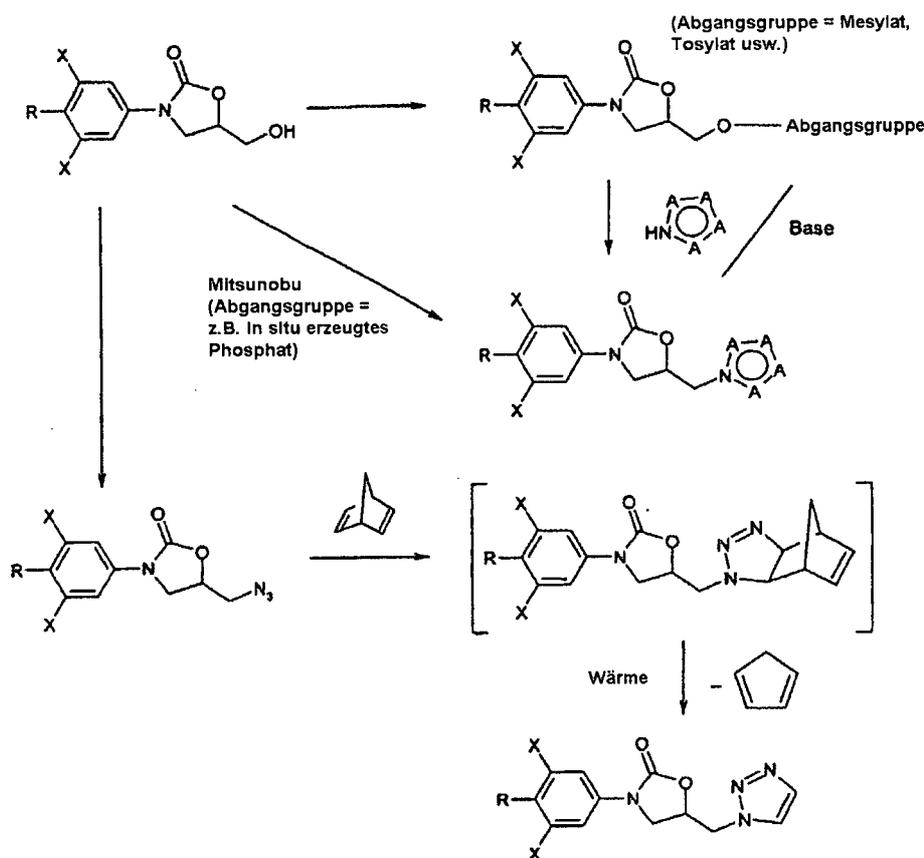
(g) 4-Substituierte 1,2,3-Triazole können aus einer primären Aminoverbindung nach der Methode von Sakai et al. durch Umsetzung mit Sulfonylhydrazonen oder 1,1-Dihalogenmethylketonen aufgebaut werden (siehe beispielsweise Sakai et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 1985, 59, 179), wie in den Schemata illustriert;

(i) 4-Substituierte 1,2,3-Triazole können aus endständigen Alkinen in einer milden und regioselektiven Umsetzung nach der Methode von Sharpless aufgebaut werden (siehe V.V. Rostov, L.G. Green, V.V. Folkin und K.B. Sharpless, Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 2596), wie in den Schemata illustriert. Die Herstellung von geeigneten Alkinen oder engen Analogen davon aus einfacheren im Handel erhältlichen Acetylenen, wie Acetylen selbst oder Trimethylsilylacetylen, ist in der chemischen Literatur gut bekannt.

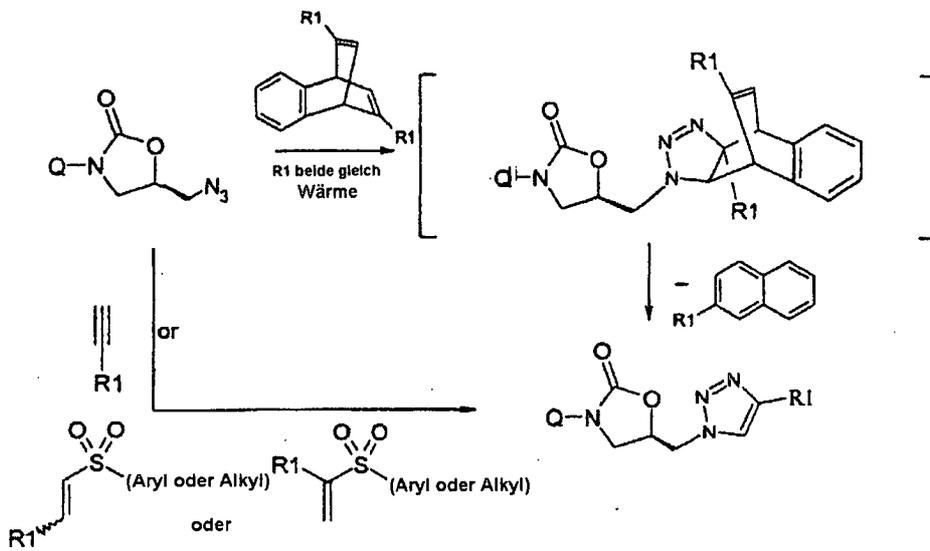
**[0086]** Verbindungen der Formel (II), in denen Y für Azid steht, sind wie in den hier zitierten Literaturstellen (insbesondere in dem der Besprechung von Schutzgruppen vorhergehenden Abschnitt) beschrieben erhältlich, beispielsweise aus den entsprechenden Verbindungen, in denen Y für Hydroxy oder Mesylat steht.

**[0087]** Die Hauptsyntheserouten sind in den nachstehenden Schemata illustriert (wobei Q für Phenyl steht und X, R und A unter Bezugnahme auf hier an anderer Stelle definierte analoge Substituenten definiert sind). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch aus den Schemata abgewandelte analoge Chemie hergestellt werden. Die Schemata zeigen auch die Herstellung von 1,2,3-Triazolen über das Azid (hergestellt aus der entsprechenden Hydroxyverbindung).

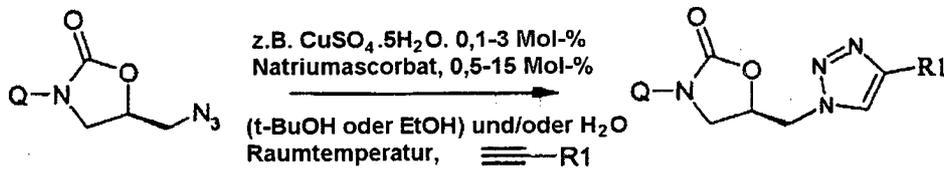
**[0088]** Die Schemata können vom Fachmann so verallgemeinert werden, dass sie auf Verbindungen im Rahmen der vorliegenden Beschreibung angewandt werden können, die in den Schemata nicht speziell illustriert sind (beispielsweise auf HET als 6-gliedriger Ring, wie hier definiert).



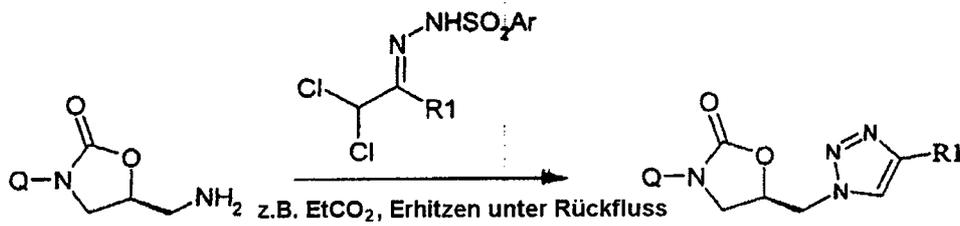
Schema 1



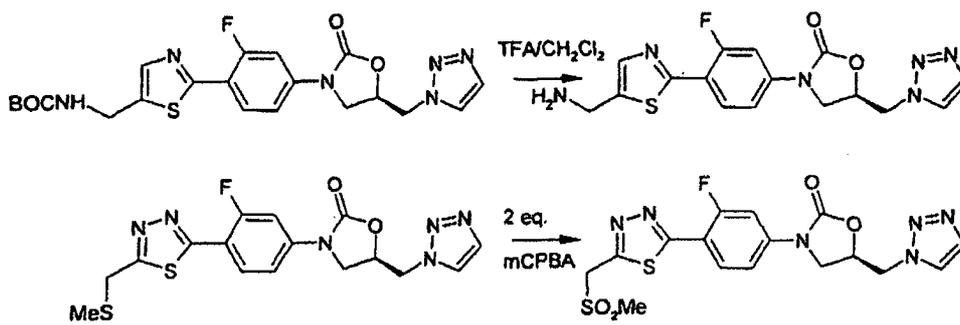
Schema 1a



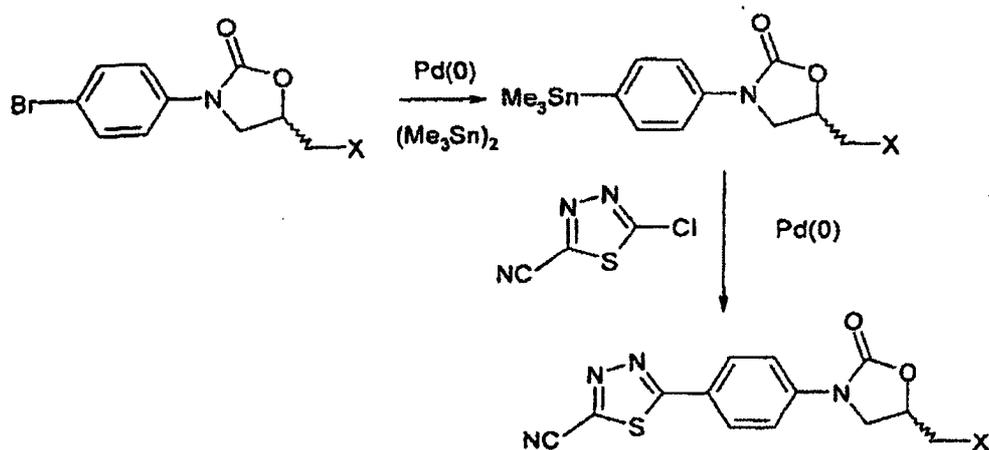
Schema 1b



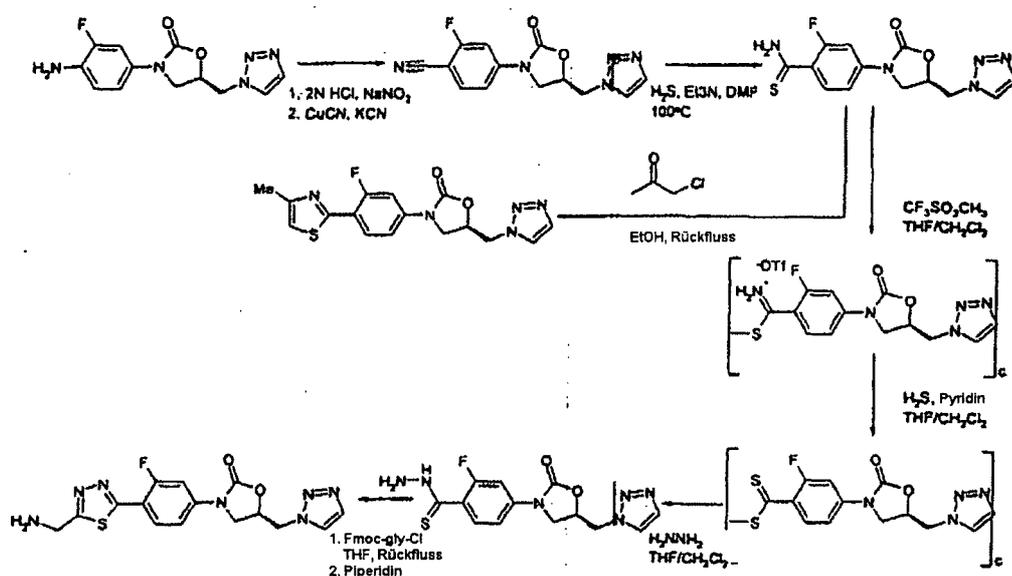
Schema 1c



Schema 1d



Schema 2



Schema 3

**[0089]** Die Entschützung, Salzbildung oder Bildung eines in vivo hydrolysierbaren Esters kann jeweils als spezieller letzter Verfahrensschritt bereitgestellt werden.

**[0090]** Natürlich kann man den N-verknüpften Heterocyclus in einem frühen Stadium der Gesamtsynthese herstellen und dann andere funktionelle Gruppen verändern.

**[0091]** Wo Y für eine austauschbare Gruppe steht, eignen sich als Werte für Y beispielsweise eine Halogen- oder Sulfonyloxygruppe, beispielsweise eine Chlor-, Brom-, Methansulfonyloxy- oder Toluol-4-sulfonyloxygruppe.

**[0092]** Allgemeine Ratschläge zu Reaktionsbedingungen und Reagentien finden sich in Advanced Organic Chemistry, 4. Auflage, Jerry March (Herausgeber: J. Wiley & Sons), 1992. Die benötigten Edukte sind nach Standardverfahren der organischen Chemie, wie sie im vorliegenden Verfahrensteil und im Beispielteil beschrieben sind, oder nach analogen Verfahrensweisen, die zum üblichen Fachwissen des organischen Chemikers gehören, erhältlich. Es werden auch bestimmte Literaturstellen angegeben, in denen die Herstellung bestimmter geeigneter Edukte beschrieben wird, beispielsweise die internationale Patentanmeldungsveröffentlichung Nr. WO 97/37980, auf deren Inhalt hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird. Der durchschnittliche organische Chemiker kann zur Herstellung der benötigten Edukte auch auf Verfahren zurückgreifen, die an die in den Literaturstellen beschriebenen Verfahren angelehnt sind.

**[0093]** Die Abspaltung von Schutzgruppen, die Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes und/oder die Bildung eines in vivo hydrolysierbaren Esters nach Standardmethoden gehören zum Fachwissen des

durchschnittlichen organischen Chemikers. Außerdem wurden Einzelheiten dieser Schritte, beispielsweise die Herstellung von in vivo hydrolysierbaren Ester-Prodrugs, in dem obigen Abschnitt über derartige Ester und in bestimmten der folgenden nichteinschränkenden Beispiele angegeben.

**[0094]** Eine gegebenenfalls gewünschte optisch aktive Form einer Verbindung der Formel (I) ist dadurch erhältlich, dass man eine der obigen Verfahrensweisen unter Verwendung eines (beispielsweise durch asymmetrische Induktion eines geeigneten Reaktionsschritts gebildeten) optisch aktiven Edukts durchführt oder eine racemische Form der Verbindung oder des Zwischenprodukts nach einem Standardverfahren einer Racemattrennung unterwirft oder Diastereomere (sofern sie anfallen) einer chromatographischen Trennung unterwirft. Zur Herstellung von optisch aktiven Verbindungen und/oder Zwischenprodukten kommen möglicherweise auch enzymatische Methoden in Betracht.

**[0095]** Ganz analog ist ein gegebenenfalls gewünschtes reines Regioisomer einer Verbindung der Formel (I) dadurch erhältlich, dass man eine der obigen Verfahrensweisen unter Verwendung eines reinen Regioisomers als Edukt durchführt oder ein Gemisch der Regioisomere oder Zwischenprodukte nach einem Standardverfahren trennt.

**[0096]** Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers durch Therapie bereitgestellt.

**[0097]** Nach einem weiteren Merkmal der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Hervorrufung einer antibakteriellen Wirkung bei einem Warmblüter, wie dem Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf, bereitgestellt, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo hydrolysierbaren Esters davon verabreicht.

**[0098]** Gegenstand der Erfindung ist auch eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon zur Verwendung als Medikament sowie die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo hydrolysierbaren Esters davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Hervorrufung einer antibakteriellen Wirkung bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

**[0099]** Zur Verwendung einer Verbindung der Formel (I), eines in vivo hydrolysierbaren Esters oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon einschließlich eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes eines in vivo hydrolysierbaren Esters (im Folgenden in diesem die pharmazeutische Zusammensetzung betreffenden Abschnitt „eine erfindungsgemäße Verbindung“) für die therapeutische Behandlung (einschließlich prophylaktischer Behandlung) von Säugetieren einschließlich Menschen, insbesondere bei der Behandlung einer Infektion, wird sie normalerweise in Übereinstimmung mit pharmazeutischer Standardpraxis als pharmazeutische Zusammensetzung formuliert.

**[0100]** Einen weiteren Gegenstand der vorliegenden Erfindung bildet daher eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I), einen in vivo hydrolysierbaren Ester oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon einschließlich eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes eines in vivo hydrolysierbaren Esters und ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

**[0101]** Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auf die für den zu behandelnden Krankheitszustand standardmäßige Art und Weise verabreicht werden, beispielsweise durch orale, rektale oder parenterale Verabreichung. Für diese Zwecke können die erfindungsgemäßen Verbindungen auf an sich bekannten Wegen beispielsweise als Tabletten, Kapseln, wässrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen, (Lipid-) Emulsionen, dispergierbare Pulver, Suppositorien, Salben, Cremes, Aerosole (oder Sprays), Tropfen und sterile wässrige oder ölige Injektionslösungen oder -suspensionen formuliert werden.

**[0102]** Neben den erfindungsgemäßen Verbindungen kann die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung außerdem noch einen oder mehrere bekannte, unter klinisch wertvollen antibakteriellen Mitteln (beispielsweise  $\beta$ -Lactame oder Aminoglycoside) und/oder anderen infektionsverhindernden Mitteln (beispielsweise ein antimykotisches Triazol oder Amphotericin) ausgewählte Arzneistoffe enthalten oder damit zusammen (gleichzeitig, nacheinander oder separat) verabreicht werden. Hierzu gehören Carbapeneme, beispielsweise Meropenem oder Imipenem, zur Erweiterung der therapeutischen Wirksamkeit. Erfindungsgemäße Verbindungen können zur Verbesserung der Wirkung gegen Gram-negative Bakterien und gegen anti-

krobielle Mittel resistente Bakterien auch bakterizide/permeabilitätserhöhende Proteinprodukte (BPI) oder Effluxpumpeninhibitoren enthalten oder damit zusammen verabreicht werden.

**[0103]** Eine geeignete erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ist eine Zusammensetzung, die zur oralen Verabreichung in Dosierungseinheitsform geeignet ist, beispielsweise eine Tablette oder Kapsel, die zwischen 1 mg und 1 g einer erfindungsgemäßen Verbindung und vorzugsweise zwischen 100 mg und 1 g einer erfindungsgemäßen Verbindung enthält. Besonders bevorzugt ist eine Tablette oder Kapsel, die zwischen 50 mg und 800 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung, vorzugsweise im Bereich von 100 mg bis 500 mg, enthält.

**[0104]** Gemäß einer weiteren Ausgestaltung handelt es sich bei der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung um eine Zusammensetzung, die zur intravenösen, subkutanen oder intramuskulären Injektion geeignet ist, beispielsweise eine Injektion, die zwischen 0,1% w/v und 50% w/v (zwischen 1 mg/ml und 500 mg/ml) einer erfindungsgemäßen Verbindung enthält.

**[0105]** Jeder Patient kann beispielsweise eine tägliche intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Dosis von  $0,5 \text{ mgkg}^{-1}$  bis  $20 \text{ mgkg}^{-1}$  einer erfindungsgemäßen Verbindung erhalten, wobei die Zusammensetzung 1- bis 4mal pro Tag verabreicht wird. Nach einer anderen Ausführungsform wird eine Tagesdosis von  $5 \text{ mgkg}^{-1}$  bis  $20 \text{ mgkg}^{-1}$  einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht. Die intravenöse, subkutane und intramuskuläre Dosis kann als Bolusinjektion gegeben werden. Alternativ dazu kann die intravenöse Dosis durch kontinuierliche Infusion über einen bestimmten Zeitraum verabreicht werden. Alternativ dazu kann jeder Patient eine orale Tagesdosis erhalten, die ungefähr der parenteralen Tagesdosis entspricht, wobei die Zusammensetzung 1- bis 4mal täglich verabreicht wird.

**[0106]** Eine intravenös zu dosierende pharmazeutische Zusammensetzung kann vorteilhafterweise (beispielsweise zur Erhöhung der Stabilität) ein geeignetes Bakterizid, Antioxidans oder Reduktionsmittel oder ein geeignetes Sequestrieremittel enthalten.

**[0107]** Bei den obigen anderen Merkmalen und pharmazeutische Zusammensetzungen, Verfahren, Methoden, die Verwendung und die Medikamentenherstellung betreffenden Merkmalen können auch die hier beschriebenen alternativen und bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen zutreffen.

#### Antibakterielle Wirkung:

**[0108]** Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutisch annehmbaren Verbindungen handelt es sich um wertvolle antibakterielle Mittel mit gutem in-vitro-Wirkungsspektrum gegen standardmäßige Gram-positive Organismen, die zur Prüfung auf Wirkung gegen pathogene Bakterien verwendet werden. Insbesondere zeigen die erfindungsgemäßen pharmazeutisch annehmbaren Verbindungen Wirkung gegen Enterokokken, Pneumokokken und Methicillin-resistente Stämme von *S. aureus* und Coagulase-negative Staphylokokken zusammen mit Haemophilus- und Moraxella-Stämmen. Das antibakterielle Spektrum und die antibakterielle Wirksamkeit einer bestimmten Verbindung können in einem Standardtestsystem bestimmt werden.

**[0109]** Die (antibakteriellen) Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in herkömmlichen in-vivo-Tests demonstriert und beurteilt werden, beispielsweise durch orale und/oder intravenöse Gabe einer Verbindung an einen Warmblüter nach Standardmethoden.

**[0110]** Mit einem standardmäßigen in-vitro-Testsystem wurden die folgenden Ergebnisse erhalten. Die Beschreibung der Wirkung erfolgt anhand der mit Hilfe der Agar-Verdünnungstechnik mit einer Inokulumgröße von  $10^4$  KBE/Spot bestimmten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK). Verbindungen sind in der Regel im Bereich von 0,01 bis 256  $\mu\text{g/ml}$  wirksam.

**[0111]** Die Prüfung von Staphylokokken erfolgte auf Agar mit einer Inokulumgröße von  $10^4$  KBE/Spot und einer Inkubationstemperatur von  $37^\circ\text{C}$  über einen Zeitraum von 24 Stunden – Standardtestbedingungen für die Expression von Methicillin-Resistenz.

**[0112]** Die Prüfung von Streptokokken und Enterokokken erfolgte auf Agar mit 5% defibriniertem Pferdeblut, einer Inokulumgröße von  $10^4$  KBE/Spot und einer Inkubationstemperatur von  $37^\circ\text{C}$  in einer Atmosphäre mit 5% Kohlendioxid über einen Zeitraum von 48 Stunden – Blut ist für das Wachstum einiger der Testorganismen notwendig. Die Prüfung anspruchsvoller Gram-negativer Organismen erfolgte in Müller-Hinton-Bouillon mit Hä-

min und NAD in aerober Anzucht bei 37°C über einen Zeitraum von 24 Stunden mit einer Inokulumgröße von  $5 \times 10^4$  KBE/Vertiefung.

**[0113]** So wurden beispielsweise für die Verbindung des Beispiels 1 die folgenden Ergebnisse erhalten:

Organismus	MHK ( $\mu\text{g/ml}$ )
Staphylococcus aureus:	
MSQS	0,125
MRQR	0,25
Streptococcus pneumoniae	0,125
Streptococcus pyogenes	0,125
Haemophilus influenzae	2
Moraxella catarrhalis	0,5

MSQS = Methicillin-empfindlich und Chinolon-empfindlich

MRQR = Methicillin-resistent und Chinolon-resistent

**[0114]** Bestimmte im Folgenden beschriebene und im Schutzbereich der Erfindung liegende Zwischenprodukte und/oder Referenzbeispiele können ebenfalls wertvolle Wirkung besitzen und werden als weiteres Merkmal der Erfindung bereitgestellt.

**[0115]** Die Erfindung wird nun anhand der folgenden Beispiele erläutert, aber nicht eingeschränkt, wobei, sofern nicht anders vermerkt:

(i) Eindampfungen am Rotationsverdampfer im Vakuum durchgeführt wurden und Aufarbeitungsvorschriften nach Abfiltrieren von restlichen Feststoffen ausgeführt wurden;

(ii) bei Umgebungstemperatur, d.h. in der Regel im Bereich von 18–26°C, und an der Luft gearbeitet wurde, sofern nicht anders vermerkt oder sofern der Fachmann nicht ansonsten unter Inertatmosphäre arbeiten würde;

(iii) Säulenchromatographie (nach der Flash-Methode) zur Reinigung von Verbindungen verwendet und an Merck-Kieselgel (Art. 9385) vorgenommen wurde, sofern nicht anders vermerkt;

(iv) Ausbeuten lediglich zur Erläuterung angegeben sind und nicht unbedingt das erzielbare Maximum darstellen;

(v) die Struktur der erfindungsgemäßen Endprodukte der Formel (I) im Allgemeinen durch NMR und Massenspektrometrie bestätigt wurde [kernmagnetische Resonanzspektren wurden, sofern nicht anders vermerkt, im Allgemeinen in DMSO- $d_6$  auf einem Spektrometer der Bauart Gemini 2000 von Varian bei einer Feldstärke von 300 MHz oder einem Spektrometer der Bauart AM250 von Bruker bei einer Feldstärke von 250 MHz aufgenommen; chemische Verschiebungen sind als Tieffeldverschiebungen gegenüber Tetramethylsilan als internem Standard ( $\delta$ -Skala) in Teilen pro Million angegeben, und die Signalmultiplizitäten sind folgendermaßen angegeben: s: Singulett; d: Dublett; AB oder dd: Dublett von Dubletts; dt: Dublett von Triplets; dm: Dublett von Multipletts; t: Triplett; m: Multiplett; br: breit; FAB-Massenspektrometriedaten (FAB = fast atom bombardment) wurden im Allgemeinen unter Verwendung eines Plattform-Spektrometers (von Micromass) in Elektronenspray gefahren, und je nachdem wurden entweder Daten positiver Ionen oder Daten negativer Ionen gesammelt];

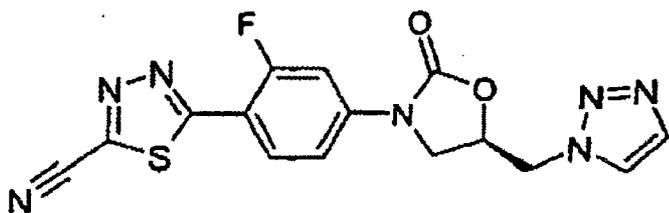
(vi) jedes Zwischenprodukt auf den für die nächste Stufe benötigten Standard gereinigt wurde und genau genug charakterisiert wurde, um die Korrektheit der zugeordneten Struktur zu bestätigen; die Reinheit mittels HPLC, DC oder NMR beurteilt wurde und die Identität je nachdem durch Infrarotspektroskopie (IR), Massenspektroskopie (MS) oder NMR-Spektroskopie bestimmt wurde;

(vii) die folgenden Abkürzungen verwendet werden können:

DMF steht für N,N-Dimethylformamid; DMA steht für N,N-Dimethylacetamid; TLC steht für Dünnschichtchromatographie; HPLC steht für Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie; MPLC steht für Mitteldruck-Flüssigkeitschromatographie; DMSO steht für Dimethylsulfoxid;  $\text{CDCl}_3$  steht für deuteriertes Chloroform; MS steht für Massenspektroskopie; ESP steht für Elektronenspray; EI steht für Elektronenstoß; CI steht für chemische Ionisation; EtOAc steht für Essigsäureethylester; MeOH steht für Methanol.

**[0116]** Jedes der folgenden Beispiele umfasst eine unabhängige Ausgestaltung der Erfindung.

Beispiel 1: (5R)-3-(3-Fluor-4-(5-cyano-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

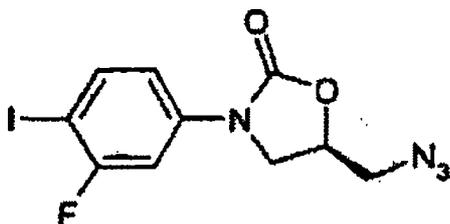


[0117] Eine Mischung aus (5R)-3-(3-Fluor-4-(trimethylstannyl)-phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (442 mg, 1,0 mmol), 5-Chlor-1,3,4-thiadiazol-2-carbonitril (151 mg, 1,0 mmol) und Triphenylarsin (32 mg, 0,1 mmol) in N-Methyl-2-pyrrolidinon (5 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre mit Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (48 mg, 0,05 mmol) behandelt und dann unter Stickstoffatmosphäre 14 Stunden bei 75°C gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Eine Lösung des nichtflüchtigen dunklen öligen Rückstands in Essigsäureethylester (10 ml) wurde mit wässriger Kaliumfluoridlösung (2 M, 10 ml) behandelt. Die Mischung wurde zwei Minuten verwirbelt und dann 15 Minuten gerührt. Dann wurde die Mischung mit Essigsäureethylester (150 ml) extrahiert und das Extrakt getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Das getrocknete Extrakt wurde filtriert, wonach das Filtrat unter vermindertem Druck aufkonzentriert und der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel (20 g) (Gradient von Dichlormethan bis 2% Methanol in Dichlormethan) gereinigt wurde, was das gewünschte Produkt (199 mg) ergab.

MS (ESP) 372,06 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,93 (dd, 1H); 4,27 (t, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,16 (m, 1H); 7,27 (dd, 1H); 7,44 (m, 1H); 6,98 (t, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,16 (s, 1H).

[0118] Das Zwischenprodukt für diese Verbindung wurde folgendermaßen hergestellt:

(5R)-5-Azidomethyl-3-(3-fluor-4-iodphenyl)-1,3-oxazolidin-2-on

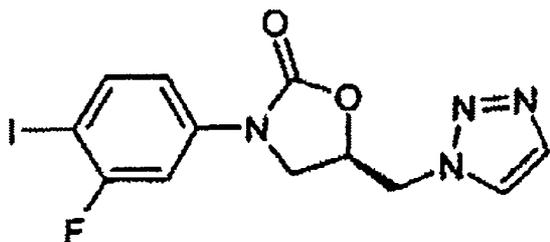


[0119] Eine gerührte Lösung von (5R)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-5-hydroxymethyl-1,3-oxazolidin-2-on (55,8 g) und Triethylamin (46,1 ml) in trockenem Dichlormethan (800 ml) wurde unter Trockenstickstoffatmosphäre tropfenweise mit Methansulfonylchlorid (17,9 ml) versetzt und mit Hilfe eines Eisbads unter Raumtemperatur gehalten. Die gerührte Reaktionsmischung wurde über einen Zeitraum von 3 Stunden auf Raumtemperatur kommen gelassen und dann nacheinander mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Durch Abziehen von Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde das Mesylat-Zwischenprodukt als gelber Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0120] Eine gerührte Lösung einer Mischung aus dem Mesylat-Zwischenprodukt (68 g) und Natriumazid (32,3 g) in DMF (800 ml) wurde über Nacht auf 75°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit Wasser verdünnt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden nacheinander mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Durch Abziehen von Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde ein gelbes Öl erhalten, das mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt wurde. Durch Elution mit Essigsäureethylester-Hexangemisch (1:1) wurde das Azid-Produkt in Form eines gebrochenen weißen Feststoffs (49 g) erhalten. Das Produkt konnte durch Triturieren mit Essigsäureethylester/Hexangemisch weiter gereinigt werden.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,57–3,64 (dd, 1H); 3,70–3,77 (dd, 1H); 3,81–3,87 (dd, 1H); 4,06 (t, 1H); 4,78–4,84 (m, 1H); 7,05–7,09 (ddd, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,68–7,74 (dd, 1H).

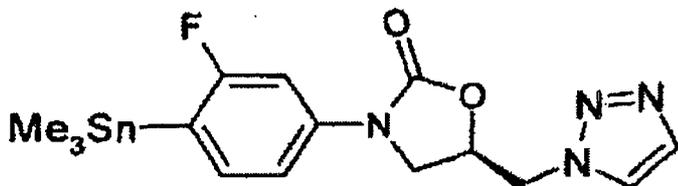
(5R)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



**[0121]** Eine gerührte Lösung einer Mischung aus dem (5R)-5-Azidomethyl-3-(3-fluor-4-iodphenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (30 g) und Bicyclo[2.2.1]heptadien (30 ml) in Dioxan (300 ml) wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft, was einen braunen Feststoff ergab. Der braune Feststoff wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Durch Elution mit Methanol/Chloroform (98:2 bis 95:5) wurde das Triazol-Produkt in Form eines blassgelben Feststoffs (20 g) erhalten. Das Produkt konnte durch Triturieren mit Dichlormethan/Hexangemisch (1:1) weiter gereinigt werden, was einen gebrochen weißen Feststoff ergab.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,86–3,92 (dd, 1H); 4,23 (t, 1H); 4,83 (d, 2H); 5,11–5,19 (m, 1H); 7,12–7,16 (dd, 1H); 7,47–7,51 (dd, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,79–7,85 (dd, 1H); 8,16 (s, 1H).

(5R)-3-(3-Fluor-4-(trimethylstannyl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



**[0122]** Eine Mischung aus (5R)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (5,39 g, 13,9 mmol) und Hexamethyldizinn (5 g, 15,3 mmol) in Dioxan (50 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre mit Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (487 mg, 0,69 mmol) behandelt und dann unter Stickstoffatmosphäre 90 Minuten bei 90°C gerührt. Nach Zugabe von Kieselgel (5 g) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das verbleibende Pulver wurde auf eine Kieselgelsäule (100 g) gegeben und eluiert (Gradient von 1% Methanol in Dichlormethan bis 2,5% Methanol in Dichlormethan), was das gewünschte Produkt (4,545 g) ergab.

MS (ESP) 423, 425, 427 ( $\text{MH}^+$ ) für  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2\text{Sn}$ .

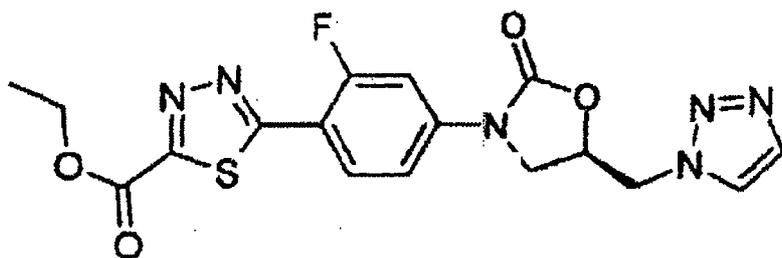
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,32 (s, 9H); 3,90 (dd, 1H); 4,25 (t, 1H); 4,85 (d, 2H); 5,16 (m, 1H); 7,26 (dd, 1H); 7,33 (dd, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,18 (s, 1H).

**[0123]** Die Herstellung von 5-Chlor-[1,3,4]thiadiazol-2-carbonitril wird in

- Gadwood, Robert C.; Barbachyn, Michael Robert; Toops, Dana Scott; Smith, Herman Walden; Vaillancourt, Valerie Ann. Preparation of azolypiperazinylphenyloxazolidinones as antimicrobials. U.S. (1998), 34 S. CODEN:USXXAM US 5736545 A 19980407 CAN 128:270612 AN 1998:219349 CAPLUS
- Gadwood, Robert C.; Barbachyn, Michael R.; Toops, Dana S.; Smith, Herman W.; Vaillancourt, Valerie A. Preparation of 3-[4-(4-azolyl-1-piperazinyl)phenyl]oxazolidin-2-ones as bactericides. Int. PCT-Anm. (1997), 79 S. CODEN:PIXXD2 WO 9730981 A1 19970828 CAN 127:278210 AN 1997:579705 CAPLUS

beschrieben.

Beispiel 2: (5R)-3-(3-Fluor-4-(5-ethoxycarbonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



**[0124]** Eine Mischung aus (5R)-3-(3-Fluor-4-(trimethylstannyl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (436 mg, 1,0 mmol), 5-Chlor-1,3,4-thiadiazol-2-carbonsäureethylester (197 mg, 0,9 mmol) und Tris(2-furyl)phosphin (24 mg, 0,1 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre mit Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (47 mg, 0,05 mmol) behandelt. Die Mischung wurde unter Stickstoffatmosphäre 14 Stunden bei 75°C gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Eine Lösung des nichtflüchtigen dunklen öligen Rückstands in Essigsäureethylester (10 ml) wurde mit wässriger Kaliumfluoridlösung (2 M, 10 ml) behandelt. Die Mischung wurde zwei Minuten verwirbelt und dann 15 Minuten gerührt. Dann wurde die Mischung mit Essigsäureethylester (150 ml) extrahiert und das Extrakt getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Das getrocknete Extrakt wurde filtriert, wonach das Filtrat unter vermindertem Druck aufkonzentriert und der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel (20 g) (Gradient von Dichlormethan bis 2% Methanol in Dichlormethan) gereinigt wurde, was das gewünschte Produkt (40 mg) ergab.

MS (ESP) 419,09 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,31 (t, 3H); 3,93 (dd, 1H); 4,26 (t, 1H); 4,39 (q, 2H); 4,80 (d, 2H); 5,14 (m, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,32 (t, 1H).

**[0125]** Die Herstellung von 2-Chlor-1,3,4-thiadiazol-5-carbonsäureethylester wird in

- Gadwood, Robert C.; Barbachyn, Michael R.; Toops, Dana S.; Smith, Herman W.; Vaillancourt, Valerie A. Preparation of 3-[4-(4-azolyl-1-piperazinyl)phenyl]oxazolidin-2-ones as bactericides. Int. PCT-Anm. (1997), 79 S. CODEN:PIXXD2 WO 9730981 A1 19970828 CAN 127:278210 AN 1997:579705 CAPLUS
- Demaree, Patricia; Doria, Marie Carmen; Muchowski, Joseph M. The reaction of certain α-diazocarbonyl compounds with thiophosgene and ethyl chlorodithioformate. Can. J. Chem. (1977), 55(2), 243–50. CODEN: CJCHAG CAN 88: 6803 AN 1978:6803 CAPLUS

beschrieben.

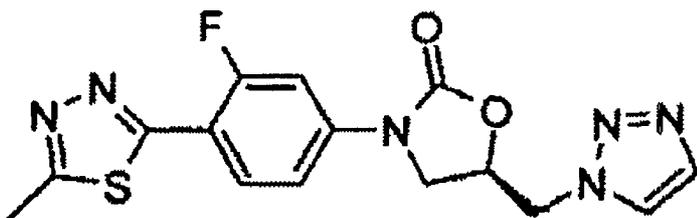
Beispiel 3: (5R)-3-(4-(5-(Aminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

**[0126]** Eine Mischung aus (5R)-3-(3-Fluor-4-(trimethylstannyl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (425 mg, 1,0 mmol), (2-Brom-1,3-thiazol-5-yl)methylcarbamidsäure-tert.-butylester (293 mg, 1,0 mmol) und Kupfer(I)-iodid (38 mg, 0,2 mmol) in DMF (3 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (56 mg, 0,05 mmol) behandelt. Die Mischung wurde unter Stickstoffatmosphäre 5 Stunden bei 75°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit wässriger Kaliumfluoridlösung (2 M, 10 ml) behandelt. Nach Zusatz von Essigsäureethylester (10 ml) wurde die Mischung 5 Minuten verwirbelt. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Essigsäureethylester (100 ml) extrahiert und das Extrakt getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Das getrocknete Extrakt wurde filtriert, wonach das Filtrat unter vermindertem Druck aufkonzentriert und der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel (20 g) (Gradient von Dichlormethan bis 10% Methanol in Dichlormethan) gereinigt wurde, was einen gelben Feststoff ergab. Dieser wurde in Trifluoressigsäure (5 ml) gelöst und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abziehen der Trifluoressigsäure im Vakuum wurde der Rückstand in DMSO (3 ml) gelöst. Dies wurde durch Umkehrphasenchromatographie (5% Acetonitril bis 95% Acetonitril in Wasser) gereinigt, was das gewünschte Produkt (70 mg) ergab.

MS (ESP) 375,11 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,95 (dd, 1H); 4,28 (t, 1H); 4,39 (q, 2H); 4,84 (d, 2H); 5,18 (m, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 8,20 (t, 1H); 8,26 (s, 2H).

Beispiel 4: (5R)-3-(3-Fluor-4-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



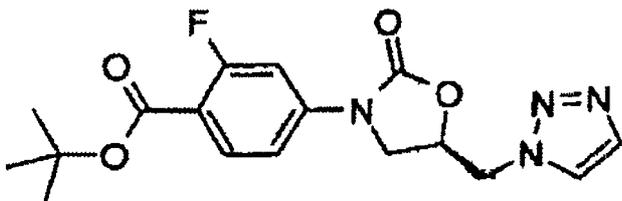
[0127] Eine Mischung aus 2-Fluor-N'-acetyl-4-((5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl)benzohydrazid (268 mg, 0,74 mmol) und Lawesson-Reagens (597 mg, 1,47 mmol) in wasserfreiem Toluol (5 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Chromatographie an C18-Kieselgel (Gilson HPLC) (Gradient von Dichlormethan bis 2% Methanol in Dichlormethan) gereinigt, was das gewünschte Produkt (199 mg) ergab.

MS (ESP) 372,06 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,82 (s, 3H); 3,99 (dd, 1H); 4,33 (t, 1H); 4,89 (d, 2H); 5,21 (m, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,69 (dd, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,27 (m, 1H).

[0128] Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurde folgendermaßen hergestellt:

2-Fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)benzoesäure-tert.-butylester

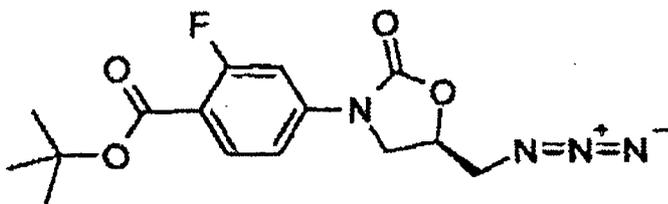


[0129] 4-((5R)-5-(Azidomethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)-2-fluorbenzoesäure-tert.-butylester (15 g, 44,6 mmol) wurde in Dioxan (100 ml) gelöst. Nach Zugabe von Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien (12,3 g, 133,8 mmol) wurde die Mischung unter Stickstoff 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit Hexangemisch behandelt, was einen Niederschlag ergab, der abfiltriert, mit Essigsäureethylester gewaschen und als das gewünschte Produkt gesammelt wurde. Das Filtrat wurde aufkonzentriert und unter Verwendung von 100% Essigsäureethylester als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was eine weitere Probe der Titelverbindung ergab (kombiniertes Produktgewicht 14,3 g).

MS (ESP) 363,22 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

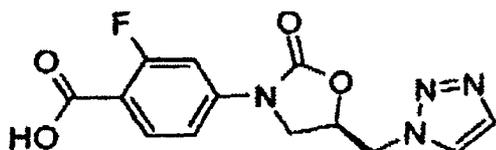
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,55 (s, 9H); 3,97 (m, 1H); 4,28 (t, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,20 (m, 1H); 7,39 (dd, 1H); 7,52 (dd, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,86 (t, 1H); 8,20 (s, 1H).

[0130] 4-((5R)-5-(Azidomethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)-2-fluorbenzoesäure-tert.-butylester



ist vorbeschrieben worden in Gordeev, Mikhail F.; Luehr, Gary W.; Patel, Dinesh V.; Gadwood, Robert C. Preparation of N-acyl-3-aryl-2-oxooxazolidine-5-methanamines as bactericides. Int. PCT-Anm. (2001), 134 S. CO-DEN: PIXXD2 WO 0109107 A 20010208 CAN 134:163021 AN 2001:101116 CAPLUS.

## 2-Fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)benzoesäure

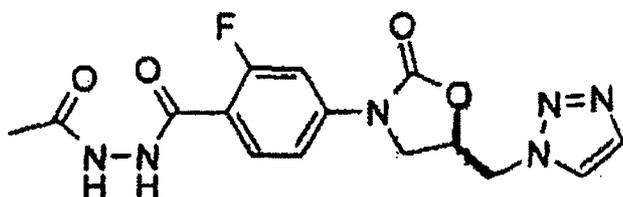


**[0131]** 2-Fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)benzoesäure-tert.-butylester (14,2 g, 39,2 mmol) in Dichlormethan wurde bei 0°C mit 4 N HCl in Dioxan (5 Äquivalente) behandelt, wonach die Mischung 2 Stunden gerührt und dabei auf Raumtemperatur kommen gelassen wurde. Durch Abziehen von Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde das gewünschte Produkt (11,9 g) in einer zur Verwendung ohne weitere Reinigung geeigneten Form erhalten.

MS (ESP) 307,14 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,97 (m, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,20 (m, 1H); 7,39 (dd, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,90 (t, 1H); 8,20 (s, 1H); 13,11 (s, bd, 1H).

## N'-Acetyl-2-fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol)-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)benzohydrazid

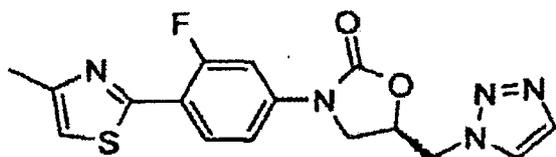


**[0132]** Eine Mischung aus 2-Fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)benzoesäure (450 mg, 1,47 mmol), HATU (565 mg, 1,49 mmol) und Diisopropylethylamin (285 mg, 2,21 mmol) in trockenem DMF (5 ml) wurde 30 Minuten bei 0°C gerührt und dann mit Essigsäurehydrazid (130,7 mg, 1,76 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann auf Raumtemperatur kommen gelassen und 2 Stunden gerührt. Dann wurde die Mischung mit Dichlormethan (20 ml) verdünnt, mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (5% MeOH in Dichlormethan) gereinigt, was das gewünschte Produkt (289 mg) ergab.

MS (ESP+) 363,16 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,92 (s, 3H); 3,96 (dd, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,88 (d, 2H); 5,20 (m, 1H); 7,38 (dd, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 9,97 (s, 1H); 10,05 (s, 1H).

## Beispiel 5: (5R)-3-(3-Fluor-4-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



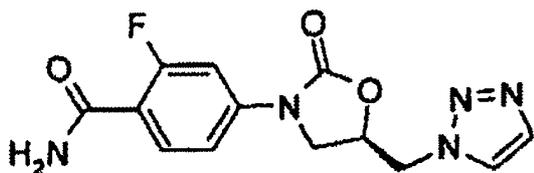
**[0133]** Eine Mischung aus 2-Fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)benzocarbithioamid (30 mg, 0,094 mmol) und 1-Chloraceton (13 mg, 0,14 mmol) in trockenem DMF wurde über Nacht bei 60°C gerührt. Nach Abziehen von Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Umkehrphasenchromatographie (MPLC-C18-Säule von Gilson, 5% bis 95% Acetonitril in H<sub>2</sub>O) gereinigt, was die Titelverbindung (21 mg) ergab.

MS (ESP) 360,25 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,47 (s, 3H); 3,99 (dd, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,88 (d, 2H); 5,20 (m, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,64 (dd, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,21 (m, 1H).

**[0134]** Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

## 2-Fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)benzamid

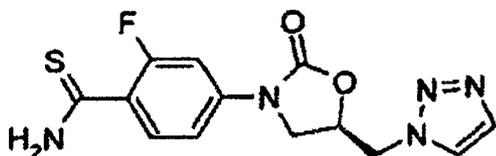


**[0135]** Eine Lösung von 2-Fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)benzoesäure (2,5 g, 8,17 mmol) in trockenem Dichlormethan (25 ml) wurde bei 0°C mit Oxalylchlorid (1,56 g, 12,26 mmol) zusammen mit einem Tropfen Dimethylformamid behandelt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und dann eine Stunde gerührt. Dann wurde Ammoniumhydroxid (10 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Die Mischung wurde mit zusätzlichem Dichlormethan (20 ml) und dann mit Hexangemisch (30 ml) verdünnt, was einen Niederschlag ergab, der abfiltriert wurde, was das gewünschte Produkt (1,5 g) ergab.

MS (ESP) 306 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,96 (m, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,20 (m, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,49 (dd, 1H); 7,60 (s, 2H); 7,74 (t, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,20 (s, 1H).

## 2-Fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)benzolphioamid

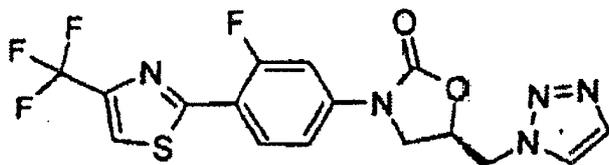


**[0136]** Eine Mischung aus 2-Fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)benzamid (95 mg, 0,31 mmol) und Lawesson-Reagens (126 mg, 0,31 mmol) in trockenem Toluol (1 ml) wurde in einem Mikrowellen-Reaktionsgefäß verschlossen und dann in einem Microwave-Reaktor von Smith 20 Minuten bei 160°C bestrahlt. Nach Abziehen von Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Umkehrphasenchromatographie (Gilson MPLC; C18-Säule; 5% bis 95% Acetonitril in H<sub>2</sub>O) gereinigt, was die Titelverbindung (35 mg) ergab.

MS (ESP+) 322,24 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,94 (dd, 1H); 4,28 (t, 1H); 4,87 (d, 2H); 5,19 (m, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 9,48 (s, 1H); 10,10 (s, 1H).

## Beispiel 6: (5R)-3-(3-Fluor-4-(4-trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

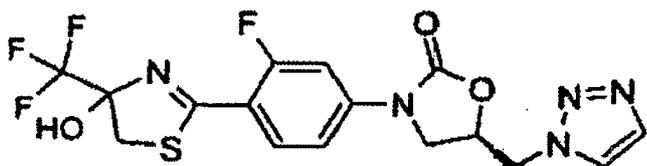
**[0137]**

(5R)-3-(3-Fluor-4-(4-hydroxy-4-(trifluormethyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (25 mg, 0,058 mmol) in Ethanol (3 ml) wurde im Bombenrohr 7 Tage auf 150°C erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; 5% MeOH in Dichlormethan) gereinigt, was die Titelverbindung (14 mg) ergab.

MS (ESP) 414,18 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,99 (dd, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,88 (d, 2H); 5,20 (m, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,65 (dd, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,10 (m, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,38 (s, 1H).

(5R)-3-(3-Fluor-4-(4-hydroxy-4-(trifluormethyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

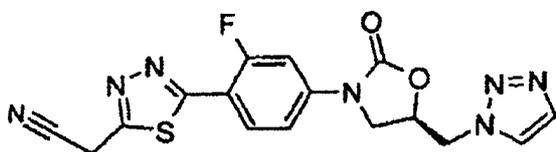


**[0138]** Eine Mischung aus 2-Fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)benzocarbathioamid (30 mg, 0,094 mmol) und 1-Brom-3,3,3-trifluoracetone (27 mg, 0,14 mmol) in trockenem DMF wurde über Nacht bei 60°C gerührt. Nach Abziehen von Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Umkehrphasenchromatographie (Gilson MPLC; C18-Säule, 5% bis 95% Acetonitril in H<sub>2</sub>O) gereinigt, was die Titelverbindung (32 mg) ergab.

MS (ESP) 432,07 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,52 (d, 1H); 3,82 (d, 1H); 3,98 (dd, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,88 (d, 2H); 5,20 (m, 1H); 7,49 (dd, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,01 (t, 1H); 8,21 (s, 1H).

Beispiel 7: (5-(2-Fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)phenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetonitril



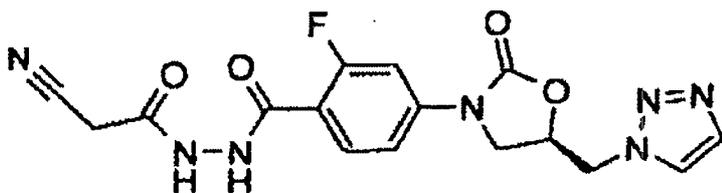
**[0139]** Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 4 aus N'-(Cyanoacetyl)-2-fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)benzohydrazid hergestellt.

MS (ESP+) 386,06 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,01 (dd, 1H); 4,33 (t, 1H); 4,80 (s, 2H); 4,88 (dd, 2H); 5,20 (m, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,71 (dd, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,30 (t, 1H).

**[0140]** Das Zwischenprodukt für diese Verbindung wurde folgendermaßen hergestellt:

N'-(Cyanoacetyl)-2-fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)benzohydrazid

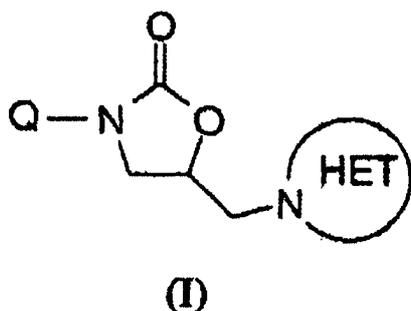


**[0141]** Eine Mischung von 2-Fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)benzoesäure (450 mg, 1,47 mmol), HATU (671 mg, 1,764 mmol) und Diisopropylethylamin (285 mg, 2,21 mmol) in trockenem THF (5 ml) wurde 30 Minuten bei 0°C gerührt und dann mit Cyanoacetohydrazid (219 mg, 2,21 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann auf Raumtemperatur kommen gelassen und 2 Stunden gerührt. Dann wurde die Mischung mit Dichlormethan (20 ml) verdünnt, mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (5% MeOH in Dichlormethan) gereinigt, was das gewünschte Produkt (300 mg) ergab.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,71 (s, 2H); 3,96 (dd, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,88 (d, 2H); 5,20 (m, 1H); 7,38 (dd, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 10,32 (s, 1H); 10,44 (s, 1H).

### Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon,



wobei:

HET ein N-gebundener 5-gliedriger vollständig oder teilweise ungesättigter heterocyclischer Ring ist, der entweder (i) 1 bis 3 weitere Stickstoff-Heteroatome, oder (ii) ein weiteres Heteroatom, ausgewählt aus O und S, zusammen mit einem wahlfreien weiteren Stickstoff-Heteroatom, enthält; wobei der Ring gegebenenfalls an einem C-Atom, und zwar nicht an einem C-Atom neben dem Verknüpfungs-N-Atom, durch eine Oxo- oder Thioxo-Gruppe substituiert ist; und/oder wobei der Ring gegebenenfalls an irgendeinem zugänglichen C-Atom, und zwar nicht an einem C-Atom neben dem Verknüpfungs-N-Atom, durch einen Substituenten Rs substituiert ist, wobei:

Rs ausgewählt ist aus der Gruppe:

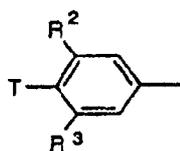
(Rsa): Halogen, (1-4C)Alkoxy, (2-4C)Alkenyloxy, (2-4C)Alkenyl, (2-4C)Alkynyl, (3-6C)Cycloalkyl, (3-6C)Cycloalkenyl, Amino, (1-4C)Alkylamino, Di-(1-4C)alkylamino, (2-4C)Alkenylamino, (1-4C)Alkylcarbonylamino, (1-4C)Alkylthiocarbonylamino, (1-4C)Alkyl-OCO-NH-, (1-4C)Alkyl-NH-CO-NH-, (1-4C)Alkyl-NH-CS-NH-, (1-4C)Alkyl-SO<sub>2</sub>-NH- oder (1-4C)Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 ist); oder

Rs ausgewählt ist aus der Gruppe:

(Rsb): (1-4C)Alkylrest, welcher gegebenenfalls durch einen Substituenten substituiert ist, der aus Hydroxy, (1-4C)Alkoxy, Amino, Cyano, Azido, (2-4C)Alkenyloxy, (1-4C)Alkylcarbonyl, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, (1-4C)Alkylamino, (2-4C)Alkenylamino, (1-4C)Alkyl-SO<sub>2</sub>-NH-, (1-4C)Alkylcarbonylamino, (1-4C)Alkylthiocarbonylamino, (1-4C)Alkyl-OCO-NH-, (1-4C)Alkyl-NH-CO-NH-, (1-4C)Alkyl-NH-CS-NH-, (1-4C)Alkyl-SO<sub>2</sub>-NH-, (1-4C)Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 ist), (3-6C)Cycloalkyl, (3-6C)Cycloalkenyl, oder einem N-verknüpften 5-gliedrigen Heteroarylring ausgewählt ist, wobei der Ring entweder (i) 1 bis 3 weitere Stickstoff-Heteroatome oder (ii) ein weiteres Heteroatom, das aus O und S ausgewählt ist, zusammen mit einem wahlfreien weiteren Stickstoff-Heteroatom enthält; wobei der Ring gegebenenfalls an einem Kohlenstoffatom durch eine Oxo- oder Thiooxogruppe substituiert ist; und/oder der Ring gegebenenfalls an einem Kohlenstoffatom durch 1 oder 2 (1-4C)Alkylreste und/oder an einem zugänglichen Stickstoffatom (mit der Maßgabe, dass der Ring nicht hierdurch quaternisiert wird) durch (1-4C)Alkyl substituiert ist;

und wobei bei jedem Vorkommen eines Rs-Substituenten, der eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Einheit in (Rsa) oder (Rsb) enthält, eine jede solche Einheit an einem zugänglichen Kohlenstoffatom durch einen oder mehrere Substituenten, welche aus F, Cl und Br unabhängig ausgewählt sind, und/oder durch eine Cyanogruppe gegebenenfalls weiter substituiert ist; und/oder wobei der Ring an einem zugänglichen Stickstoffatom (mit der Maßgabe, dass der Ring dadurch nicht quaternisiert wird) durch (1-4C)Alkyl gegebenenfalls substituiert ist; oder HET ein N-verknüpfter 6-gliedriger Dihydroheteroarylring ist, der insgesamt bis zu drei Stickstoff-Heteroatome enthält (einschließlich des Verbindungs-Heteroatoms), wobei der Ring an einem geeigneten C-Atom, und zwar nicht an einem C-Atom neben dem Verbindungs-N-Atom, durch Oxo oder Thioxo substituiert ist, und/oder wobei der Ring an einem zugänglichen C-Atom, und zwar nicht an einem C-Atom neben dem Verbindungs-N-Atom, durch ein oder zwei Substituenten Rs, wobei Rs die vorstehend definierte Bedeutung hat, und/oder an einem zugänglichen Stickstoffatom (mit der Maßgabe, dass der Ring dadurch nicht quaternisiert wird) durch (1-4C)Alkyl gegebenenfalls substituiert ist; und wobei bei jedem Vorkommen von Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkyl-HET-Substituenten, ein jeder gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, die unabhängig voneinander aus F, Cl und Br ausgewählt sind, und/oder durch eine Cyanogruppe substituiert ist;

Q für Q1 steht:

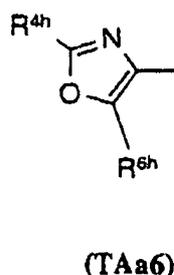
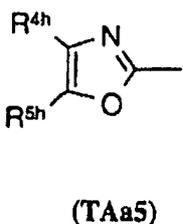
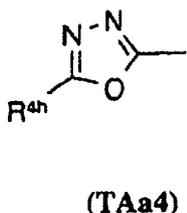
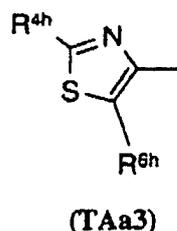
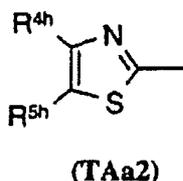
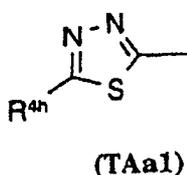


**Q1**

wobei:

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig Wasserstoff oder Fluor sind;

T aus den folgenden Gruppen der Formel (TAa1) bis (TAa6) unten (wobei AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 und CY2 die nachstehend definierte Bedeutung haben) ausgewählt ist;



wobei:

R<sup>6h</sup> Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist, und R<sup>4h</sup> und R<sup>5h</sup> unabhängig aus Wasserstoff, Cyano, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, -CONRvRw, Hydroxy(1-4C)alkyl, NRvRw(1-4C)Alkyl, -NRcRv(1-4C)alkyl ausgewählt sind; wobei Rv Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist; Rw Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist;

wobei Rc aus den Gruppen (Rc1) bis (Rc5) ausgewählt ist:-

(Rc1) (1-6C)Alkyl {gegebenenfalls durch einen oder mehrere (1-4C)Alkanoylreste substituiert (einschließlich geminaler Disubstitution) und/oder gegebenenfalls durch Cyano, (1-4C)Alkoxy, Trifluormethyl, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, Phenyl (gegebenenfalls substituiert wie für AR1 nachstehend definiert), (1-4C)AlkylS(O)<sub>q</sub>- (q ist 0, 1 oder 2) monosubstituiert; oder an einem beliebigen Kohlenstoffatom außer am ersten der (1-6C)Alkylkette gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen (einschließlich geminaler Disubstitution) substituiert, welche jeweils unabhängig aus Hydroxy und Fluor ausgewählt sind, und/oder gegebenenfalls monosubstituiert durch Oxo, -NRvRw [wobei Rv Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist; Rw Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist], (1-6C)Alkanoylamino, (1-4C)Alkoxy-carbonylamino, N-(1-4C)Alkyl-N-(1-6C)alkanoylamino, (1-4C)AlkylS(O)<sub>p</sub>NH- oder (1-4C)AlkylS(O)<sub>p</sub>-((1-4C)Alkyl)N- (p ist 1 oder 2)};

(Rc2) R<sup>13</sup>CO<sup>-</sup>, R<sup>13</sup>SO<sub>2</sub><sup>-</sup> oder R<sub>13</sub>CS<sup>-</sup>,

wobei R<sup>13</sup> aus (Rc2a) bis (Rc2e) ausgewählt ist:

(Rc2a) AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1, CY2;

(Rc2b) Wasserstoff, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, -NRvRw [wobei Rv Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist; Rw Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist], Ethenyl, 2-(1-4C)Alkylethenyl, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-((1-4C)alkyl)ethenyl, 2-Nitroethenyl, 2-Nitro-2-((1-4C)alkyl)ethenyl, 2-((1-4C)Alkylaminocarbonyl)ethenyl, 2-((1-4C)Alkoxy-carbonyl)ethenyl, 2-(AR1)Ethenyl, 2-(AR2)Ethenyl, 2-(AR2a)Ethenyl;

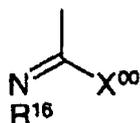
(Rc2c) (1-10C)Alkyl {gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppen (einschließlich geminaler Disubstitution), die jeweils unabhängig aus Hydroxy, (1-10C)Alkoxy, (1-4C)Alkoxy-(1-4C)alkoxy, (1-4C)Alkoxy-(1-4C)alkoxy-(1-4C)alkoxy, (1-4C)Alkanoyl, Carboxy, Phosphoryl [-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>], und Mono- und Di-(1-4C)alkoxy-Derivaten davon], Phosphiryl [-O-P(OH)<sub>2</sub> und Mono- und Di-(1-4C)alkoxy-Derivaten davon] und Amino ausgewählt sind; und/oder gegebenenfalls substituiert durch eine Gruppe, die aus Phosphonat [Phosphono, -P(O)(OH)<sub>2</sub>], und Mono- und Di-(1-4C)alkoxy-Derivaten davon], Phosphinat [-P(OH)<sub>2</sub> und Mono- und Di-(1-4C)alkoxy-Derivaten davon], Cyano, Halogen, Trifluormethyl, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, (1-4C)Alkoxy-(1-4C)alkoxy-carbonyl, (1-4C)Alkoxy-(1-4C)alkoxy-(1-4C)alkoxy-carbonyl, (1-4C)Alkylamino, Di((1-4C)alkyl)amino, (1-6C)Alkanoylamino, (1-4C)Alkoxy-carbonylamino, N-(1-4C)Alkyl-N-(1-6C)alkanoylamino, (1-4C)Alkylaminocarbonyl, Di((1-4C)alkyl)aminocarbonyl, (1-4C)AlkylS(O)<sub>p</sub>NH-, (1-4C)AlkylS(O)<sub>p</sub>-((1-4C)alkyl)N-, Fluor(1-4C)alkylS(O)<sub>p</sub>NH-, Fluor(1-4C)alkylS(O)<sub>p</sub>-((1-4C)alkyl)N-, (1-4C)AlkylS(O)<sub>q</sub>- [wobei der (1-4C)Alkylrest von (1-4C)AlkylS(O)<sub>q</sub>- gegebenenfalls durch einen Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy, (1-4C)Alkoxy, (1-4C)Alkanoyl, Phosphoryl [-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>], und Mono- und Di-(1-4C)alkoxy-Derivaten davon], Phosphiryl [-O-P(OH)<sub>2</sub> und Mono- und Di-(1-4C)alkoxy-Derivaten davon], Amino, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, (1-4C)Alkoxy-carbonyl, (1-4C)Alkoxy-(1-4C)alkoxy-carbonyl, (1-4C)Alkoxy-(1-4C)alkoxy-(1-4C)alkoxy-carbonyl, Carboxy, (1-4C)Alkylamino, Di((1-4C)alkyl)amino, (1-6C)Alkanoylamino, (1-4C)Alkoxy-carbonylamino, N-(1-4C)Alkyl-N-(1-6C)alkanoylamino, (1-4C)Alkylaminocarbonyl, Di((1-4C)alkyl)aminocarbonyl, (1-4C)AlkylS(O)<sub>p</sub>NH-, (1-4C)AlkylS(O)<sub>p</sub>-((1-4C)alkyl)N-, (1-4C)AlkylS(O)<sub>q</sub>-, AR1-S(O)<sub>q</sub>-, AR2-S(O)<sub>q</sub>-, AR3-S(O)<sub>q</sub>- und

ebenfalls durch die AR2a-, AR2b-, AR3a- und AR3b-Versionen von AR2- und AR3-haltigen Gruppen substituiert ist], CY1, CY2, AR1, AR2, AR3, AR1-O-, AR2-O-, AR3-O-, AR1-S(O)<sub>q</sub>-, AR2-S(O)<sub>q</sub>-, AR3-S(O)<sub>q</sub>-, AR1-NH-, AR2-NH-, AR3-NH- (p ist 1 oder 2 und q ist 0, 1 oder 2) und ebenfalls den AR2a-, AR2b-, AR3a- und AR3b-Versionen von AR2- und AR3-haltigen Gruppen ausgewählt ist];

(Rc2d) R<sup>14</sup>C(O)O (1-6C)Alkyl, wobei R<sup>14</sup> AR1, AR2, (1-4C)Alkylamino (wobei der (1-4C)Alkylrest gegebenenfalls durch (1-4C)Alkoxy-carbonyl oder durch Carboxy substituiert ist), Benzyloxy-(1-4C)alkyl oder (1-10C)Alkyl {gegebenenfalls substituiert wie für (Rc2c) definiert} ist;

(Rc2e) R<sup>15</sup>O-, wobei R<sup>15</sup> Benzyl, (1-6C)Alkyl {gegebenenfalls substituiert, wie für (Rc2c) definiert}, CY1, CY2 oder AR2b ist;

(Rc3) Wasserstoff, Cyano, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-((1-4C)alkyl)ethenyl, 2-((1-4C)Alkylaminocarbonyl)ethenyl, 2-((1-4C)Alkoxy-carbonyl)ethenyl, 2-Nitroethenyl, 2-Nitro-2((1-4C)alkyl)ethenyl, 2-(AR1)Ethenyl, 2-(AR2)Ethenyl ist oder die Formel (Rc3a) hat:



**(Rc3a)**

wobei X<sup>00</sup> -OR<sup>17</sup>, -SR<sup>17</sup>, -NHR<sup>17</sup> und -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub> ist;

wobei R<sup>17</sup> Wasserstoff ist (wenn X<sup>00</sup> -NHR<sup>17</sup> und -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub> ist), und R<sup>17</sup> (1-4C)Alkyl, Phenyl oder AR2 ist (wenn X<sup>00</sup> -OR<sup>17</sup>, -SR<sup>17</sup> und -NHR<sup>17</sup> ist); und R<sup>16</sup> Cyano, Nitro, (1-4C)Alkylsulfonyl, (4-7C)-Cycloalkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, (1-4C)Alkanoyl und (1-4C)Alkoxy-carbonyl ist;

(Rc4) Trityl, AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b;

(Rc5) RdOC(Re)=CH(C=O)-, RfC(=O)C(=O)-, RgN=C(Rh)C(=O)- oder RiNHC(Rj)=CHC(=O)-, wobei Rd (1-6C)Alkyl ist; Re Wasserstoff oder (1-6C)Alkyl ist, oder Rd und Re zusammen eine (3-4C)Alkylkette bilden; Rf Wasserstoff, (1-6C)Alkyl, Hydroxy(1-6C)alkyl, (1-6C)Alkoxy(1-6C)alkyl, -NRvRw [wobei Rv Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist; Rw Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist], (1-6C)Alkoxy, (1-6C)Alkoxy(1-6C)alkoxy, Hydroxy(2-6C)alkoxy, (1-4C)Alkylamino(2-6C)alkoxy, Di-(1-4C)alkylamino(2-6C)alkoxy ist; Rg (1-6C)Alkyl, Hydroxy oder (1-6C)Alkoxy ist; Rh Wasserstoff oder (1-6C)Alkyl ist; Ri Wasserstoff, (1-6C)Alkyl, AR1, AR2, AR2a, AR2b ist, und Rj Wasserstoff oder (1-6C)Alkyl ist; wobei:

AR1 ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls substituiertes Naphthyl ist;

AR2 ein gegebenenfalls substituiertes 5- oder 6-gliedriger vollständig ungesättigter (d.h. mit dem maximalen Grad an Ungesättigtheit) monocyclischer Heteroarylring ist, der bis zu vier Heteroatome enthält, die unabhängig aus O, N und S ausgewählt sind (jedoch ohne irgendeine O-O-, O-S- oder S-S-Bindung), und die über ein Ring-Kohlenstoffatom oder Ring-Stickstoffatom gebunden sind, wenn der Ring dadurch nicht quaternisiert wird;

AR2a eine partiell hydrierte Version von AR2 ist (d.h. AR2-Systeme, die einen gewissen, aber nicht den vollständigen Grad an Ungesättigtheit beibehalten), die über ein Ring-Kohlenstoffatom gebunden ist oder über ein Ring-Stickstoffatom gebunden ist, wenn der Ring dadurch nicht quaternisiert wird;

AR2b eine vollständig hydrierte Version von AR2 ist (d.h. AR2-Systeme ohne Ungesättigtheit), die über ein Ring-Kohlenstoffatom gebunden ist oder über ein Ring-Stickstoffatom gebunden ist;

AR3 ein gegebenenfalls substituiertes 8-, 9- oder 10-gliedriger, vollständig ungesättigter (d.h. mit dem maximalen Grad an Ungesättigtheit) bicyclischer Heteroarylring ist, der bis zu vier Heteroatome enthält, die unabhängig aus O, N und S ausgewählt sind (jedoch ohne irgendeine O-O-, O-S- oder S-S-Bindung), und die in einem der Ringe, die das bicyclische System umfassen, über ein Ring-Kohlenstoffatom gebunden sind;

AR3a eine partiell hydrierte Version von AR3 ist (d.h. AR3-Systeme, die einen gewissen aber nicht den vollständigen Grad an Ungesättigtheit beibehalten), die in einem der Ringe, die das bicyclische System umfassen, über ein Ring-Kohlenstoffatom gebunden ist oder über ein Ring-Stickstoffatom gebunden ist, wenn der Ring dadurch nicht quaternisiert wird;

AR3b eine vollständig hydrierte Version von AR3 ist (d.h. AR3-Systeme, die keine Ungesättigtheit aufweisen), die in einem der Ringe, die das bicyclische System umfassen, über ein Ring-Kohlenstoffatom gebunden ist oder über ein Ring-Stickstoffatom gebunden ist;

AR4 ein gegebenenfalls substituiertes 13- oder 14-gliedriger, vollständig ungesättigter (d.h. mit dem maximalen Grad an Ungesättigtheit) tricyclischer Heteroarylring mit bis zu vier Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, N und S ausgewählt sind (jedoch ohne irgendeine O-O-, O-S- oder S-S-Bindung), und die in einem der Ringe, die das tricyclische System umfassen, über ein Ring-Kohlenstoffatom gebunden sind;

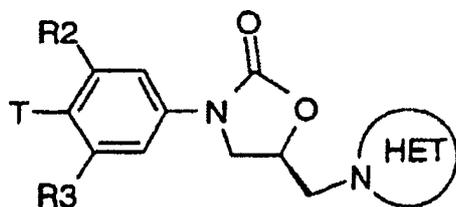
AR4a eine partiell hydrierte Version von AR4 ist (d.h. AR4-Systeme, die einen gewissen, aber nicht den vollständigen Grad an Ungesättigtheit beibehalten), die in einem der Ringe, die das tricyclische System umfassen, über ein Ring-Kohlenstoffatom gebunden ist oder über ein Ring-Stickstoffatom gebunden ist, wenn der Ring

dadurch nicht quaternisiert wird;

CY1 ein gegebenenfalls substituierter Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylring ist;

CY2 ein gegebenenfalls substituierter Cyclopentenyl- oder Cyclohexenylring ist.

2. Verbindung der Formel (IB) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon,



**(IB)**

wobei HET 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol oder Tetrazol ist oder HET eine Dihydro-Version von Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin und Pyridin ist; R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig Wasserstoff oder Fluor sind; und T aus (TAa1 bis TAa6) ausgewählt ist.

3. Verbindung der Formel (IB) nach Anspruch 2 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, wobei:

HET 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol oder Tetrazol ist;

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig Wasserstoff oder Fluor sind; und

T aus (TAa1 & 2) ausgewählt ist.

4. Verbindung der Formel (IB) nach Anspruch 3 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, wobei:

HET 1,2,3-Triazol-1-yl, 1,2,4-Triazol-1-yl oder Tetrazol-2-yl ist;

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig Wasserstoff oder Fluor sind; und

T aus (TAa1 & 2) ausgewählt ist.

5. Verbindung der Formel (I) nach einem vorhergehenden Anspruch oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, wobei Rs aus Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlormethyl, Brommethyl, Cyanomethyl, Cyano, Amino, Azido, Alkylthioalkyl, wie Methylthiomethyl, und 2-Propinyl ausgewählt ist.

6. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, zur Verwendung als Medikament.

7. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo hydrolysierbaren Esters davon, bei der Herstellung eines Medikamentes zur Verwendung bei der Erzeugung einer antibakteriellen Wirkung in einem warmblütigen Tier.

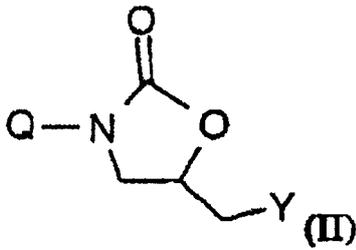
8. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon und ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

9. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung des Körpers von Mensch oder Tier durch Therapie.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), umfassend ein oder mehrere der Verfahren (a) bis (i) unten:

(a) durch Modifizieren eines Substituenten in einer oder Einbringen eines Substituenten in eine andere Verbindung der Formel (I);

(b) durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (II):



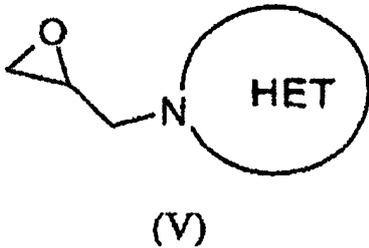
wobei Y eine austauschbare Gruppe ist, mit einer Verbindung der Formel (III):



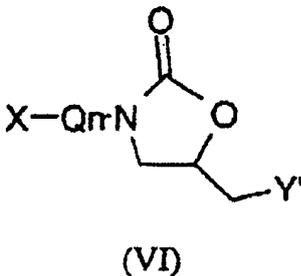
wobei HET eine HET-H-freie Basenform oder ein HET-Anion ist, das aus der freien Basenform gebildet wurde; (c) durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV):



wobei Z eine Isocyanat-, Amin- oder Urethan-Gruppe ist, mit einem Epoxid der Formel (V):



(d) durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (VI):

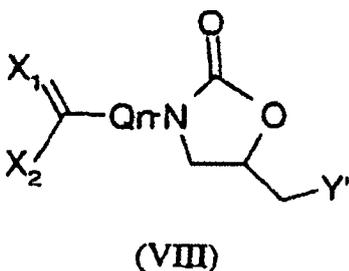


wobei Y' eine Gruppe HET wie vorstehend definiert ist, X ein ersetzbarer Substituent ist, der sich an einer Stelle befindet, die in einer der aromatischen Ausführungsformen Q1 bis Q8 von Qn, wie vorstehend für Q definiert, durch T substituiert ist, jedoch mit X statt mit dem Substituenten T, mit einer Verbindung der Formel (VII)

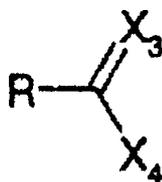


wobei T-X' ein 5-gliedriger Heterozyklus mit 1 bis 3 Heteroatomen ist, die in Kombination aus O, N und S gezogen werden, und X' ein austauschbarer C-gebundener Substituent ist; wobei die Substituenten X und X' so ausgewählt sind, dass sie komplementäre Substituentenpaare sind, von denen im Stand der Technik bekannt ist, dass sie sich als komplementäre Substrate für Kopplungsreaktionen eignen, die durch Übergangsmetalle, wie Palladium(0), katalysiert werden;

(e) durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (VIII):



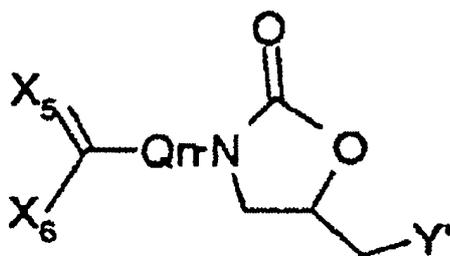
wobei Y' eine Gruppe HET wie hier vorstehend definiert ist, und X1 und X2 hier unabhängig gegebenenfalls substituierte Heteroatome sind, die in Kombination aus O, N und S gezogen werden, so dass C(X1)X2 einen Substituenten ausmacht, der ein Carbonsäurederivat-Substituent ist, der sich an einer Stelle befindet, die in einer der aromatischen Ausführungsformen Q1 bis Q10 von Qn, wie vorstehend für Q definiert, durch T substituiert ist, mit einer Verbindung der Formel (IX), und X3 und X4 sind unabhängig gegebenenfalls substituierte Heteroatome, die in Kombination aus O, N und S gezogen werden:



(IX)

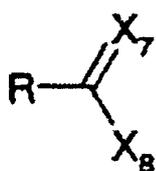
und wobei einer der Reste C(X1)X2 und C(X3)X4 ein gegebenenfalls substituiertes Hydrazid, Thiohydrazid oder Amidrazon ausmacht und der andere der Reste C(X1)X2 und C(X3)X4 ein gegebenenfalls substituiertes Acylierungs-, Thioacylierungs- oder Imidoilyierungsmittel ausmacht, so dass C(X1)X2 und C(X3)X4 miteinander kondensiert sein können, so dass sie einen 5-gliedrigen Heterozyklus bilden, der 3 Heteroatome enthält, die in Kombination aus O, N und S gezogen werden, beispielsweise Thiadiazol, durch Verfahren, die im Stand der Technik gut bekannt sind;

(f) durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (X):



(X)

wobei Y' eine Gruppe HET ist, wie sie hier vorstehend definiert ist, und C(X5)X6 einen Substituenten ausmacht, der sich an einer Stelle befindet, die in einer der aromatischen Ausführungsformen Q1 bis Q8 von Qn, wie für Q vorstehend definiert, durch T substituiert ist, mit einer Verbindung der Formel (XI):



(XI)

wobei einer der Reste C(X5)X6 und C(X7)X8 ein gegebenenfalls substituiertes alpha-(Abgangsgruppen-substituiertes) Keton ausmacht, wobei die Abgangsgruppe beispielsweise eine Halogengruppe oder eine (Alkyl- oder Aryl-)Sulfonyloxy-Gruppe ist, und der andere der Reste C(X5)X6 und C(X7)X8 ein gegebenenfalls substituiertes Amid, Thioamid oder Amidin ausmacht, so dass C(X5)X6 und C(X7)X8 Gruppen sind, die miteinander kondensiert sein können, so dass sie einen 5-gliedrigen Heterozyklus bilden, der 2 Heteroatome enthält, die in Kombination aus O, N und S gezogen werden, beispielsweise Thiazol, durch Verfahren, die im Stand der Technik wohlbekannt sind;

(g) für HET als gegebenenfalls substituierte 1,2,3-Triazole können Verbindungen der Formel (I) durch Cycloadition über das Azid (wobei beispielsweise Y in (II) Azid ist) an Acetylene oder an Acetylen-Äquivalente hergestellt werden, wie gegebenenfalls substituierte Cyclohexa-1,4-diene oder gegebenenfalls substituierte Ethylene, die eliminierbare Substituenten, wie Arylsulfonyl tragen;

(h) für HET als 4-substituiertes 1,2,3-Triazol können Verbindungen der Formel (I) durch Umsetzen von Aminomethylisoxazolinen mit 1,1-Dihaloketonsulfonylhydrazonen hergestellt werden;

(i) für HET als 4-substituiertes 1,2,3-Triazol können Verbindungen der Formel (I) auch durch Umsetzen von Azidomethylisoxazolinen mit terminalen Alkinen mittels Cu(1)-Katalyse hergestellt werden; und danach nötigenfalls: (i) Entfernen jeglicher Schutzgruppen; (ii) Bilden eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes; (iii) Bilden eines in vivo hydrolysierbaren Esters.

11. Verbindung, ausgewählt aus:

(5R)-3-(3-Fluor-4-(5-cyano-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on;  
(5R)-3-(3-Fluor-4-(5-ethoxycarbonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on;

(5R)-3-(4-(5-(Aminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on;

(5R)-3-(3-Fluor-4-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on;

(5R)-3-(3-Fluor-4-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on;

(5R)-3-(3-Fluor-4-(4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on; und

(5-(2-Fluor-4-((5R)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl)phenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetonitril;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen