



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 18 294 T2** 2004.07.08

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 030 852 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 18 294.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/22639**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 956 200.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/024428**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.10.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **20.05.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **30.08.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **17.09.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.07.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 413/10**
A61K 31/42, C07D 413/14

(30) Unionspriorität:
65376 P 12.11.1997 US

(73) Patentinhaber:
Pharmacia & Upjohn Co., Kalamazoo, Mich., US

(74) Vertreter:
Henkel, Feiler & Hänzel, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
HESTER, B., Jackson, Galesburg, US

(54) Bezeichnung: **OXAZOLIDINONE DERIVATE UND PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN**

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

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Oxazolidinonverbindungen oder pharmazeutisch akzeptable Salze derselben und pharmazeutische Mittel, die diese als Wirkstoffe enthalten, zur Verhinderung oder Behandlung von Infektionskrankheiten. Die Verbindungen sind singuläre Oxazolidinone mit einem Hexahydro-1,4-diazepin-5-on-Substituenten.

[0002] Genauer gesagt, betreffen die Oxazolidinonverbindungen der vorliegenden Erfindung verwendbare antimikrobielle Mittel, die wirksam sind gegenüber verschiedenen humanen und veterinärmedizinischen Pathogenen, die grampositive aerobe Organismen, wie mehrfachresistente Staphylococci und Streptococci, gramnegative Organismen, wie H. influenzae und M. catarrhalis, sowie anaerobe Organismen, wie Bacteroides- und Clostridia-Arten und säurefeste Organismen, wie Mycobacterium tuberculosis und Mycobacterium avium, umfassen.

OFFENBARTE INFORMATIONEN

[0003] Die internationale Veröffentlichung Nr. 97/27188 offenbart Piperazin-3-on-Analoga, die Homologe der Erfindung sind.

[0004] Die internationale Veröffentlichung Nr. WO 93/23384 offenbart Oxazolidinone, die eine substituierte Diazin(Piperazin)-Einheit enthalten, und deren Verwendungsmöglichkeiten als antimikrobielle Mittel.

[0005] Die internationale Veröffentlichung Nr. WO 93/09103 offenbart substituierte Aryl- und Heteroaryl-phenyl-oxazolidinone, die als antimikrobielle Mittel verwendbar sind.

[0006] Die internationale Veröffentlichung Nr. WO 90/02744 offenbart 5'-Indoliny-5-amidomethyloxazolidinone, 3-(durch ankondensierten Ring substituiertes)Phenyl-5-amidomethyloxazolidinone und 3-(stickstoffsubstituiertes)-Phenyl-5-amidomethyloxazolidinone, die als antibakterielle Mittel verwendbar sind.

[0007] Andere Literaturstellen, die verschiedene Oxazolidinone offenbaren, umfassen die US-Patente 5 547 950, 4 801 600, J. Med. Chem., 32, 1673-81 (1989); J. Med. Chem., 33, 2569-78 (1990); Tetrahedron, 45, 1323-26 (1989); und J. Med. Chem., 35, 1156 (1992).

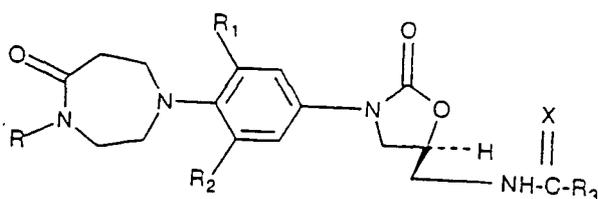
[0008] Die europäische Patentveröffentlichung 352 781 offenbart phenyl- und pyridylsubstituierte Phenylloxazolidinone.

[0009] Die europäische Patentveröffentlichung 316 594 offenbart 3-substituierte Styryloxazolidinone.

[0010] Die europäische Patentveröffentlichung 312 000 offenbart phenylmethyl- und pyridylmethylsubstituierte Phenylloxazolidinone.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0011] Durch die vorliegende Erfindung erfolgt die Bereitstellung eines Oxazolidinonderivats der allgemeinen Strukturformel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben



I

oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben,

worin:

R H, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₇-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkyl, das mit einer oder zwei der folgenden Gruppen substituiert ist:

- a) F,
- b) Cl,
- c) CF₃,
- d) -OH,
- e) C₁₋₄-Alkoxy,
- f) -CH₂C(=O)-C₁₋₄-Alkyl,

- g) $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_4)_2$,
- h) $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-S}(\text{O})_n$, (worin n 0, 1 oder 2 ist),
- i) $-\text{CN}$,
- j) Carboxy,
- k) $-\text{C}_{1-4}\text{-Alkoxy-carbonyl}$,
- l) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_4)_2$,
- m) $-\text{N}(\text{R}_4)\text{SO}_2\text{-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- n) $-\text{N}(\text{R}_4)\text{C}(=\text{O})\text{-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$,
- o) $-\text{N}(\text{R}_4)\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}_4)_2$,
- p) $-\text{N}(\text{R}_4)\text{C}(=\text{O})\text{-C}_{1-4}\text{-Alkoxy}$,
- q) Aryl oder
- r) Het;

wobei Aryl Phenyl ist, das optional substituiert ist mit einer oder zwei der folgenden Gruppen:

- a) F,
- b) Cl,
- c) Br,
- d) $-\text{CF}_3$,
- e) CN,
- f) $\text{C}_{1-3}\text{-Alkoxy}$ oder
- g) $\text{C}_{1-3}\text{-Alkylthio}$;

[0012] Het eine 5- oder 6-gliedrige Heteroaromateneinheit mit 1-3 N-, O- oder S-Atomen ist, die optional mit den folgenden Gruppen substituiert ist:

- a) F,
- b) Cl,
- c) $\text{C}_{1-3}\text{-Alkoxy}$,
- d) $\text{C}_{1-3}\text{-Alkylthio}$ oder
- e) CN, bedeutet;

[0013] R_1 und R_2 unabhängig voneinander

- a) H,
- b) F oder
- c) Cl bedeuten;

[0014] R_3

- a) $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, das optional mit 1-3 Resten F oder 1-2 Resten Cl substituiert ist,
- b) $\text{C}_{1-6}\text{-Alkoxy}$,
- c) Amino,
- d) $\text{C}_{1-6}\text{-Alkylamino}$,
- e) $\text{C}_{1-6}\text{-Dialkylamino}$,
- f) $\text{C}_{3-6}\text{-Cycloalkyl}$,
- g) $\text{C}_{1-6}\text{-Alkylthio}$ oder
- h)



(worin m 0, 1, 2, 3 oder 4 ist) bedeutet;

[0015] R_4

- a) H oder
- b) $\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl}$ bedeutet; und

[0016] X O oder S bedeutet.

[0017] Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind wie in den Ansprüchen definiert.

[0018] Durch die vorliegende Erfindung erfolgt auch die Bereitstellung eines antimikrobiellen Mittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die die Oxazolidinonverbindung oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben als Wirkstoff enthält. Das den Wirkstoff der vorliegenden Erfindung enthaltende anti-

krobielle Mittel kann zur Behandlung oder Prophylaxe von Infektionskrankheiten verwendet werden.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0019] Die Verbindungen der Formel I, deren Struktur im vorhergehenden offenbart ist, sind als antimikrobielle Mittel verwendbar. Typischerweise können die Verbindungen, wie im folgenden weiter erklärt ist, als antibakterielle Mittel in einem Dosisbereich von etwa 0,1 bis 100 mg/kg oder vorzugsweise von etwa 3,0 bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden.

[0020] In der im vorhergehenden angegebenen Strukturformel wird der Kohlenstoffgehalt verschiedener kohlenwasserstoffhaltiger Einheiten durch ein Präfix, das die minimale und maximale Zahl der Kohlenstoffatome in der Einheit bezeichnet, angegeben, d. h. das Präfix C_i-C_j definiert die vorhandene Zahl der Kohlenstoffatome von der ganzen Zahl "i" bis einschließlich der ganzen Zahl "j".

[0021] Der hier verwendete Ausdruck "C₁₋₆-Alkyl" bezeichnet eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl und isomere Formen derselben; vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl und isomere Formen derselben.

[0022] Der Ausdruck "C₂₋₆-Alkenyl" bezeichnet eine Alkenylgruppe mit mindestens einer Doppelbindung mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 1-Hexenyl und isomere Formen derselben, zweckmäßigerweise eine Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise eine Alkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen.

[0023] Der Ausdruck "C₂₋₇-Alkynyl" bezeichnet eine Alkynylgruppe mit mindestens einer Dreifachbindung mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl und isomere Formen derselben.

[0024] Der Ausdruck "C₁₋₆-Alkylamino" bezeichnet eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die an eine Aminoereinheit gebunden ist.

[0025] Der Ausdruck "C₁₋₆-Dialkylamino" bezeichnet zwei Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die an eine Aminoereinheit gebunden sind.

[0026] Der Ausdruck "C₁₋₄-Alkoxy" bezeichnet eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die an ein Sauerstoffatom einer Hydroxylgruppe gebunden ist, beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy und isomere Formen derselben, vorzugsweise eine Alkoxygruppe mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen.

[0027] Der Ausdruck "C₁₋₆-Alkylthio" bezeichnet eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die an eine Thioereinheit gebunden ist, beispielsweise Methylthio, Ethylthio, Propylthio und isomere Formen derselben, vorzugsweise eine Alkylthioereinheit mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen.

[0028] Der Ausdruck "C₃₋₆-Cycloalkyl" bezeichnet 3 bis 6 Kohlenstoffatome, die Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und isomere Formen derselben bilden.

[0029] Der Ausdruck "Aryl" bezeichnet eine Phenyleinheit, die optional mit einem oder zwei Resten von F, Cl, Br, -CF₃, -CN, -C₁₋₃-Alkoxy oder -C₁₋₃-Alkylthio substituiert ist.

[0030] Der Ausdruck "Het" bezeichnet eine 5- oder 6-gliedrige heteroaromatische Einheit mit 1 bis 3 Atomen, die aus der aus O-, N- oder S-Atomen bestehenden Gruppe ausgewählt sind, beispielsweise Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyrazol, Triazol, Oxazol, Thiazol, Isothiazol, Oxadiazole, Oxathiazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin und Triazine, die alle optional mit einem Substituenten, der aus der aus F, Cl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkylthio oder CN bestehenden Gruppe ausgewählt ist, substituiert sein können.

[0031] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können nach herkömmlichen Verfahren in ihre Salze umgewandelt werden.

[0032] Pharmazeutisch akzeptable Salze bedeuten Säureadditionssalze, die zum Verabreichen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, und diese umfassen ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Acetat, Propionat, Lactat, Mesylat, Maleat, Succinat, Tartrat, Citrat, 2-Hydroxyethylsulfonat, Fumarat und dgl., wenn eine basische Gruppe vorhanden ist. Diese Salze können in Hydratform sein. Einige Verbindungen der vorliegenden Erfindung können Metallsalze, wie Natrium-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumsalze, bilden, und diese werden von dem Ausdruck "pharmazeutisch akzeptable Salze" umfasst.

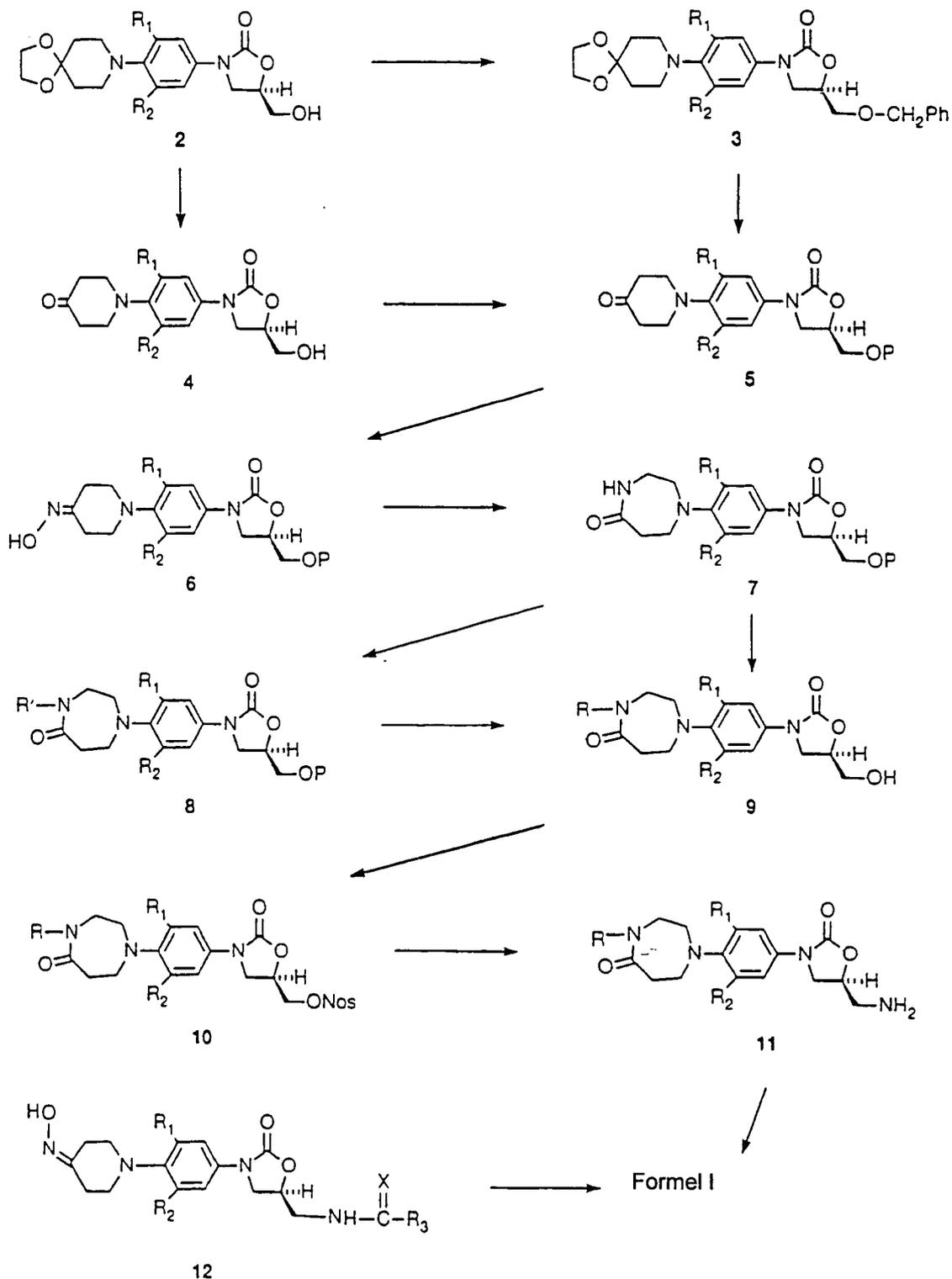
[0033] Aufgrund der Konfiguration am C-5 des Oxazolidinonrings von Verbindungen der Struktur der Formel I können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in geometrischen, optischen und anderen isomeren Formen existieren, und die vorliegende Erfindung umfasst alle dieser Isomere. Das racemische Gemisch und die Enantiomere werden alle als antibakterielle Mittel verwendbar betrachtet. Ungeachtet dessen ist die bevorzugte absolute Konfiguration am C-5 des Oxazolidinonrings der Verbindungen die in der Struktur der Formel I angegebene. Diese absolute Konfiguration wird nach dem Cahn-Ingold-Prelog-Nomenklatorsystem als (S) bezeichnet. Es wird angenommen, dass der Hauptteil der pharmakologischen Aktivität in diesem (S)-Enantiomer sitzt, wobei die antibakterielle Wirkung hervorgerufen wird.

[0034] Verbindungen der Formel I können wie in Reaktionsschema I angegeben hergestellt werden, wobei P für eine Alkoholschutzgruppe, wie Benzyl oder tert-Butyldimethylsilyl, steht. Die Struktur 2 dieses Reaktionsschemas wird gemäß den in Beispiel 1, Stufe 1 und 2, angegebenen Verfahren hergestellt. In Reaktionssche-

ma I werden die Alkohole von 2 als Benzylether geschützt. In einem geeigneten Verfahren für diese Reaktion wird eine Lösung des Alkohols 2 in einem Lösemittel, wie Et₂O oder THF, zunächst mit Natriumhydrid bei 0–25°C und dann mit Benzylbromid und Tetrabutylammoniumiodid bei 0–25°C reagieren gelassen, wobei die Struktur 3 gebildet wird. Das Ethylenketal von 3 kann dann mit einem sauren Katalysator, wie p-Toluolsulfonsäure, in Aceton (gemäß der Beschreibung in Beispiel 1, Stufe 2) entfernt werden, wobei die Struktur 5, worin P Benzyl ist, erhalten wird. Alternativ kann das Ketal von 2 entfernt werden, und die gebildete Struktur 4 mit tert-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol in DMF oder tert-Butyldimethylsilylchlorid und Triethylamin in Methylenchlorid reagieren gelassen werden, wobei die Struktur 5 erhalten wird, in der die Alkoholschutzgruppe (P) tert-Butyldimethylsilyl ist. Das Keton 5 wird dann mit Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumacetat in Methanol-Methylenchlorid reagieren gelassen, wobei das Oxim 6 erhalten wird (siehe Beispiel 1, Stufe 3). Die Beckmann-Umlagerung der Struktur 6 wird mit p-Toluolsulfonylchlorid und Natriumcarbonat in wässrigem Aceton bei 20–40°C durchgeführt, wobei die Struktur 7 erhalten wird. Für Verbindungen der Formel I, worin R nicht Wasserstoff ist, können die Verbindungen 7 mit R'Y, wobei Y Br, I, CH₃SO₃ oder p-CH₃PhSO₃ ist und R' ein geeigneter Alkylsubstituent ist, alkyliert werden. Bei einem Verfahren für diese Alkylierung werden Verbindungen der Struktur 7 mit Natriumhydrid und R'Y in einem Lösemittel, wie DM F, bei 0–25°C reagieren gelassen, wobei 8 erhalten wird. Alternativ kann die Struktur 7 mit R'Y, Kaliumhydroxid und Tetrabutylammoniumbromid in THF oder Acetonitril bei 20–50°C reagieren, wobei 8 erhalten wird. Das Entschützen der Alkohole 7 oder 8 ergibt die Struktur 9. Wenn P ein Benzylether ist, kann dies durch Hydrogenolyse mit Wasserstoff und einem Palladiumkatalysator in Ethanol oder mit Ammoniumformiat und einem Palladiumkatalysator in Methanol bei 10–30°C erreicht werden. Die tert-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe kann unter sauren Bedingungen oder mit Fluoridion entfernt werden. Dieses Entschützen kann beispielsweise mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid bei 25°C oder mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF bei 25°C durchgeführt werden, wobei der Alkohol 9 erhalten wird. Die Umwandlung des Alkohols 9 in das Amin 11 kann gemäß der Beschreibung in Beispiel 1, Stufe 1, durchgeführt werden. Alternativ ergibt die Reaktion von 9 mit m-Nitrobenzolsulfonylchlorid und Triethylamin in Methylenchlorid bei 5–25°C das m-Nitrobenzolsulfonat 10, das mit Ammoniumhydroxid in THF oder Acetonitril-Isopropanol bei 30–60°C reagiert, wobei das Amin 11 erhalten wird. Die Reaktion der Verbindung 11 mit Acylhalogeniden, Anhydriden, Isocyanaten, Isothiocyanaten oder Dithioestern ergibt Verbindungen der Formel I.

[0035] Verbindungen der Formel I, worin R Wasserstoff ist und X Sauerstoff ist, werden herkömmlicherweise durch Reagierenlassen der Verbindungen 12 mit p-Toluolsulfonsäure und Natriumcarbonat in wässrigem Aceton bei 20–40°C hergestellt (siehe Beispiel 1, Stufe 4).

Reaktionsschema I



[0036] Die Verbindungen der Erfindung sind zur Behandlung mikrobieller Infektionen bei Menschen und anderen Warmblütern durch entweder parenterale, orale oder topische Verabreichung verwendbar.

[0037] Der hier verwendete Ausdruck "Behandlung" bedeutet eine partielle oder vollständige Verringerung der Symptome einer Erkrankung, an der ein Patient leidet; der hier verwendete Ausdruck "Prophylaxe" bedeutet ein partielles oder vollständiges Vermeiden der Symptome einer Krankheit bei einem Patienten, der nach der Diagnose eines Arztes an der Krankheit oder einem verwandten Zustand leiden kann, wenn nicht die prophylaktische Maßnahme ergriffen wird.

[0038] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können durch Kombination der Verbindungen der Formel I der vorliegenden Erfindung mit einem festen oder flüssigen pharmazeutisch akzeptablen Träger und optional pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoffen und Streckmitteln unter Verwendung

von Standard- und herkömmlichen Verfahren hergestellt werden. Zusammensetzungen fester Form umfassen Pulver, Tabletten, dispergierbare Granulate, Kapseln und Suppositorien. Ein fester Träger kann mindestens eine Substanz sein, die auch als Verdünnungsmittel, Aromatisierungsmittel, Solubilisierungsmittel, Gleitmittel, Suspendiermittel, Bindemittel, den Tablettenzerfall förderndes Mittel und Einkapselungsmittel fungieren kann. Inerte feste Träger umfassen Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Lactose, Pektin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Cellulosematerialien, niedrighschmelzendes Wachs, Kakaobutter und dgl. Zusammensetzungen in flüssiger Form umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Beispielsweise können Lösungen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung gelöst in Wasser und Wasser-Propylenglykol und Wasser-Polyethylenglykol- und Wasser-Polyethylenglykol-Systemen, die optional herkömmliche Farbmittel, Aromamittel, Stabilisatoren und Dickungsmittel enthalten, bereitgestellt werden.

[0039] Vorzugsweise wird die pharmazeutische Zusammensetzung unter Verwendung herkömmlicher Techniken in Einheitsdosisform, die wirksame Mengen der aktiven Komponente, d. h. der Verbindung der Formel I gemäß der vorliegenden Erfindung, enthält, hergestellt.

[0040] Die Menge der aktiven Komponente, d. h. der Verbindung der Formel I, in der pharmazeutischen Zusammensetzung und Einheitsdosis von derselben kann in weitem Umfang in Abhängigkeit von dem speziellen Applikationsverfahren, der Stärke der speziellen Verbindung und der gewünschten Konzentration variiert oder eingestellt werden. Im allgemeinen ist die Menge der aktiven Komponente im Bereich zwischen 0,5 und 90 Gew.-% der Zusammensetzung.

[0041] Bei der therapeutischen Verwendung zur Behandlung oder Bekämpfung bakterieller Infektionen bei Menschen und anderen Lebewesen, bei denen die Diagnose von bakteriellen Infektionen gestellt wurde, werden die Verbindungen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen derselben oral, parenteral und/oder topisch mit einer derartigen Dosis, dass eine Konzentration, d. h. eine Menge oder ein Blutspiegel der aktiven Komponente in dem behandelten Lebewesen, die antibakteriell wirksam ist, erhalten und beibehalten wird, verabreicht. Im allgemeinen ist eine derartige antibakteriell wirksame Dosismenge einer aktiven Komponente im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 3,0 bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht/Tag. Es ist klar, dass die Dosismengen in Abhängigkeit von den Bedürfnissen des Patienten, der Schwere der zu behandelnden bakteriellen Infektion und der speziellen verwendeten Verbindung variieren können. Auch ist klar, dass die verabreichte Anfangsdosis über die im vorhergehenden angegebene Obergrenze erhöht werden kann, um rasch den gewünschten Blutspiegel zu erreichen, oder die Anfangsdosis kleiner als die optimale Dosis sein kann, und die Tagesdosis in Abhängigkeit von der speziellen Situation fortschreitend im Laufe der Behandlung erhöht werden kann. Falls gewünscht, kann die Tagesdosis auch in mehrere Dosen zur Verabreichung, beispielsweise zwei- bis viermal pro Tag, geteilt werden.

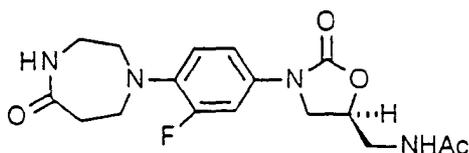
[0042] Die Verbindungen der Formel I werden parenteral, d. h. durch Injektion, beispielsweise intravenöse Injektion, oder auf anderen parenteralen Verabreichungswegen verabreicht. Pharmazeutische Zusammensetzungen zur parenteralen Verabreichung enthalten im allgemeinen eine pharmazeutisch akzeptable Menge der Verbindung nach Formel I als lösliches Salz (Säureadditionssalz oder Basesalz) gelöst in einem pharmazeutisch akzeptablen flüssigen Träger, beispielsweise Wasser zu Injektionszwecken und eine geeignet gepufferte isotonische Lösung, die beispielsweise einen pH-Wert von etwa 3,5–6 aufweist. Geeignete Puffermittel umfassen beispielsweise Trinatriumorthophosphat, Natriumbicarbonat, Natriumcitrat, N-Methylglucamin, L(+)-Lysin und L(+)-Arginin, um einige zu nennen. Die Verbindung gemäß Formel I wird im allgemeinen in dem Träger in einer derart ausreichenden Menge gelöst, dass eine pharmazeutisch akzeptable injizierbare Konzentration im Bereich von etwa 1 mg/ml bis etwa 400 mg/ml erhalten wird. Die gebildete flüssige pharmazeutische Zusammensetzung wird so verabreicht, dass die im vorhergehenden genannte antibakteriell wirksame Dosismenge erhalten wird. Die Verbindungen der Formel I gemäß der vorliegenden Erfindung werden vorteilhafterweise oral in festen und flüssigen Dosierungsformen verabreicht.

[0043] Als topische Behandlung wird eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch akzeptables Gel- oder Cremevehikel, das an der Behandlungsfläche auf die Haut des Patienten appliziert werden kann, eingemischt. Eine Zubereitung derartiger Cremes und Gele ist einschlägig bekannt und sie kann Eindringverstärkungsmittel umfassen.

[0044] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind verwendbare antimikrobielle Mittel, die wirksam sind gegenüber verschiedenen humanen und veterinärmedizinischen Pathogenen, die grampositive aerobe Organismen wie mehrfachresistente Staphylococci und Streptococci, gramnegative Organismen, wie *H. influenzae* und *M. catarrhalis*, sowie anaerobe Organismen, wie Bacteroides- und Clostridia-Arten und säurefeste Organismen, wie *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium avium*, umfassen.

[0045] Um die Natur der Erfindung und die Art und Weise der Durchführung derselben weiter zu erläutern, werden die folgenden Versuchsbeispiele angegeben.

BEISPIEL 1: Herstellung von (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid



Stufe 1: Herstellung von (S)-N-[3-[3-Fluor-4-piperidin-1-yl-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamid

[0046] Diisopropylethylamin (15,7 ml) und 3,4-Difluornitrobenzol (5,0 ml) werden nacheinander zu einer Ethylacetatlösung (70 ml) von Piperidin (5,77 g) gegeben, und das Gemisch wird 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wird zu der Reaktionslösung gegeben und die sich abtrennende Ethylacetatschicht wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird abgedampft, wobei eine Nitroverbindung (10,1 g) in einer Ausbeute von 100% erhalten wird. Palladium-auf-Kohle (10 %, 1,0 g) wird zu einer Ethylacetatlösung (101 ml) der Nitroverbindung (10,1 g) gegeben, und das Gemisch wird 4 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Palladium-auf-Kohle wird abfiltriert, und das Filtrat wird unter Vakuum eingeeengt, wobei ein Amin (8,75 g, 100%) erhalten wird. Natriumhydrogencarbonat (5,0 g) und Benzyloxycarbonylchlorid (8,4 ml) werden nacheinander zu einer Tetrahydrofuran(THF)-Lösung (100 ml) des Amins (8,75 g) gegeben, und das Gemisch wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wird zu der Reaktionslösung gegeben, und die sich abtrennende THF-Schicht wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird abgedampft, und der Rückstand wird durch Silicagelsäulenchromatographie (Lösemittel: Ethylacetat/Hexan/Chloroform = 1/6/4) gereinigt, wobei ein Benzylcarbamat (14,5 g) in einer Ausbeute von 98% erhalten wird. Butyllithium (1,6 M Hexanlösung: 5,2 ml) wird zu einer THF-Lösung (24 ml) des Benzylcarbamats (2,75 g) bei -78°C gegeben, und das Gemisch wird 5 min gerührt. Bei der gleichen Temperatur wird (R)-(-)-Glycidylbutyrat (1,25 ml) zu der gerührten Lösung gegeben, und das Gemisch wird 14 h gerührt, während die Temperatur langsam auf Raumtemperatur steigt. Wasser wird zu der Reaktionslösung gegeben, und die sich abtrennende THF-Schicht wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird abgedampft, und der Rückstand wird durch Silicagelsäulenchromatographie (Lösemittel: Ethylacetat/Hexan = 3/1) gereinigt, wobei ein Alkohol (2,20 g) in einer Ausbeute von 89% erhalten wird. Tosylchlorid (2,85 g) wird zu einer Pyridinlösung (8 ml) des Alkohols (2,20 g) gegeben, und das Gemisch wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (32 ml) wird zu der Reaktionslösung gegeben, und das Gemisch wird 1 h gerührt. Der gebildete Niederschlag wird durch Filtration gewonnen und mit Wasser gewaschen und anschließend unter Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet, wobei ein Tosylat (3,28 g) in einer Ausbeute von 98% erhalten wird. Natriumazid (3,80 g) wird bei Raumtemperatur zu einer Dimethylformamid(DMF)-Lösung (23 ml) des Tosylats (3,2 g) gegeben, und das Gemisch wird 5,5 h bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemischs auf Raumtemperatur wird Wasser zugegeben und das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert; die organische Schicht wird unter Vakuum eingeeengt. Der gebildete Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird abgedampft, und der Rückstand wird durch Silicagelsäulenchromatographie (Lösemittel: Ethylacetat/Hexan = 1/1) gereinigt, wobei ein Azid (2,20 g) in einer Ausbeute von 94% erhalten wird. Essigsäureanhydrid (0,65 ml) und Pyridin (1,0 ml) werden zu einer Ethylacetatlösung (19 ml) des Azids (2,20 g) bei Raumtemperatur gegeben; nach der Zugabe von Palladium-auf-Kohle (10%, 0,22 g) wird das Gemisch 6 h bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre von 1,013 bar (1 atm) gerührt. Das Palladium-auf-Kohle wird abfiltriert, und das Filtrat wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird abgedampft, und der Rückstand wird durch Silicagelsäulenchromatographie (Lösemittel: Aceton/Hexan = 1/1) gereinigt, wobei die Titelverbindung erhalten wird.

Stufe 2: Herstellung von (S)-N-{3-[3-Fluor-4-(4-oxopiperidin-1-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-acetamid

[0047] Unter Verwendung eines im Handel erhältlichen 1,4-Dioxo-8-aza-spiro[4.5]decan wird (S)-N-{3-[4-1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl-3-fluor-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-acetamid gemäß dem Verfahren von Stufe 1 synthetisiert. Zu einer Acetonlösung (70 ml) dieser Verbindung (3,79 g) werden Wasser (20 ml) und p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (3,66 g) nacheinander gegeben, und das Gemisch wird 3 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemischs auf Raumtemperatur wird das Aceton abdestilliert und die wässrige Schicht mit Triethylamin neutralisiert. Die Lösung wird mit Methylenechlorid extrahiert, und die organische Schicht wird mit Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird abgedampft, und der Rückstand wird durch Silicagelsäulenchroma-

tographie (Lösemittel: Chloroform/Methanol = 50/1–25/1) gereinigt, wobei die Titelverbindung erhalten wird.

Stufe 3: Herstellung von (S)-N-{3-[3-Fluor-4-(4-hydroxyimino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl}-acetamid

[0048] Natriumacetat (517 mg) und Hydroxylaminhydrochlorid (219 mg) werden nacheinander zu einer Methanol-Methylenchlorid-Lösung (10-10 ml) von 1,00 g des Produkts von Stufe 2 gegeben, und das Gemisch wird 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird abgedampft, und der Rückstand wird in Methanol gelöst und anschließend mit Silicagel (8 g) versetzt. Das Methanol wird abgedampft und der Rückstand wird durch Silicagelsäulenchromatographie (Lösemittel: Chloroform/Methanol = 50/1–25/1) gereinigt, wobei die Titelverbindung erhalten wird.

Stufe 4: Herstellung von (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

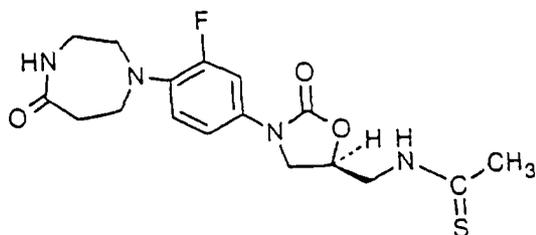
[0049] Ein gerührtes Gemisch der Verbindung des Produkts von Stufe 3 (0,200 g, 0,549 mmol) in Aceton (5,3 ml) wird unter Stickstoff zunächst mit einer 5%-igen wässrigen Natriumcarbonatlösung (5,3 ml) und dann tropfenweise während 3 min mit einer Lösung von p-Toluolsulfonylchlorid (0,16 g, 0,82 mmol) in Aceton (2,7 ml) behandelt. Anfangs ist dieses Gemisch eine zweiphasige Lösung; nach etwa 25 min beginnt sich jedoch ein Niederschlag zu bilden. Es wird 4 h bei Umgebungstemperatur (23°C) gehalten und filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zum Entfernen des Acetons eingeengt, und der wässrige Rückstand wird mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet (MgSO₄) und eingeengt, wobei eine kleine Menge eines rohen Produkts erhalten wird. Der größte Teil des Produkts ist in der wässrigen Schicht, die unter Vakuum eingeengt wird. Der Rückstand wird mit dem rohen Produkt aus dem CH₂Cl₂-Extrakt vereinigt und auf Silicagel mit Gemischen von MeOH-NH₄OH-CH₂Cl₂, die in der Folge 3–5% MeOH und 0,3–0,5% NH₄OH aufwiesen, chromatographiert. Das Produkt wird aus MeOH-EtOAc kristallisiert, wobei die Titelverbindung erhalten wird. Fp 140–146°C.

MS m/z (relative Intensität) 364 (M⁺, 96,1), 320 (100), 306 (6,7), 294 (10,9), 236 (41,8);

HRMS berechnet für C₁₇H₂₁FN₄O₄: 364,1547 (M⁺); gefunden 364,1545;

¹H-NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO] δ 1,81 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 3,24 (m, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,67 (d, d, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,68 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,13 (d, d, 1H), 7,45 (d, d, 1H), 7,65 (t, 1H), 8,21 (t, 1H).

BEISPIEL 2: Herstellung von (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]thioacetamid



Stufe 1: Herstellung von

(S)-[3-[3-Fluor-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl-tert-butylidimethylsilylether

[0050] Eine gerührte Lösung von 10,6 g (0,03 mol) von (S)-[3-[4-(1,4-Dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-fluorphenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol, dem Zwischenprodukt von Formel 2 (Reaktionsschema 1) zur Herstellung von (S)-N-{3-[3-Fluor-4-(4-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl}acetamid (Beispiel 1, Stufe 2) in Aceton (230 ml) wird mit Wasser (65 ml) und p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (11,4 g, 0,06 mol) behandelt, 5 h unter Stickstoff unter Rückflusskühlung erhitzt und 18 h bei Umgebungstemperatur (24 °C) gehalten. Sie wird dann zur Entfernung des Acetons unter Vakuum eingeengt. Der wässrige Rückstand wird mit Natriumbicarbonat neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert; der Extrakt wird mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, Wasser und einer verdünnten Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt, wobei das Keton, eine Verbindung der Formel 4 (Reaktionsschema 1), erhalten wird. Eine gerührte Lösung von dem Keton und Triethylamin (12,5 ml, 0,09 mol) in Methylenchlorid (100 ml) wird mit tert-Butyldimethylsilylchlorid (6,03 g, 0,04 mol) behandelt und 23 h bei Umgebungstemperatur unter Stickstoff gehalten. Weiteres tert-Butyldimethylsilylchlorid (3,0 g) wird zugegeben, und das Gemisch wird weitere 20 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Weiteres Triethylamin (3,0 ml) und tert-Butyldimethylsilylchlorid (3,0 g) werden erneut zugegeben, und das Gemisch wird 4 Tage bei Umgebungstemperatur gehalten, mit Methylenchlorid verdünnt,

mit Wasser und einer verdünnten Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Die Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit einem Gemisch von Aceton-Heptan, das 20–30% Aceton enthielt, ergab 7,72 g des tert-Butyldimethylsilyl(TBDMS)ethers, einer Verbindung der Formel 5 (Reaktionsschema 1), worin P TBDMS ist. Eine gerührte Lösung des TBDMS-Ethers (7,27 g, 17,2 mmol) in Methanol (150 ml) wird tropfenweise mit einer Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid (1,44 g, 0,021 mol) und Natriumacetat (1,72 g, 0,021 mol) in Wasser (15 ml) behandelt und 20 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Das Gemisch wird unter vermindertem Druck eingeengt. Eine Lösung des Rückstands, eines weißen Feststoffs, in Methylenchlorid wird mit Wasser und einer verdünnten Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt, wobei 7,25 g des Oxims, einer Verbindung der Formel 6 (Reaktionsschema 1), erhalten wurden. Eine gerührte Lösung des Oxims in Aceton (165 ml) wird unter Stickstoff mit einer 5%-igen wässrigen Natriumcarbonatlösung (165 ml) und anschließend tropfenweise während 20 min mit einer Lösung von p-Toluolsulfonylchlorid (4,92 g, 0,0258 mol) in Aceton (80 ml) behandelt. Das Gemisch wird 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten und dann unter vermindertem Druck eingeengt. Eine Lösung des Rückstands in Methylenchlorid wird mit Wasser und einer verdünnten Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Die Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 3% Methanol/0,3% Ammoniumhydroxid/Methylenchlorid ergab 5,98 g der Titelverbindung.

Stufe 2: Herstellung von (S)-[[3-[3-Fluor-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]amin

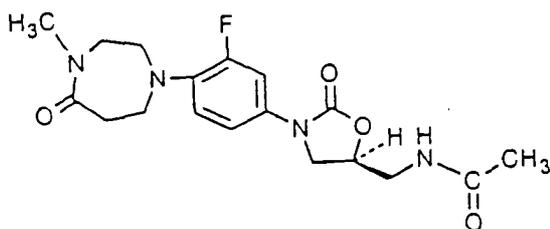
[0051] Ein eiskaltes gerührtes Gemisch des Produkts von Beispiel 2, Stufe 1 (0,22 g, 0,50 mmol) in Tetrahydrofuran (THF; 15 ml) wird unter Stickstoff tropfenweise während 2 min mit einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF (1,5 ml) behandelt. Das Gemisch wird 10 min in dem Eisbad gehalten und 1 h 25 min bei Umgebungstemperatur (24°C) gehalten, mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Die Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit Gemischen von Methanol/Methylenchlorid, die 3–6% Methanol enthielten, ergab 0,15 g des Alkohols, einer Verbindung der Formel 9 (Reaktionsschema 1), worin R Wasserstoff ist: MS(ES) m/z 324 ($M + H^+$). Eine gerührte Suspension des Alkohols (0,15 g, 0,46 mmol) in Methylenchlorid (15 ml) und THF (8 ml) wird unter Stickstoff mit Triethylamin (0,5 ml, 1,4 mmol) und dann portionsweise während 1 min bei Umgebungstemperatur mit 0,14 g (0,56 mmol) m-Nitrobenzolsulfonylchlorid behandelt. Das Gemisch wird 90 min gerührt, mit weiterem Methylenchlorid (10 ml) gemischt, wobei eine Lösung erhalten wird, und bei Umgebungstemperatur 1 h gehalten. Danach wird es mehrere Tage bei -11°C gehalten, mit Methylenchlorid verdünnt, mit einer gesättigten Natriumcarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt, wobei 0,21 g des m-Nitrobenzolsulfonats, einer Verbindung der Formel 10 (Reaktionsschema 1) erhalten wurden. Ein gerührtes Gemisch aus m-Nitrobenzolsulfonat (0,21 g, 0,44 mmol), Acetonitril (10 ml), 2-Propanol (10 ml) und 29% Ammoniumhydroxid (10 ml) wird 4,5 h unter einem Trockeneis/Aceton-Kühler auf $45\text{--}50^\circ\text{C}$ erwärmt und 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Weiteres Ammoniumhydroxid (5 ml) wird zugegeben, und das Gemisch wird 4,5 h auf $45\text{--}50^\circ\text{C}$ erwärmt, 1 h bei Umgebungstemperatur gehalten, mit 5 ml Ammoniumhydroxid behandelt und 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Danach wird es eingeengt, wobei ein gelber Feststoff erhalten wird, der auf Silicagel mit Gemischen von Methanol/Methylenchlorid, die 5–7,5% Methanol enthielten, und anschließend 8% Methanol/0,2% Ammoniumhydroxid/Methylenchlorid chromatographiert wurde, wobei das Titelprodukt erhalten wurde.

Stufe 3: Herstellung von (S)-[[3-[3-Fluor-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]thioacetamid

[0052] Eine gerührte Lösung von 0,12 g des Produkts von Beispiel 2, Stufe 2 und 0,40 ml Triethylamin in einem Gemisch von Methylenchlorid (10 ml) und Methanol (10 ml) wird unter Stickstoff mit Ethyldithioacetat (0,05 ml) behandelt und 145 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Weitere 0,05-ml-Portionen von Ethyldithioacetat werden nach 24, 31 und 49 h zugegeben; weiteres Triethylamin (1,0 ml) wird ebenfalls nach 49 h zugegeben. Das Gemisch wird zu einem kleinen Volumen eingeengt, mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Die Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit 3,5 Methanol/Methylenchlorid ergab 0,061 g des Titelprodukts.

$^1\text{H-NMR}$ [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 2,42 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 3,24 (m, 2H), 3,76 (dd, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,91 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,67 (breites s, 1H), 10,35 (breites s, 1H).

BEISPIEL 3: Herstellung von (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-4-methyl-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid



Stufe 1: Herstellung von (S)-[[3-[3-Fluor-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-4-methyl-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]amin

[0053] Ein Gemisch von 0,63 g (1,4 mmol) des Produkts von Beispiel 2, Stufe 2, Methyljodid (0,093 ml) und THF (40 ml) wird tropfenweise während 12 min unter Stickstoff zu einem gerührten Gemisch von pulverförmigem Kaliumhydroxid (0,12 g) und Tetrabutylammoniumbromid (0,096 g) in THF (10 ml) gegeben und 20 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Danach wird es mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingeengt. Die Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit Gemischen von Aceton/Methylenchlorid, die 10–40% Aceton enthielten, ergab 0,46 g (71%) des methylierten Produkts, einer Verbindung der Formel 8 (Reaktionsschema 1), worin R' Methyl ist. Ein eiskaltes gerührtes Gemisch dieses Produkts (0,17 g, 0,38 mmol) und von THF (12 ml) wird unter Stickstoff tropfenweise mit einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF (1,2 ml) behandelt. Es wird 15 min in dem Eisbad und 3 h bei Umgebungstemperatur gehalten, mit Eiswasser gemischt und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingeengt, wobei 0,15 g des Alkohols, eine Verbindung der Formel 9 (Reaktionsschema 1), erhalten wurde. Eine gerührte eiskalte Lösung des Alkohols (0,52 g, 1,5 mmol) und von Triethylamin (0,60 mol) in Methylenchlorid (45 ml) wird während 5 min portionsweise mit m-Nitrobenzolsulfonylchlorid (0,42 g) behandelt. Das Gemisch wird 15 min in dem Eisbad und 3 h bei Umgebungstemperatur gehalten, mit Methylenchlorid verdünnt, mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingeengt, wobei das m-Nitrobenzolsulfonat, eine Verbindung der Formel 10 (Reaktionsschema 1), erhalten wird. Ein gerührtes Gemisch von diesem Produkt, Acetonitril (35 ml), 2-Propanol (35 ml) und konzentriertem Ammoniumhydroxid (35 ml) wird 4,5 h bei 45–50°C unter einem Trockeneis/Aceton-Kühler und 20 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Weiteres Ammoniumhydroxid (6 ml) wird zugegeben, und das Gemisch wird 5,5 h bei 45–50°C und 18 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Das Gemisch wird dann unter vermindertem Druck eingeengt, um die organischen Lösemittel zu entfernen, und der wässrige Rückstand wird zunächst mit Ethylacetat und dann mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingeengt. Die Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit Gemischen von Methanol/Methylenchlorid, die 7,5–10% Methanol enthielten, ergab die Titelverbindung.

Stufe 2: Herstellung von (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-4-methyl-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

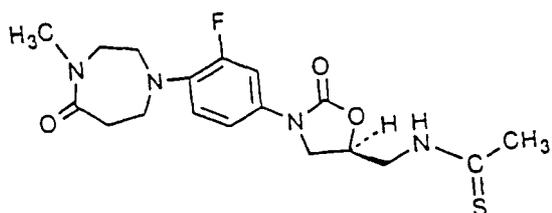
[0054] Ein gerührtes eiskaltes Gemisch von 0,10 g (0,30 mmol) des Produkts von Beispiel 3, Stufe 1, und Pyridin (1,74 ml) wird unter Stickstoff tropfenweise mit Essigsäureanhydrid (0,57 ml, 6,04 mmol) behandelt und 15 min in dem Eisbad und 3,5 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Es wird dann unter Vakuum eingeengt; der Rückstand wird mit Eiswasser und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung gemischt und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingeengt. Die Kristallisation des Rückstands aus Ethylacetat/Methanol ergab 0,053 g der Titelverbindung.

Fp 203–204°C.

MS(ES) m/z 379 (M + H⁺), 401 (M + Na⁺).

Analyse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4$: C, 57,13; H, 6,13; N, 14,81. Gefunden C, 57,05; H, 6,23; N, 14,85.

BEISPIEL 4: Herstellung von (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-4-methyl-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinylmethyl]thioacetamid



[0055] Eine eiskalte gerührte Lösung von 0,18 g (0,535 mmol) des Produkts von Beispiel 3, Stufe 1, und Triethylamin (0,21 ml) in THF (8 ml) und Methylenchlorid (10 ml) wird mit einer Lösung von Ethyldithioacetat (0,074 ml, 0,64 mmol) in THF (2 ml) behandelt. Das Gemisch wird 20 h bei Umgebungstemperatur gehalten, mit einem Tropfen von weiterem Ethyldithioacetat behandelt und 7 h bei Umgebungstemperatur gehalten. Danach wird es unter einem Stickstoffstrom eingeeengt. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid gemischt, mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeeengt. Die Chromatographie des Rückstands auf Silicagel mit Gemischen von Methanol/Methylenchlorid, die 2–4% Methanol enthielten, und Kristallisieren des Produkts aus Ethylacetat ergaben 0,13 g der Titelverbindung.

Fp 157–158°C.

Analyse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$: C, 54,81; H, 5,88; N, 14,20. Gefunden C, 54,83; H, 5,93; N, 14,11.

BEISPIEL 5: MIC-Testverfahren

[0056] Die In-vitro-MIC-Werte der Testverbindungen werden durch ein Standardagarverdünnungsverfahren bestimmt. Eine Stammarzneimittellösung jedes Analogons wird in dem bevorzugten Lösemittel, üblicherweise DMSO : H_2O (1 : 3) hergestellt. Reihenzweifachverdünnungen jeder Probe wurden unter Verwendung von 1,0-ml-Aliquots von sterilem destilliertem Wasser hergestellt. Zu jedem 1,0-ml-Aliquot eines Arzneimittels werden 9 ml geschmolzenes Mueller-Hinton-Agarmedium gegeben. Der mit Arzneimittel ergänzte Agar wird gemischt, in Petrischalen von 15 × 100 mm gegossen und vor dem Beimpfen festwerden und trocknen gelassen.

[0057] Phiole der einzelnen Testorganismen werden in der Dampfphase eines Gefriergeräts mit flüssigem Stickstoff eingefroren gehalten. Testkulturen werden über Nacht bei 35 °C auf dem für den Organismus geeigneten Medium wachsen gelassen. Kolonien werden mit einem sterilen Tupfer geerntet, und Zellsuspensionen werden in Trypticase-Soja-Nährmedium (TSB) bis zu einer Trübung von 0,5 gemäß McFarland-Standard hergestellt. Eine 1 : 20-Verdünnung jeder Suspension erfolgt in TSB. Die den mit Arzneimittel ergänzten Agar enthaltenden Platten werden mit einem Tropfen von 0,001 ml der Zellsuspension unter Verwendung eines Steers-Replikators beimpft, wobei etwa 10^4 – 10^5 Zellen pro Fleck erhalten werden. Die Platten werden über Nacht bei 35°C inkubiert.

[0058] Nach der Inkubation wird die minimale Hemmkonzentration (MIC $\mu\text{g/ml}$), die niedrigste Konzentration des Arzneimittels, die ein sichtbares Wachstum des Organismus hemmt, abgelesen und aufgezeichnet. Die Daten sind in Tabelle I angegeben.

TABELLE I

Bei- spiel Nr.	SAUR ^a 9213 MIC	SEPI ^b 12084 MIC	EFAE ^c 9217 MIC	SPNE ^d 9912 MIC	HINF ^e 30063 MIC	MCAT ^f 30610 MIC
1	4	1	4	0,5	8	8
3	4	1	4	1	32	8
4	1	<0,5	1	<0,5	8	2

^aS. aureus, Kultur 9213

^bS. epidermidis, Kultur 12084

^cE. faecalis, Kultur 9217

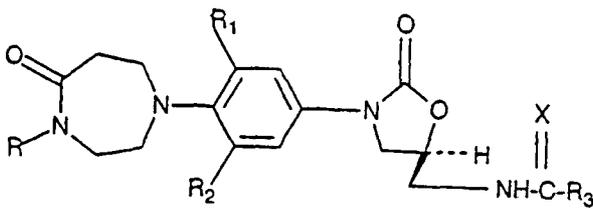
^dS. pneumoniae, Kultur 9912

^eH. influenzae, Kultur 30063

^fM. catarrhalis, Kultur 30610

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I:



I

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben,
worin:

R H, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₇-Alkynyl, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkyl, das mit einer oder zwei der folgenden Gruppen substituiert ist:

- a) F,
- b) Cl,
- c) CF₃,
- d) -OH,
- e) C₁₋₄-Alkoxy,
- f) -CH₂C(=O)-C₁₋₄-Alkyl,
- g) -OC(=O)N(R₄)₂,
- h) C₁₋₄-Alkyl-S(O)_n, (worin n 0, 1 oder 2 ist),
- i) -CN,
- j) Carboxy,
- k) -C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl,
- l) -C(=O)N(R₄)₂,
- m) -N(R₄)SO₂-C₁₋₄-Alkyl,
- n) -N(R₄)C(=O)-C₁₋₄-Alkyl,
- o) -N(R₄)C(=O)-N(R₄)₂,
- p) -N(R₄)C(=O)-C₁₋₄-Alkoxy,
- q) Aryl oder
- r) Het;

wobei Aryl Phenyl ist, das optional substituiert ist mit einer oder zwei der folgenden Gruppen:

- a) F,
- b) Cl,
- c) Br,
- d) -CF₃,
- e) CN,
- f) C₁₋₃-Alkoxy oder
- g) C₁₋₃-Alkylthio;

Het eine 5- oder 6-gliedrige Heteroaromateneinheit mit 1-3 N-, O- oder S-Atomen ist, die optional mit den folgenden Gruppen substituiert ist:

- a) F,
- b) Cl,
- c) C₁₋₃-Alkoxy,
- d) C₁₋₃-Alkylthio oder
- e) CN, bedeutet;

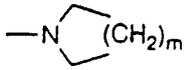
R₁ und R₂ unabhängig voneinander

- a) H,
- b) F oder
- c) Cl bedeuten;

R₃

- a) C₁₋₆-Alkyl, das optional mit 1-3 Resten F oder 1-2 Resten Cl substituiert ist,
- b) C₁₋₆-Alkoxy,
- c) Amino,
- d) C₁₋₆-Alkylamino,

- e) C₁₋₆-Dialkylamino,
 f) C₃₋₆-Cycloalkyl,
 g) C₁₋₆-Alkylthio oder
 h)



(worin m 0, 1, 2, 3 oder 4 ist) bedeutet;

R₄

- a) H oder
 b) C₁₋₃-Alkyl bedeutet; und
 X O oder S bedeutet.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin X O ist.
3. Verbindung nach Anspruch 1, worin X S ist.
4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R H ist.
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R C₁₋₄-Alkyl ist.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R₃ C₁₋₄-Alkyl ist, das optional mit 1-3 Resten F oder 1-2 Resten Cl substituiert ist.
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, die das S-Enantiomer ist.
8. Verbindung nach Anspruch 7, nämlich
 - (a) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid,
 - (b) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]thioacetamid,
 - (c) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-4-methyl-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid, oder
 - (d) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(1,2,3,4,6,7-hexahydro-4-methyl-5-oxo-1,4-diazepin-1-yl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]thioacetamid.
9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung mikrobieller Infektionen beim Menschen.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen