



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 28 085 T2 2006.12.07

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 246 810 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 28 085.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US00/33835

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 986 365.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2001/046164

(86) PCT-Anmeldetag: 14.12.2000

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: 28.06.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 09.10.2002

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 17.05.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 07.12.2006

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07D 263/24 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

172923 P 21.12.1999 US

(73) Patentinhaber:

Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N.J.,  
US

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

WEIDNER-WELLS, Michele, Hillsborough, NJ  
08844, US; BOGGS, Christine, High Bridge, NJ  
08829, US; HLASTA, Dennis, Doylestown, PA  
18901, US; NELSON, Erin, Mebane . North Carolina  
27302, US

(54) Bezeichnung: PIPERIDINYLOXY- UND PYRROLIDINYLOXYPHENYLOXAZOLIDINONE ALS ANTIBAKTERIELLE  
MITTEL

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

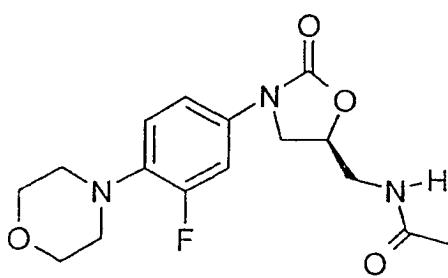
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****GEBIET DER ERFINDUNG**

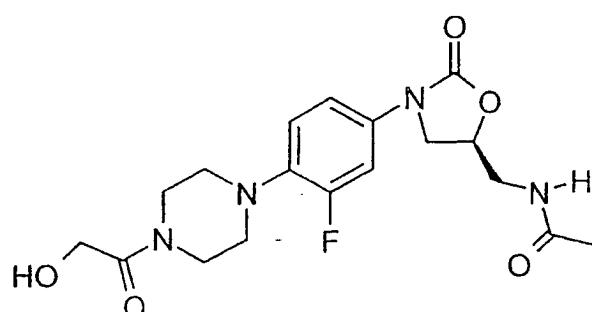
**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet von Piperidinyloxy-, Pyrrolidinyloxy- und Azetidinyloxyoxazolidinonverbindungen mit antibakterieller Aktivität, pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten, und Verfahren zur Behandlung bakterieller Infektionen mit den Verbindungen.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0002]** Oxazolidinone sind, in den letzten zwanzig Jahren, als eine neue Klasse antibakterieller Mittel identifiziert worden, die gegen zahlreiche mehrfach rezistente Gram-positive Organismen wirksam sind. Besonders problematische Pathogene schließen Methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterococci (VRE) und Penicillin- und Cephalosporin-resistente *Streptococcus pneumoniae* ein. Als eine Klasse zeigen Oxazolidinone einen einzigartigen Wirkungsmechanismus. Studien haben gezeigt, daß diese Verbindungen selektiv an die SOS-Ribosomenuntereinheit binden und bakterielle Translation in der Initiationsphase der Proteinsynthese hemmen. Beispielhafte Mitglieder von Oxazolidinonen sind Linezolid (siehe WO95/07271) und Eperezolid.



Linezolid



Eperezolid

**[0003]** Die folgenden Entgegenhaltungen beziehen sich auf verschiedene Verbindungen vom Oxazolidinon-Typ, von denen offenbar ist, daß sie antibakterielle Aktivität zeigen:

U.S.-Pat. Nr. 4,705,799 für W.A. Gregory offenbart Aminomethyloxooxazolidinylbenzolderivate, einschließlich der Sulfide, Sulfoxide, Sulfone und Sulfonamide, wie etwa (1)-N-[3-[4-(Methylsulfinyl)-phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamid.

U.S.-Pat. Nr. 5,565,571 für Barbachyn et al. offenbart substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone.

U.S.-Pat. Nr. 5,792,765 für Riedl et al. bezieht sich auf neue substituierte Oxazolidinone.

U.S.-Pat. Nr. 5,910,504 für Hutchinson offenbart Phenyloxazolidinonverbindungen mit einer stickstoffhaltigen heteroaromatischen Ringsubstitution, die durch eines der Stickstoffatome gebunden ist.

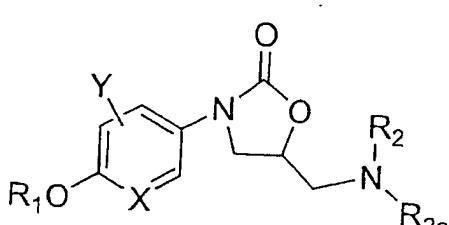
WO93/09103 (Barbachyn et al.) offenbart substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone.

WO95/07271 (Barbachyn et al.) offenbart Oxazin- und Thiazinoxazolidinonderivate.

WO98/54161 (Hester et al.) stellt antibakterielle Oxazolidinonmittel mit einer Thiocarbonylfunktionalität bereit.

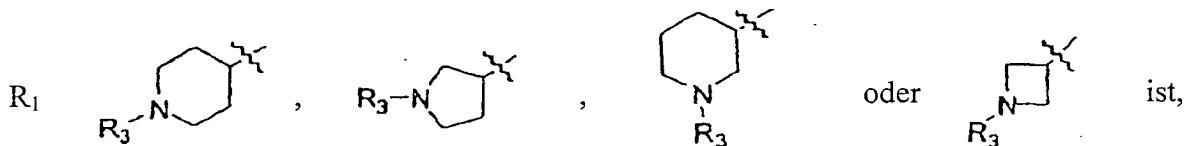
**ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

**[0004]** Die Erfindung stellt neue Piperidinyloxy-, Pyrrolidinyloxy- und Azetidinyloxyverbindungen von Formel I bereit



Formel I

worin



worin

$R_1$  H, Alkyl,  $-\text{COR}_4$ ,  $-(\text{CH}_2)_t$ Heteroaryl,  $-\text{CHR}_5\text{R}_6$ ,  $-(\text{CH}_2)_t$ Aryl,  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$  oder  $-\text{SO}_2\text{R}_9$  ist;  
 $R_4$  H,  $-\text{OR}_5$ , Alkyl, Alkylaryl,  $-(\text{CH}_2)_t$ Aryl,  $-(\text{CH}_2)_t$ Heteroaryl,  $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}_5$ ,  $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{CHR}_5\text{R}_6$  oder  $-\text{NR}_5\text{R}_6$ , das fakultativ ein cyclisches Aminoderivat bildet, ist;

$R_5$  und  $R_6$  unabhängig H, Alkyl, Alkylaryl, Haloaryl,  $-(\text{CH}_2)_t$ Aryl,  $-(\text{CH}_2)_t$ Heteroaryl oder Acyl sind;

$R_7$  und  $R_8$  unabhängig H, Alkyl,  $-\text{COR}_9$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_9$  oder  $-\text{CO}_2\text{R}_9$  sind; und

$R_9$  H, Alkyl, Aryl und Alkylaryl ist;

$R_2$   $\text{C}(\text{O})\text{R}_9$  oder  $\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$  ist;

$R_{2a}$  H oder Acyl ist, mit der Maßgabe, daß, wenn  $R_3$  Alkyl,  $-(\text{CH}_2)_t$ Aryl,  $-(\text{CH}_2)_t$ Heteroaryl oder  $-\text{CHR}_5\text{R}_6$  ist,  $R_{2a}$  H ist;

X N oder CH ist;

Y H, Halogen, Alkoxy oder Alkyl ist; und

t eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist;

oder ein optisches Isomer, Enantiomer, Diastereomer, Racemat oder eine racemische Mischung derselben, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben,

wobei

Alkyl  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl ist;

Heteroaryl ein cyclischer aromatischer Rest mit von fünf bis zehn Ringatomen ist, von denen ein Ringatom ausgewählt ist aus S, O und N, 0-2 Ringatome zusätzliche Heteroatome sind, die unabhängig ausgewählt sind aus S, O und N, und die restlichen Ringatome Kohlenstoff sind;

Aryl ein carbocyclischer aromatischer Rest ist, der ausgewählt ist aus Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;

Acyl ein organischer Rest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, abgeleitet von einer organischen Säure durch Entfernen der Hydroxylgruppe; und

Alkoxy ein aus Alkyl gebildeter Sauerstoffether ist.

**[0005]** Verbindungen der obigen Formel sind als antibakterielle Mittel für die Behandlung bakterieller Infektionen bei einer Person, wie etwa einem Menschen oder Tier, nützlich.

**[0006]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Behandlung einer Person mit einem Zustand, der durch bakterielle Infektion hervorgerufen ist oder zu dem diese beigetragen hat, welches die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung von Formel I an besagte Person umfasst.

**[0007]** Die Erfindung bezieht sich auch auf ein Verfahren zur Verhinderung, daß eine Person an einem Zustand leidet, der durch bakterielle Infektion hervorgerufen ist oder zu dem diese beigetragen hat, welches das Verabreichen einer prophylaktisch wirksamen Menge der Verbindung von Formel I an die Person umfasst.

**[0008]** Weitere Aufgaben und Vorteile werden den Fachleuten aus einer Durchsicht der folgenden Beschreibung deutlich werden.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

**[0009]** Relativ zur obigen Beschreibung treffen bestimmte Definitionen wie folgt zu.

**[0010]** Sofern nicht anders angegeben, wird unter der Standardnomenklatur, die in dieser Offenbarung verwendet ist, der Endabschnitt der bezeichneten Seitenkette zuerst beschrieben, gefolgt von der benachbarten Funktionalität auf den Bindungspunkt zu.

**[0011]** Sofern nicht anders spezifiziert, schließen die Begriffe „Alkyl-“, „Alkenyl“ und „Alkinyl“, ob allein oder als Teil einer Substituentengruppe verwendet, gerade und verzweigte Ketten mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, oder jeder Zahl innerhalb dieses Bereiches, ein. Alkylreste schließen zum Beispiel Methyl, Ethyl, n-Propyl, Iso-propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, 3-(2-Methyl)butyl, 2-Pentyl, 2-Methylbutyl, Neopentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl und 2-Methylpentyl ein.

**[0012]** „Alkoxy"-Reste sind Sauerstoffether, die aus den zuvor beschriebenen gerad- oder verzweigtkettigen Alkylgruppen gebildet sind. „Cycloalkyl"-Gruppen enthalten 3 bis 8 Ringkohlenstoffe und vorzugsweise 5 bis 7 Ringkohlenstoffe. Die Alkylgruppe und Alkoxygruppe können unabhängig mit einem oder mehreren Mitgliedern der Gruppe substituiert sein, die, aber ohne Beschränkung hierauf, Mono-, Di-, Tri- oder Perhalogen, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Heteroaryl, Heterocycl, Amino, substituiertes Amino, OH, CN, Mercapto, Nitro und C<sub>1-8</sub>-Acyloxy einschließt.

**[0013]** Der Begriff „Acyl", wie hierin verwendet, ob allein oder als Teil einer Substituentengruppe verwendet, bedeutet einen organischen Rest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen (verzweigte oder gerade Kette), abgeleitet von einer organischen Säure durch Entfernung der Hydroxylgruppe.

**[0014]** Der Begriff „Ac", wie hierin verwendet, bedeutet Acetyl.

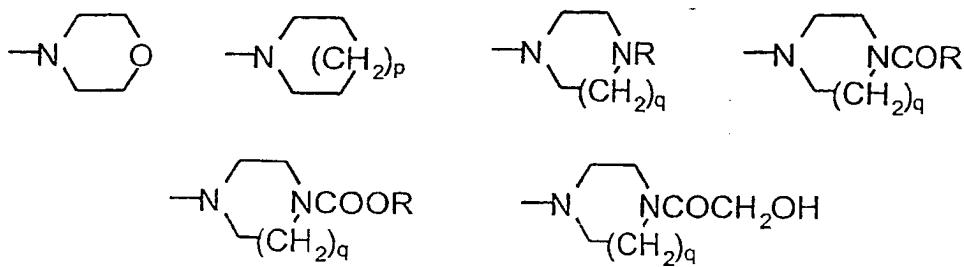
**[0015]** Der Begriff „Halo" oder „Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod. (Mono-, Di-, Tri- und Per-)haloalkyl ist ein Alkylrest, der durch unabhängigen Ersatz der Wasserstoffatome darauf mit Halogen substituiert ist.

**[0016]** „Aryl" oder „AR", allein oder als Teil einer Substituentengruppe verwendet, ist ein carbocyclischer aromatischer Rest, der, aber ohne Beschränkung hierauf, Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl und dergleichen einschließt. Der carbocyclische aromatische Rest kann durch unabhängigen Ersatz von 1 bis 3 der Wasserstoffatome darauf substituiert sein mit Halogen, -OH, -CN, Mercapto, Nitro, Amino, substituiertem Amino, Alkyl, -O-Alkyl, -S-Alkyl, -NH-Alkyl, -N(Alkyl)<sub>2</sub>, (Mono-, Di-, Tri- und Per-)haloalkyl, Formyl, -COR<sub>5</sub>, -COOR<sub>5</sub>, -CONHR<sub>5</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -SOR<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHR<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, Alkyl-COO, Alkyl-CONH oder Carboxamid oder einem zweiten Arylring, wobei R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> wie hierin zuvor definiert sind. Veranschaulichende Arylreste schließen zum Beispiel Phenyl, Naphthyl, Diphenyl, Fluorphenyl, Difluorphenyl, Benzyl, Benzyloxyphenyl, Carboethoxyphenyl, Acetylphenyl, Ethoxyphenyl, Phenoxyphenyl, Hydroxyphenyl, Carboxyphenyl, Trifluormethylphenyl, Methoxyethylphenyl, Acetamidophenyl, Toly, Xylyl, Dimethylcarbamylphenyl und dergleichen ein. „Ph" oder „PH" bezeichnet Phenyl.

**[0017]** Wann immer der Begriff „Alkyl", „Acyl" oder „Aryl" oder eine ihrer Vorsilbenwurzeln in einem Namen eines Substituenten auftauchen (z.B. Aralkyl, Dialkylamino), soll es so interpretiert werden, daß diejenigen Beschränkungen eingeschlossen sind, die oben für „Alkyl", „Acyl" und „Aryl" angegeben sind. Angegebene Zahlen von Kohlenstoffatomen (z.B. C<sub>1-8</sub>) sollen sich unabhängig auf die Anzahl von Kohlenstoffatomen in einer Alkyl- oder Cycloalkyleinheit oder auf den Alkylabschnitt eines größeren Substituenten, in dem Alkyl als eine Vorsilbenwurzel auftaucht, beziehen.

**[0018]** „Heteroaryl", ob allein oder als Teil einer Substituentengruppe verwendet, bezieht sich auf einen cyclischen aromatischen Rest mit von fünf bis zehn Ringatomen, von denen ein Ringatom ausgewählt ist aus S, O und N; 0-2 Ringatome zusätzliche Heteroatome sind, die unabhängig ausgewählt sind aus S, O und N; und die restlichen Ringatome Kohlenstoff sind. Der Rest ist mit dem Rest des Moleküls über irgendeines der Ringatome verbunden, zum Beispiel Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxa-zolyl, Isoxazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thienyl, Furanyl, Chinolinyl, Isochinolinyl und dergleichen. Die Heteroarylgruppe kann durch den unabhängigen Ersatz von 1 bis 3 der Wasserstoffatome darauf substituiert sein mit Halogen, -OH, -CN, Mercapto, Nitro, Amino, substituiertem Amino, Alkyl, -O-Alkyl, -S-Alkyl, -NH-Alkyl, -N(Alkyl)<sub>2</sub>, (Mono-, Di-, Tri- und Per-)haloalkyl, Formyl, -COR<sub>5</sub>, COOR<sub>5</sub>, -CONHR<sub>5</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -SOR<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHR<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, Alkyl-COO, Alkyl-CONH oder Carboxamid, wobei R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> wie hierin zuvor definiert sind. Heteroaryl kann auch mit einem Monooxo substituiert sein, um 4-Oxo-1H-chinolin und dergleichen zu ergeben.

**[0019]** Ein „cyclisches Amino"-Derivat ist eine 4- bis 8-gliedrige stickstoffhaltige cyclische Gruppe, in der die anderen restlichen Glieder ausgewählt sind aus Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, zum Beispiel eine Azetidinylgruppe, Pyrrolidinylgruppe, Piperidinylgruppe, Morphinogruppe, Piperazinyl oder Gruppen der folgenden Formeln:



worin p -2 bis 4 ist und q 1-4 ist.

**[0020]** „Heterocycl“ oder „Heterozyklus“ ist 3- bis 8-gliedriges gesättigtes oder teilweise gesättigtes einzelnes oder kondensiertes Ringsystem, das aus Kohlenstoffatomen und von 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind aus N, O und S, besteht. Die Heterocyclgruppe kann an jedem Heteroatom oder Kohlenstoffatom gebunden sein, das zur Schaffung einer stabilen Struktur führt. Beispiele für Heterocyclgruppen schließen, aber ohne Beschränkung hierauf, Pyridin, Pyrimidin, Oxazolin, Pyrrol, Imidazol, Morpholin, Furan, Indol, Benzofuran, Pyrazol, Pyrrolidin, Piperidin und Benzimidazol ein. „Heterocycl“ oder „Heterozyklus“ kann mit einer oder mehreren unabhängigen Gruppen substituiert sein, einschließlich, aber ohne Beschränkung hierauf, H, Halogen, Oxo, OH, Alkyl, substituiertem Alkyl, Amino, substituiertem Amino, Carboxyl, Alkylcarboxyl und Alkoxy.

**[0021]** Sofern nicht anders spezifiziert, ist beabsichtigt, daß die Definition jedes Substituenten oder jeder Variablen an einer bestimmten Stelle in einem Molekül unabhängig von seinen/ihren Definitionen an anderer Stelle in jenem Molekül ist. Man sollte verstehen, daß Substituenten und Substitutionsmuster auf den Verbindungen dieser Erfindung durch einen Durchschnittsfachmann ausgewählt werden können, um Verbindungen bereitzustellen, die chemisch stabil sind und die ohne weiteres durch im Stand der Technik bekannte Techniken sowie diejenigen Methoden, die hierin angegeben sind, synthetisiert werden können.

**[0022]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind asymmetrisch im Oxazolidinonring an der 5-Position und existieren daher als optische Antipoden. Als solche sind alle möglichen optischen Antipoden, Enantiomere oder Diastereomere, die aus zusätzlichen asymmetrischen Zentren resultieren, die in optischen Antipoden existieren können, Razemate und razemische Mischungen derselben ebenfalls Teil dieser Erfindung. Die Antipoden können mit den Fachleuten bekannten Verfahren getrennt werden, wie etwa zum Beispiel fraktionierte Umkristallisation diastereomerer Salze von enantiomer reinen Säuren. Alternativ können die Antipoden durch Chromatographie auf einer Pirkle-Säule getrennt werden.

**[0023]** Die Phrase „ein pharmazeutisch annehmbares Salz“ bezeichnet Salze der freien Base, die die gewünschte pharmakologische Aktivität der freien Base besitzen und die weder biologisch noch in anderer Weise unerwünscht sind. Diese Salze können von anorganischen oder organischen Säuren abgeleitet werden. Beispiele für anorganische Säuren sind Salzsäure, Salpetersäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure. Beispiele für organische Säuren sind Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoësäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methylsulfonsäure, Salicylsäure und dergleichen. Geeignete Salze sind außerdem diejenigen von anorganischen und organischen Basen, wie etwa KOH, NaOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, Al(OH)<sub>3</sub>, Piperidin, Morpholin, Ethylamin, Triethylamin und dergleichen.

**[0024]** Ebenfalls eingeschlossen im Schutzmfang der Erfindung sind die hydratisierten Formen der Verbindungen, die verschiedene Mengen Wasser enthalten, zum Beispiel die Hydrat-, Hemihydrat- und Sesquihydratformen.

**[0025]** Der Begriff „Person“ schließt, ohne Beschränkung, jedes Tier oder künstlich modifizierte Tier ein. Als eine besondere Ausführungsform ist die Person ein Mensch.

**[0026]** Der Begriff „arzneistoffresistent“ oder „Arzneistoffresistenz“ bezieht sich auf die Merkmale einer Mikrobe, in Gegenwart eines gegenwärtig verfügbaren antimikrobiellen Mittels, wie etwa Antibiotikums, in seiner routinemäßigen wirksamen Konzentration zu überleben.

**[0027]** Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen besitzen aufgrund ihrer neuartigen Struktur antibakterielle Aktivität und sind als antibakterielle Mittel für die Behandlung bakterieller Infektionen

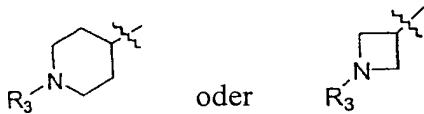
bei Menschen und Tieren nützlich.

**[0028]** Insbesondere sind Verbindungen von Formel I, worin X CH ist, Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung für solche Zwecke.

**[0029]** Verbindungen von Formel I, worin  $R_2 C(O)R_9$  ist, worin  $R_9$  ist, wie oben beschrieben, sind besondere Ausführungsformen dieser Erfindung.

**[0030]** Insbesondere sind Verbindungen der Formel I, worin  $R_9$  H oder Alkyl ist, ebenfalls Ausführungsformen dieser Erfindung.

**[0031]** Verbindungen von Formel I, worin  $R_1$



ist, worin  $R_3$  ist, wie oben beschrieben, sind weitere besondere Ausführungsformen der Erfindung.

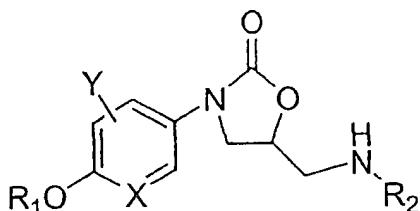
**[0032]** Insbesondere sind Verbindungen von Formel (I), worin  $R_{2a}$  H ist und  $R_3$  ausgewählt ist aus -COR<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub> und (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>Heteroaryl, worin  $R_4$ ,  $R_5$  und t sind, wie oben beschrieben, Ausführungsformen dieser Erfindung.

**[0033]** Noch weiter sind insbesondere Verbindungen von Formel (I), worin  $R_4$  ausgewählt ist aus OR<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>OR<sub>5</sub>, Alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>Aryl und -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>Heteroaryl, worin  $R_5$  und t sind, wie oben definiert, Ausführungsformen dieser Erfindung.

**[0034]** Die folgenden sind noch weitere besondere Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung für, solche Zwecke:

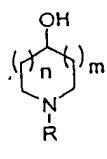
(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid;  
 (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -hydroxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid;  
 (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(methansulfonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid;  
 (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(methoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid;  
 (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(2-pyrimidinyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid;  
 (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(3-cyanobenzoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid;  
 (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(5-cyano-2-pyridyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid;  
 (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(2-thienylcarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid;  
 (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -hydroxyacetyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid; und  
 (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid ist.

**[0035]** Schließlich stellt diese Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung von Formel Ia bereit



Formel Ia

worin  $R_1$  eine Einheit der Formel ist:

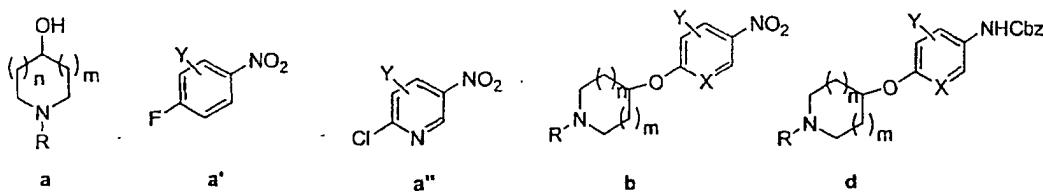


worin:

R ausgewählt ist aus Boc, -CH(Ph)<sub>2</sub> oder -COCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph, n 0, 1 oder 2 ist, m 0 oder 1 ist und R<sup>2</sup>, X und Y

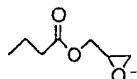
sind, wie oben beschrieben, wobei das Verfahren umfasst:

(a) Umsetzen einer Verbindung von Formel a mit einer Verbindung von Formel a' oder a'', um eine Verbindung von Formel b zu bilden;

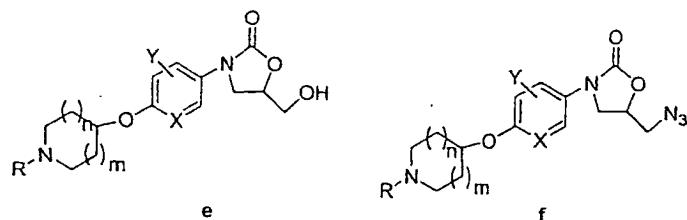


(b) Umwandeln der Verbindung von Formel b in eine Verbindung von Formel d;

(c) Umsetzen der Verbindung von Formel d mit

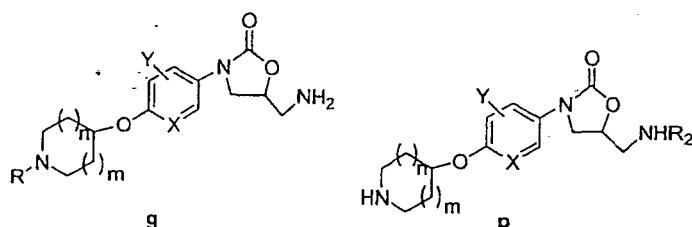


um eine Verbindung von Formel e zu bilden;



(d) Umwandeln der Verbindung von Formel e in eine Verbindung von Formel f;

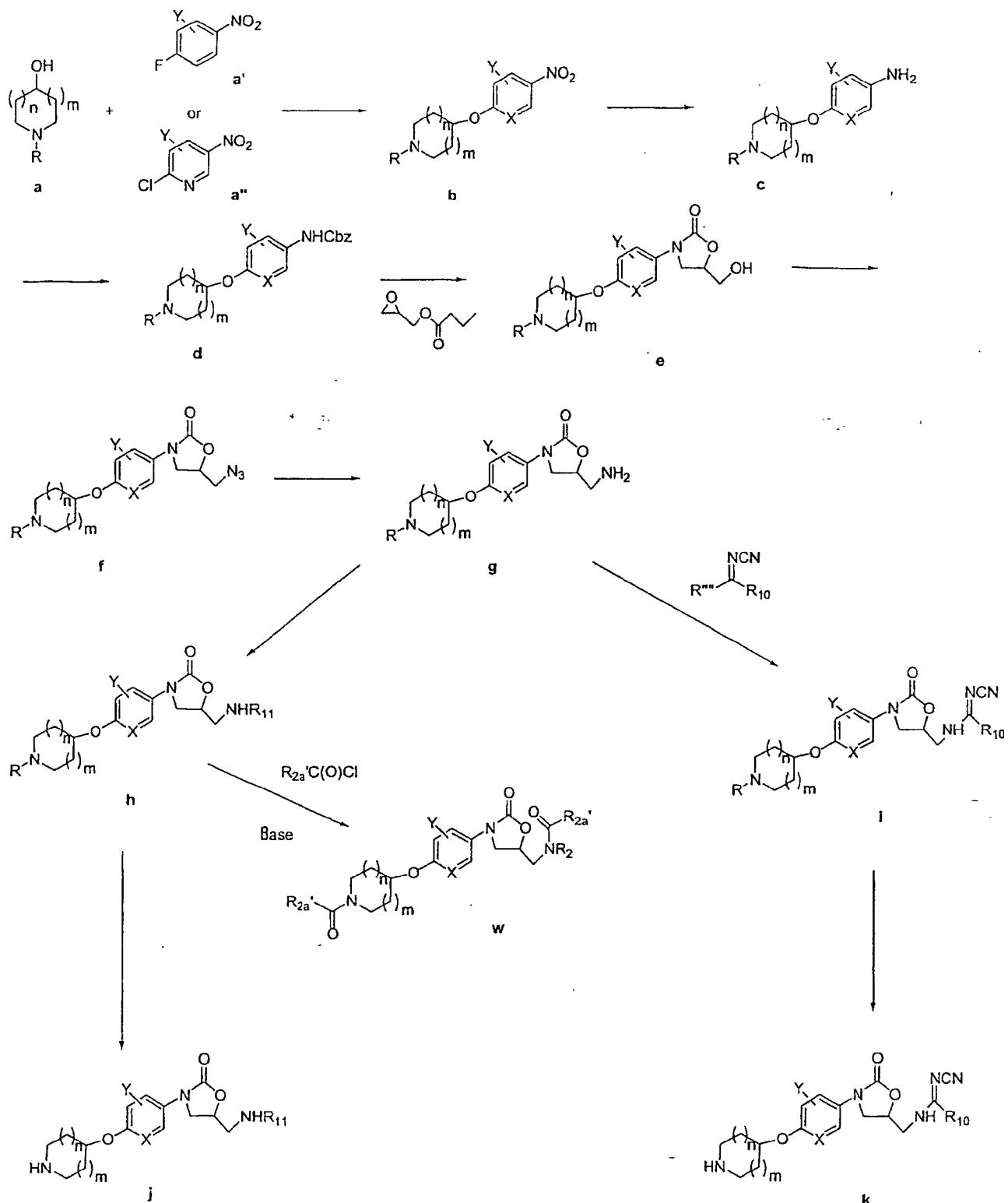
(e) Umwandeln der Verbindung von Formel f in eine Verbindung von Formel g;



(f) Umwandeln der Verbindung von Formel g in eine Verbindung von Formel p; und

(g) Umwandeln der Verbindung von Formel p in eine Verbindung von Formel la.

**[0036]** Die Verbindungen von Formel I können aus leicht verfügbaren Ausgangsmaterialien, wie etwa bekannten Oxazolidinonzwischenprodukten, gemäß im Stand der Technik gut bekannten Syntheseverfahren hergestellt werden. Die folgenden sind repräsentative Verfahren, die in den Schemata I und II umrissen sind:



Schema I

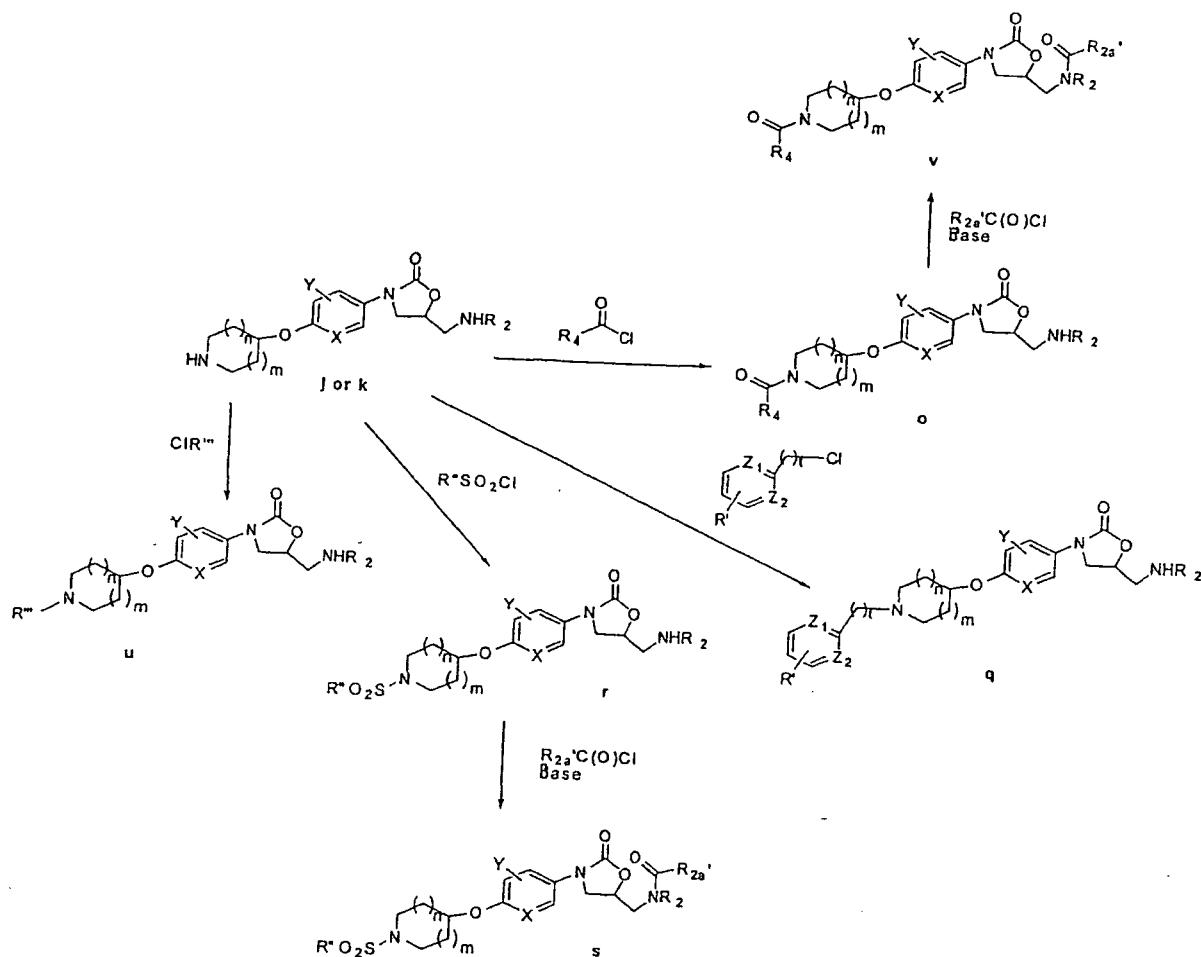
**[0037]** Gemäß Schema 1, wobei R Boc,  $-CH_2Ph_2$  oder  $-COCH_2OCH_2Ph$  ist,  $R_{11}-COR_9$  oder  $-CO_2R_9$  ist, R' irgendeiner der Substituenten auf einer Aryl- oder Heteroarylgruppe, wie oben beschrieben, ist, R'' ausgewählt ist aus R<sub>9</sub> und  $-NR_5R_6$ , R''' ausgewählt ist Alkyl, substituiertem Alkyl und  $-CHR_5R_6$ , R<sub>2a</sub>' fakultativ substituiertes Alkyl ist, R'''-SCH<sub>3</sub> oder  $-OCH_3$  ist, R<sub>10</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>9</sub>-SR<sub>9</sub> oder  $-NHR_9$  ist, n 0, 1 oder 2 ist und m 0 oder 1 ist und X, Y, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>9</sub> und t sind, wie oben beschrieben, wird ein geeignetes Halonitrobenzol, wie etwa dasjenige von Formel a' oder ein geeignetes Halonitropyridin, wie etwa dasjenige von Formel a'', zu einer Verbindung von Formel a (die alle entweder kommerziell erhältlich sind oder mit bekannten Methoden leicht hergestellt werden können) in Aceton, Dimethylformamid (DMF) oder Tetrahydrofuran (THF) zugegeben. Die Mi-

schung wird mit einer geeigneten Base, wie etwa Kalium-t-butoxid (KOtBu) behandelt, um die entsprechende Verbindung von Formel b zu erhalten. Die Verbindung von Formel b kann zur entsprechenden Verbindung von Formel c unter geeigneten Bedingungen reduziert werden, wie etwa H<sub>2</sub>, Pd/C und Ethanol (EtOH) oder NH<sub>4</sub>OCOH, Pd/C und Methanol (MeOH). Dann wird Verbindung c mit Benzylchlorformiat (CbzCl) in Gegenwart einer geeigneten Base, wie etwa Cäsiumcarbonat (CsCO<sub>3</sub>), in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa THF, H<sub>2</sub>O oder Aceton, behandelt, um die entsprechende Verbindung von Formel d zu erhalten. Verbindung d wird dann mit einer geeigneten Base, wie etwa nBuLi, behandelt, gefolgt von der Zugabe von Glycidylbutyrat in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa THF, um die entsprechende Verbindung von Formel e zu erhalten. Die Verbindung von Formel e wird mit Methansulfonylchlorid (MsCl) und einer geeigneten Base, wie etwa Triethylamin (NEt<sub>3</sub>) in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Methylenchlorid (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), behandelt. Nach Standardaufarbeitung wird dann Natriumazid (NaN<sub>3</sub>) in die Mischung in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Dimethylformamid (DMF), zugegeben und bei einem bevorzugten Temperaturbereich von 70°C bis 90°C erhitzt, um die entsprechende Verbindung von Formel f zu erhalten. Die Verbindung von Formel f kann dann unter geeigneten Bedingungen, wie etwa H<sub>2</sub> und Pd/C, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Ethylacetat (EtOAc), reduziert werden, oder die Verbindung von Formel f kann unter Verwendung von Triphenylphosphin (PPh<sub>3</sub>) und THF/H<sub>2</sub>O reduziert werden, um die entsprechende Verbindung von Formel g zu erhalten.

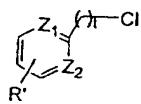
**[0038]** Die Verbindung von Formel g kann mit einem geeigneten Acylierungsmittel, wie etwa Essigsäureanhydrid (Ac<sub>2</sub>O) oder Acetylchlorid (AcCl), zusammen mit einer geeigneten Base, wie etwa Pyridin oder NEt<sub>3</sub>, behandelt werden, um die entsprechende Verbindung von Formel h zu erhalten. Die Verbindung von Formel g kann auch mit einem geeigneten Imidat behandelt werden, um die entsprechende Verbindung von Formel i zu erhalten. Verbindung h, worin R -CH(Ph)<sub>2</sub> ist, kann durch Reaktion mit R<sub>2a</sub>'C(O)Cl in Gegenwart einer Base, wie etwa TEA, in die entsprechende Verbindung von Formel w umgewandelt werden. Verbindungen j und k können aus den Verbindungen h bzw. i durch Abspalten der Schutzgruppe mit entweder Trifluoressigsäure (TFA) in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, oder mit Pd/C in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa EtOH oder EtOAc, erhalten werden.

**[0039]** Verbindungen der Formeln o, q, r, s und u können gemäß unterschiedlichen Wegen erhalten werden, wie dargestellt in Schema II:

Schema II



**[0040]** Die Verbindung von Formel j oder k kann mit einem geeigneten Alkylierungsmittel, das durch CIR<sup>'''</sup> repräsentiert wird, in Gegenwart einer geeigneten Base, wie etwa  $\text{NEt}_3$ , in einem geeigneten Lösungsmittel, wie etwa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder THF, behandelt werden, um die entsprechende Verbindung von Formel u zu erhalten. Alternativ kann die Verbindung von Formel j oder k mit einem geeigneten Sulfonylchlorid, das durch  $\text{R''SO}_2\text{Cl}$  repräsentiert wird, wie etwa  $\text{MsCl}$ , in Gegenwart einer geeigneten Base, wie etwa  $\text{NEt}_3$ , in einem geeigneten Lösungsmittel, wie etwa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder THF, behandelt werden, um die entsprechende Verbindung von Formel r zu erhalten. Ebenfalls alternativ kann die Verbindung von Formel j oder k mit einem geeigneten Alkylierungsmittel, das durch



repräsentiert wird, worin  $Z_1$  und  $Z_2$  unabhängig N oder CH sind, in Gegenwart einer geeigneten Base, wie etwa  $\text{NEt}_3$ , in einem geeigneten Lösungsmittel, wie etwa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder THF, behandelt werden, um die entsprechende Verbindung von Formel q zu erhalten. Zusätzlich kann die Verbindung von Formel j oder k auch mit einem geeigneten Acylierungsmittel, das durch  $\text{R}_4\text{COCl}$  repräsentiert ist, wie etwa  $\text{AcCl}$ , in Gegenwart einer geeigneten Base, wie etwa  $\text{NEt}_3$ , in einem geeigneten Lösungsmittel, wie etwa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder THF, behandelt werden, um die entsprechende Verbindung von Formel o zu erhalten. In mehreren Fällen enthält  $\text{R}_4$  eine geschützte Amin- oder geschützte Alkoholeinheit. Nach Abspalten der Schutzgruppe kann das resultierende Amin oder der resultierende Alkohol weiter derivatisiert werden. Verbindungen der Formeln o und r können durch Reaktion mit  $\text{R}_{2a}'\text{C(O)Cl}$  in Gegenwart einer Base, wie etwa TEA, in Verbindungen der Formeln v bzw. s umgewandelt werden.

**[0041]** Diese Verbindungen haben antimikrobielle Aktivität gegen empfängliche und arzneistoff resistente *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *Moraxella catarrhalis* und *H. influenzae*. Diese Verbindungen sind besonders nützlich gegen arzneistoffresistente Gram-positive Coccen, wie etwa Methicillin-resistente Staphylococcen und Vancomycin-resistente Enterococcen. Diese Verbindungen sind bei der Be-

handlung von in einer Gemeinschaft erworbener Lungenentzündung, Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Infektionen der Haut und der Weichteile, im Krankenhaus erworbener Lungeninfektionen, Infektionen der Knochen und Gelenke und anderen bakteriellen Infektionen nützlich.

**[0042]** Minimale inhibitorische Konzentration (MIC) ist ein Indikator für antibakterielle Aktivität in vitro gewesen, der in breitem Umfang im Stand der Technik verwendet wird. Die antimikrobielle Aktivität der Verbindungen in vitro wurde mit der Mikroverdünnungs-Brühenmethode bestimmt, unter Befolgerung der Testmethode vom National Committee for Laboratory Standards (NCCLS). Diese Methode ist im NCCLS-Dokument M7-A4, Vol. 17, No. 2 „Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically – Fourth Edition“ beschrieben, das hierin durch Bezugnahme miteinbezogen ist.

**[0043]** In dieser Methode werden zweifache Reihenverdünnungen von Arzneistoff in Kationeneingestellter Mueller-Hinton-Brühe zu Vertiefungen in Mikroverdünnungsschalen zugegeben. Die Testorganismen werden durch Einstellen der Trübe von aktiv wachsenden- Brühenkulturen vorbereitet, so daß die Endkonzentration an Testorganismus, nachdem er zu den Vertiefungen zugegeben ist, ungefähr  $5 \times 10^4$  CFU/Vertiefung beträgt.

**[0044]** Im Anschluß an die Inokulation der Mikroverdünnungsschalen werden die Schalen bei 35°C für 16–20 Stunden inkubiert und dann abgelesen. Die MIC ist die niedrigste Konzentration an Testverbindung, die Wachstum des Testorganismus vollständig hemmt. Das Ausmaß an Wachstum in den Vertiefungen, die die Testverbindung enthalten, wird verglichen mit dem Ausmaß an Wachstum in den Wachstumskontrollvertiefungen (keine Testverbindung), die in jeder Schale verwendet werden. Wie angegeben in Tabelle 1, wurden Verbindungen der vorliegenden Erfindung gegen eine Vielzahl von Gram-positiven und Gram-negativen pathogenen Bakterien getestet, was zu einem Bereich von Aktivität von 1 bis  $\geq 128$  µg/ml, in Abhängigkeit vom getesteten Organismus, führte.

Tabelle 1. MIC-Werte einiger Verbindungen von Formel I

Verbindung Nr.	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			Verbindung Nr.	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	<i>E.faecium</i> OC3312	MRSA OC2878	<i>S. aureus</i> Brühe		<i>E.faecium</i> OC3312	MRSA OC2878	<i>S. aureus</i> Brühe
1	>32	16	32	32	32	8	16
2	8	32	8	33	32	16	16
3	4	2	4	34	>128	64	128
4	8	4	4	35	64	32	32
5	16	8	8	36	16	8	8
6	8	4	4	37	16	8	8
7	16	8	8	38	32	8	16
8	8	4	8	39	16	16	16
9	8	4	4	40	16	8	4
10	32	16	16	41	>128	64	128
11	16	8	16	42	>128	32	32
12	16	8	8	43	>128	128	128
13	16	8	8	44	128	64	32
14	8	4	4	45	128	64	64
15	8	8	8	46	>128	64	64
16	32	32	32	47	>128	64	64
17	16	16	8	48	>128	32	64
18	64	16	8	49	>128	128	>64
19	32	32	16	50	>64	64	>64
20	16	8	8	51	8	8	16
21	64	32	32	52	4	8	8
22	8	4	8	53	16	8	8
23	16	4	16	54	8	8	8
24	32	16	8	55	8	16	16
25	64	32	32	56	32	32	32
26	16	8	16	57	16	16	16
27	16	16	16	58	4	4	8
28	16	8	16	59	16	8	4
29	32	16	32	60	>128	16	8
30	16	8	16	61	128	64	32
31	32	16	16				

**[0045]** Diese Erfindung bezieht sich auch auf ein Verfahren zur Behandlung bakterieller Infektionen, oder Verstärkung oder Potenzierung der Aktivität anderer antibakterieller Mittel, in Warmblütern, welches das Verabreichen einer Verbindung der Erfindung, allein oder in Vermischung mit einem weiteren antibakteriellen Mittel, in Form eines Arzneimittels gemäß der Erfindung, umfasst.

**[0046]** Wenn die Verbindungen für den obigen Einsatzzweck eingesetzt werden, können sie mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoffen kombiniert werden, z.B. Lösemitteln, Verdünnungsmitteln und dergleichen, und können oral in solchen Formen wie Tabletten, Kapseln, dispergierbaren Pulvern, Granülen oder Suspensionen, die zum Beispiel von etwa 0,5% bis 5% Suspendiermittel enthalten, Sirupen, die zum Beispiel etwa 10% bis 50% Zucker enthalten, und Elixieren, die zum Beispiel von etwa 20% bis 50% Ethanol enthalten, und dergleichen oder parenteral in Form steriler injizierbarer Lösungen oder Suspensionen, die von etwa 0,5% bis 5% Suspendiermittel enthalten, in einem isotonischen Medium verabreicht werden. Diese pharmazeutischen Zubereitungen können zum Beispiel von etwa 0,5% bis zu etwa 90% des aktiven Inhaltsstoffs in Kombination mit dem Trägerstoff enthalten, üblicher zwischen 5 und 60 Gew.-%.

**[0047]** Zusammensetzungen für topische Anwendung können die Form von Flüssigkeiten, Cremes oder Ge-

len annehmen, die eine therapeutisch wirksame Konzentration einer Verbindung der Erfindung enthalten, vermischt mit einem dermatologisch annehmbaren Trägerstoff.

**[0048]** Bei der Herstellung der Zusammensetzungen in oraler Dosierungsform kann irgendeines der üblichen pharmazeutischen Medien eingesetzt werden. Feste Trägerstoffe schließen Stärke, Lactose, Dicalciumphosphat, mikrokristalline Cellulose, Saccharose und Kaolin ein, während flüssige Trägerstoffe steriles Wasser, Polyethylenglykole, nicht-ionische Tenside und essbare Öle, wie etwa Mais-, Erdnuss- und Sesamöle, ein, wie sie geeignet für die Natur des aktiven Inhaltsstoffs und die gewünschte besondere Verabreichungsform sind. Adjuvantien, die üblicherweise bei der Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen eingesetzt werden, können vorteilhafterweise einbezogen werden, wie etwa Geschmacksstoffe, Färbemittel, Konservierungsstoffe und Antioxidationsmittel, zum Beispiel Vitamin E, Ascorbinsäure, BHT und BHA.

**[0049]** Die bevorzugten pharmazeutischen Zusammensetzungen vom Standpunkt der Leichtigkeit der Herstellung und Verabreichung sind feste Zusammensetzungen, insbesondere Tabletten und hartgefüllte oder flüssiggefüllte Kapseln. Orale Verabreichung der Verbindungen ist bevorzugt. Diese aktiven Verbindungen können auch parenteral oder intraperitoneal verabreicht werden. Lösungen oder Suspensionen dieser aktiven Verbindungen als eine freie Base oder ein pharmakologisch annehmbares Salz können in Wasser hergestellt werden, das geeigneterweise mit einem Tensid, wie etwa Hydroxypropylcellulose, vermischt ist. Dispersionen können auch in Glycerol, flüssigen Polyethylenglykolen und Mischungen derselben in Ölen hergestellt werden. Unter üblichen Bedingungen der Lagerung und Verwendung können diese Zubereitungen einen Konservierungsstoff enthalten, um das Wachstum von Mikroorganismen zu verhindern.

**[0050]** Die pharmazeutischen Formen, die für Injektionsverwendung geeignet sind, schließen sterile wässrige Lösungen oder Dispersionen und sterile Pulver für die unvorbereitete Herstellung steriler injizierbarer Lösungen oder Dispersionen ein. In allen Fällen muß die Form steril sein und muß in dem Ausmaß fließfähig sein, daß leichte Spritzengängigkeit vorliegt. Sie muß unter den Bedingungen der Herstellung und Lagerung stabil sein und muß gegen die kontaminierende Wirkung von Mikroorganismen, wie etwa Bakterien und Pilzen, konserviert sein. Der Trägerstoff kann ein Lösemittel oder Dispersionsmedium sein, das zum Beispiel Wasser, Ethanol, Polyol (z.B. Glycerol, Propylenglykol und flüssiges Polyethylenglykol), geeignete Mischungen derselben und pflanzliche Öle enthält.

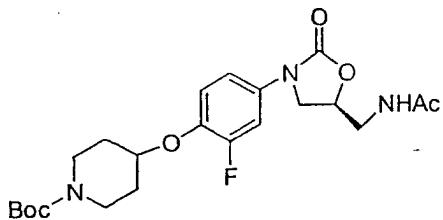
**[0051]** Die wirksame Dosierung von eingesetztem aktiven Inhaltsstoff kann in Abhängigkeit von der eingesetzten bestimmten Verbindung, dem Verabreichungsmodus und der Schwere des zu behandelnden Zustands variieren. Im allgemeinen werden jedoch befriedigende Ergebnisse erzielt, wenn die Verbindungen der Erfindung mit einer täglichen Dosierung von etwa 0,1 mg/kg bis etwa 400 mg/kg tierisches Körnergewicht verabreicht werden, vorzugsweise gegeben in aufgeteilten Dosen 2- bis 4-mal am Tag, oder in der Form mit verzögerter Freisetzung. Für die meisten großen Säuger liegt die tägliche Gesamtdosierung bei etwa von 0,07 g bis 7,0 g, vorzugsweise von etwa 100 mg bis 1000 mg. Dosierungsformen, die für interne Verwendung geeignet sind, umfassen von etwa 100 mg bis 500 mg der aktiven Verbindung in inniger Vermischung mit einem festen oder flüssigen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff. Dieses Dosierungsregime kann so eingestellt werden, daß die optimale therapeutische Reaktion bereitgestellt wird. Mehrere aufgeteilte Dosen können zum Beispiel täglich verabreicht werden, oder die Dosis kann proportional verringert werden, wie angezeigt durch die Anforderungen der therapeutischen Situation.

**[0052]** Die Herstellung der obengenannten pharmazeutischen Zusammensetzungen und Arzneimittel wird mit irgendeiner im Stand der Technik bekannten Methode durchgeführt, zum Beispiel durch Vermischen des (der) aktiven Inhaltsstoff(e) mit dem (den) Verdünnungsmittel(n), um eine pharmazeutische Zusammensetzung (z.B. ein Granulat) zu bilden, und dann Ausbilden der Zusammensetzung zu einem Arzneimittel (z.B. Tabletten).

**[0053]** Die folgenden Beispiele beschreiben im Detail die chemische Synthese repräsentativer Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Die Verfahren sind Veranschaulichungen, und die Erfindung sollte nicht als durch chemische Reaktionen und Bedingungen, die sie ausdrücken, beschränkt angesehen werden. Ein Versuch ist unternommen worden, die Ausbeuten zu optimieren, die in diesen Reaktionen erhalten wurden, und es wäre für einen Fachmann offensichtlich, daß Variationen in Reaktionszeiten, Temperaturen, Lösemitteln/oder Reagenzien die Ausbeuten erhöhen könnten.

## Beispiel 1

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid



## Verbindung 1

N-(t-Butoxycarbonyl)-4-piperidinol:

**[0054]** Zu einer Lösung von 25 g (247 mmol) 4-Piperidinol in 350 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) bei 0°C wurden tropfenweise 60,2 g (276 mmol) Di-t-butylcarbonat in 350 ml trockenem THF zugegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur (rt) erwärmt und über Nacht gerührt. Das Lösemittel wurde unter verringertem Druck abgezogen, der resultierende Rückstand in 700 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und die Lösung mit  $\text{H}_2\text{O}$  (1 × 400 ml) extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und rotationsverdampft, um 45 g (91 %) N-(t-Butoxycarbonyl)-4-piperidinol als ein Öl zu liefern, das langsam zu weißen Kristallen verfestigte.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,75–3,96 (m, 3H); 2,92–3,13 (m, 2H); 1,80–1,93 (m, 4H); und 1,48 (s, 9H).

1-[N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-2-fluor-4-nitrobenzol:

**[0055]** Zu einer Lösung von 740 mg (3,7 mmol) N-(t-Butoxycarbonyl)-4-piperidinol in 10 ml trockenem THF bei 0°C wurden tropfenweise 4 ml (4,0 mmol) 1 M  $\text{KOtBu}$  zugegeben. Nach Rühren bei 0°C für 0,5 h wurden 0,40 ml (3,6 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol zugegeben und die Reaktion auf rt erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde in 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen. Dann wurde der Feststoff mit kalten Hexanen trituriert, um 1,1 g (89%) 1-[N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-2-fluor-4-nitrobenzol als einen blaßgelben Feststoff zu liefern; mp 88–90°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  364.

1-[4-N-t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-2-fluor-4-aminobenzol:

**[0056]** Zu 1,78 g (5,23 mmol) 1-[N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-2-fluor-4-nitrobenzol in 100 ml MeOH wurden 1,05 g (16,6 mmol) Ammoniumformiat und 70 mg 10% Pd/C zugegeben und die Reaktion bei Rückfluß unter  $\text{N}_2$  für 2 h erhitzt. Die Reaktion wurde durch ein Kissen aus Celite filtriert und das Filtrat eingedampft, um rohes Anilin als ein goldenes Öl zu liefern. Das Material wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

2-Fluor-1-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}-4-(phenylmethoxycarbonylamino)benzol:

**[0057]** Zu 1-[4-N-t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-2-fluor-4-aminobenzol (5,23 mmol) in 150 ml 2:1 Aceton: $\text{H}_2\text{O}$  bei 0°C wurden 1,03 g (12,3 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  und 0,90 ml (6,30 mmol) Benzylchlorformiat zugegeben. Nach Rühren bei rt für 6 h wurden die flüchtigen Substanzen verdampft, der Rückstand mit 300 ml  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen. Silicagelchromatographie (20% EtOAc in Hexanen) lieferte 2,06 g (89%) 2-Fluor-1-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}-4-(phenylmethoxycarbonylamino)benzol als einen gelben, wachsartigen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,3–7,4 (m, 6H); 6,9–7,0 (m, 2H); 6,60 (brs, 1H); 4,3–4,4 (m, 1H); 3,7–3,8 (m, 2H); 3,2–3,3 (m, 2H); 1,8–2,0 (m, 2H); 1,6–1,8 (m, 2H); und 1,48 (s, 9H).

(R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol:

**[0058]** Zu 1,73 g (3,89 mmol) 2-Fluor-1-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}-4-(phenylmethoxycarbonylamino)benzol in 25 ml trockenem THF bei  $-78^\circ\text{C}$  wurden 2 ml (5,0 mmol) 2,5M n-BuLi zugegeben und die Reaktion für 1 h gerührt. Dann wurden 0,71 ml (5,01 mmol) (R)-Glycidylbutyrat über eine Spritze zugegeben und

die Reaktion auf rt erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde vorsichtig in 150 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (wässrig) gegossen und mit EtOAc ( $3 \times 100$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen. Silicagelchromatographie (40% EtOAc in Hexanen bis 70% EtOAc in Hexanen) ergab 1,15 g (72%) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol als einen weißen Feststoff; mp 110–111 °C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  433,5.

(R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol:

**[0059]** Zu 1,03 g (2,51 mmol) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei 0°C wurden 0,70 ml (5,02 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0,37 ml (4,78 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben. Nach Rühren für 3 h bei 0°C wurde die Reaktion in 75 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um 1,21 g (99%) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol als einen cremefarbenen Feststoff zu liefern; mp 127–129°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$  389,2.

(R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylazid:

**[0060]** Zu einer Lösung von (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol (5,20 mmol) in 70 ml Dimethylformamid (DMF) wurden 1,22 g (18,8 mmol) Natriumazid zugegeben und die Reaktion bei 75°C über Nacht erhitzt. Dann wurde die Reaktion in 300 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und mit EtOAc ( $3 \times 200$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 200$  ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das durch Rotationsverdampfung abgezogen, um 2,07 g (92%) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylazid als einen beigen Feststoff zu liefern.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (dd,  $J = 12,9$  und 2,7 Hz, 1H); 7,14 (dt,  $J = 8,9$  und 1,4 Hz, 1H); 7,01 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 4,7–4,8 (m, 1H); 4,3–4,4 (m, 1H); 4,05 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 3,83 (dd,  $J = 8,9$  und 6,2 Hz, 1H); 3,7–3,8 (m, 2H); 3,71 (dd,  $J = 13,2$  und 4,6 Hz, 1H); 3,59 (dd,  $J = 13,2$  und 4,3 Hz, 1H); 3,2–3,3 (m, 2H); 1,8–2,0 (m, 2H); 1,7–1,8 (m, 2H); und 1,47 (s, 9H).

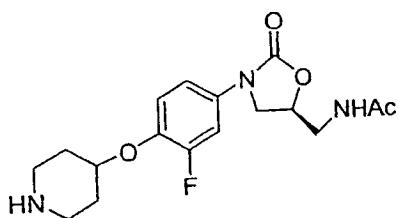
(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid (Verbindung 1):

**[0061]** Zu einer Lösung von (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylazid (5,20 mmol) in 9 ml trockenem THF wurde in 1,51 g (5,75 mmol) Triphenylphosphin zugegeben und die Reaktion für 3 h bei rt gerührt. Dann wurden 4,5 ml  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben und die Reaktion bei 60°C für 4 h erhitzt. Die flüchtigen Substanzen wurden verdampft und der Rückstand azeotrop mit Benzol ( $2 \times 20$  ml) destilliert, um das rohe Amin zu liefern.

**[0062]** Zu einer Lösung dieses rohen Amins in 100 ml EtOAc wurden 0,58 ml (6,15 mmol) Essigsäureanhydrid und 1,2 ml (14,8 mmol) Pyridin zugegeben und die Reaktion bei rt über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 250 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen, mit EtOAc extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen. Silicagelchromatographie (100 % EtOAc bis 5% MeOH in EtOAc) lieferte 1,85 g (79%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen weißen Feststoff; mp 179–180°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  474.

## Beispiel 2

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

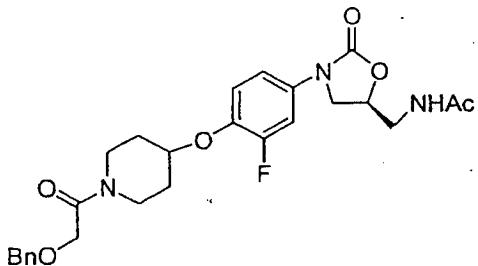


Verbindung 2

**[0063]** Zu einer Lösung von 1,94 g (4,30 mmol) Verbindung 1 in 225 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 2,5 ml (32,5 mmol) Trifluoressigsäure (TFA) zugegeben und die Reaktion bei rt für 6 h gerührt. Die flüchtigen Substanzen wurden unter verringertem Druck abgezogen. Das resultierende Öl (TFA-Salz) wurde in 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst, mit EtOAc (100 ml) extrahiert, und die wässrige Schicht wurde auf 0°C abgekühlt und mit 1N NaOH basisch gemacht. Diese Lösung wurde mit EtOAc (5 × 200 ml) extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingedampft, um (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als ein blaßgelbes Glas zu liefern; mp 55–59°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  352.

## Beispiel 3

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

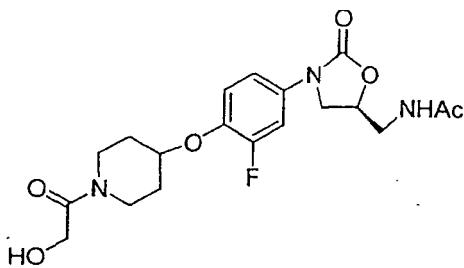


## Verbindung 3

**[0064]** Zu einer Suspension von Verbindung 2 (1,50 mmol) in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,60 ml (4,3 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0,25 ml (1,58 mmol) Benzyloxyacetylchlorid zugegeben. Nach Rühren für 18 h wurde die Reaktion in 75 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingedampft. Silicagelchromatographie (5% MeOH in EtOAc) lieferte (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als ein weißes Glas.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (dd,  $J = 12,9$  und 2,5 Hz, 1H); 7,2–7,4 (m, 6H); 6,98 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 6,24 (brt,  $J = 6,1$  Hz, 1H); 4,7–4,8 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,4–4,5 (m, 1H); 4,20 (s, 2H); 4,02 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 3,6–3,8 (m, 6H); 3,4–3,5 (m, 1H); 2,02 (s, 3H); und 1,8–1,9 (m, 4H).

## Beispiel 4

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -hydroxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

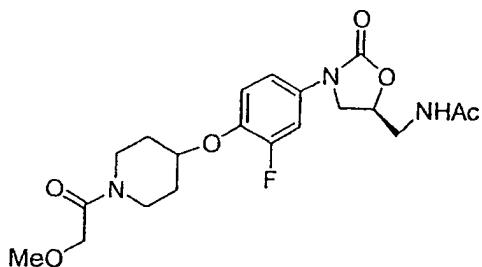


## Verbindung 4

**[0065]** Zu einer Lösung von 540 mg (1,08 mmol) Verbindung 3 in 50 ml MeOH wurden 503 mg Ammoniumformiat und eine katalytische Menge 10% Pd/C zugegeben und die Reaktion wurde unter Rückfluß über Nacht erhitzt. Dann wurde die Reaktion durch ein Kissen aus Celite filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen. Silicagelchromatographie (2% bis 10% MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) lieferte (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -hydroxyacetamid)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen hygroskopischen weißen Schaum (93%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49 (dd,  $J = 12,9$  und 2,6 Hz, 1H); 7,09 (dd,  $J = 8,9$  und 1,6 Hz, 1H), 7,00 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 6,18 (brt,  $J = 6,1$  Hz, 1H); 4,7–4,8 (m, 1H); 4,51 (q,  $J = 4,6$  Hz, 1H); 4,19 (s, 2H); 4,02 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 3,5–3,8 (m, 7H); 3,20 (dt,  $J = 13,7$  und 5,2 Hz, 1H); 2,03 (s, 3H); und 1,90 (m, 4H).

## Beispiel 5

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(methoxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

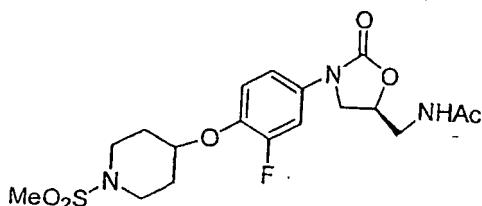


## Verbindung 5

**[0066]** Zu einer Lösung von (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid (0,756 mmol) in 30 ml EtOAc wurden 1,0 ml (7,17 mmol) NEt<sub>3</sub> und Methoxyacetylchlorid (0,875 mmol) zugegeben. Die Reaktion rührte bei rt für 2,5 h, wurde in 50 ml H<sub>2</sub>O gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um das unreine Amid zu liefern. Silicagelchromatographie (2,5 bis 10% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) lieferte 101 mg (32%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(methoxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen beigen Schaum. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (dd, J = 12,9 und 2,5 Hz, 1H); 7,10 (m, 1H); 7,00 (t, J = 8,8 Hz, 1H); 6,00 (brt, 1H); 4,77 (m, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,13 (s, 2H); 4,03 (t, J = 8,9 Hz, 1H); 3,5–3,8 (m, 6H); 3,44 (s, 3H); 3,43 (m, 1H); 2,03 (s, 3H); und 1,7–1,9 (m, 4H).

## Beispiel 6

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(methansulfonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

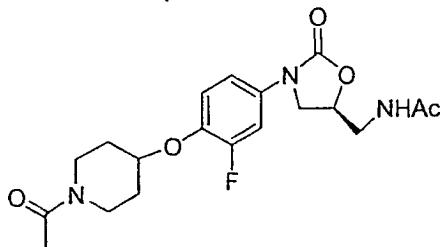


## Verbindung 6

**[0067]** Zu einer Lösung von 115 mg (0,33 mmol) Verbindung 2 in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden 0,05 ml (0,36 mmol) NEt<sub>3</sub> und 0,03 ml (0,39 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben. Die Reaktion rührte bei rt für 22 h, wurde in 50 ml Wasser gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um das unreine Sulfonamid zu liefern. Das Sulfonamid wurde durch Lösen in EtOAc, Waschen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>, Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Abziehen des Lösemittels unter verringertem Druck gereinigt, um (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(methansulfonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid zu ergeben; mp 123–125°C, MS (Cl) [M+H]<sup>+</sup> 430.

## Beispiel 7

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(acetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

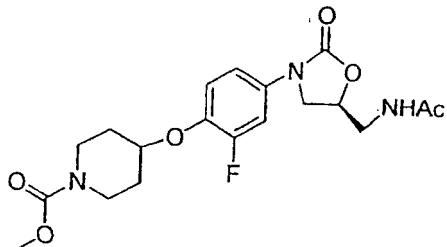


## Verbindung 7

**[0068]** Zu einer Lösung von 155 mg (0,44 mmol) Verbindung 2 in 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,10 ml (0,72 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0,05 ml (0,70 mmol) Acetylchlorid zugegeben. Die Reaktion rührte bei rt für 18 h, wurde in 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um das unreine Amid zu liefern. Das Amid wurde durch Lösen in  $\text{EtOAc}$ , Waschen mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ , Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  gereinigt und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(acetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (dd,  $J = 12,9$  und 2,2 Hz, 1H); 7,06 (m, 2H); 6,97 (brt,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 4,79 (m, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,03 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 3,6–3,8 (m, 6H); 3,52 (m, 1H); 2,12 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); und 1,88 (m, 4H).

## Beispiel 8

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(methoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

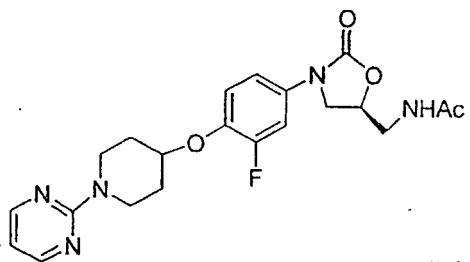


## Verbindung 8

**[0069]** Zu einer Lösung von 201 mg (0,57 mmol) Verbindung 2 in 50 ml  $\text{EtOAc}$  wurden 0,15 ml  $\text{NEt}_3$  und 0,10 ml Methylchlorformiat zugegeben. Die Reaktion rührte bei rt für 20 h, wurde in 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und mit  $\text{EtOAc}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um 167 mg (72%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(methoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (m, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 6,03 (m, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,02 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,6–3,7 (m, 5H); 3,41 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,89 (m, 2H); und 1,79 (m, 2H).

## Beispiel 9

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(2-pyrimidinyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

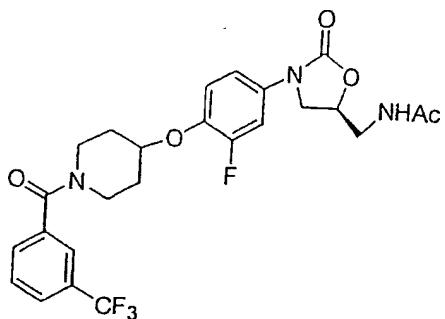


## Verbindung 9

**[0070]** Zu einer Lösung von 176 mg (0,50 mmol) Verbindung 2 in 7,5 ml EtOH wurde 0,23 ml NEt<sub>3</sub> und 61 mg (0,53 mmol) 2-Chlorpyrimidin zugegeben und die Reaktion unter Rückfluß für 21 h erhitzt. Nach Abkühlung wurde die Reaktion in 50 ml ges. NaHCO<sub>3</sub> gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um 174 mg (81%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(2-pyrimidinyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid zu liefern; mp 121–123°C, MS (Cl) [M+H]<sup>+</sup> 430.

## Beispiel 10

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(3-trifluormethylbenzoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

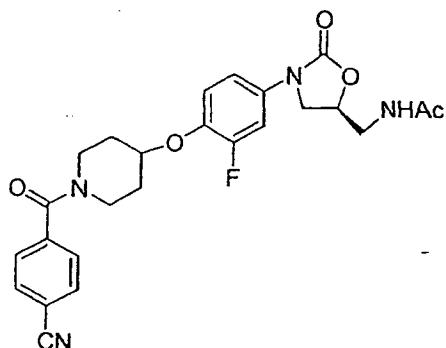


## Verbindung 10

**[0071]** Zu einer Lösung von 101 mg (0,29 mmol) Verbindung 2 in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden 260 mg AMBERLYST 21 Basic Resin und 1,0 ml (6,6 mmol) 3-Trifluormethylbenzoylchlorid zugegeben und die Reaktion für 3,5 h bei rt gerüttelt. Dann wurden 2,4 g P-Trisamin zugegeben und die Reaktion über Nacht gerüttelt. Die Reaktion wurde filtriert und das Harz mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit ges. NaHCO<sub>3</sub> gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um das rohe Amid zu liefern. Das Amid wurde mit Hexanen 3-mal trituriert, um 100 mg (67%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(3-trifluormethylbenzoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als ein weißes Pulver zu liefern; mp 150–152°C, MS (Cl) [M+H]<sup>+</sup> 524.

## Beispiel 11

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(4-cyanobenzoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

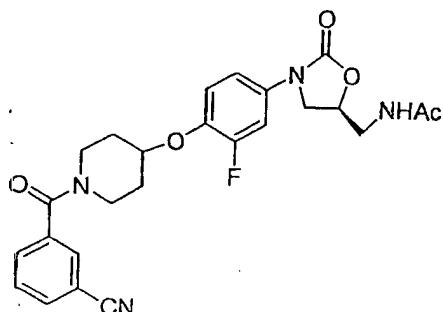


## Verbindung 11

**[0072]** Zu einer Lösung von 51 mg (0,15 mmol) Verbindung 2 in 7,5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 207 mg AMBERLYST 21 Basic Resin und 116 mg (0,70 mmol) 4-Cyanobenzoylchlorid zugegeben und die Reaktion wurde für 18 h bei rt gerüttelt. Dann wurden 250 mg P-Trisamin zugegeben und die Reaktion wurde für 20 h gerüttelt. Die Reaktion wurde filtriert und das Harz mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Das organische Lösemittel wurde durch Rotationsverdampfung abgezogen, um 63 mg (91%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(4-cyanobenzoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid zu liefern; mp 75–78°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  481.

## Beispiel 12

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(3-cyanobenzoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

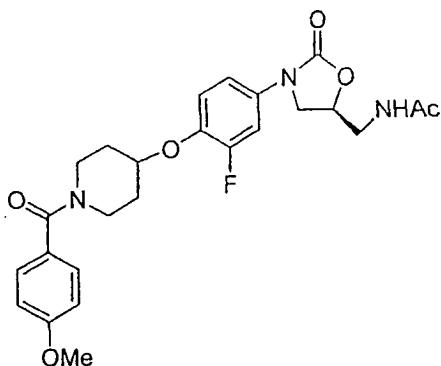


## Verbindung 12

**[0073]** Zu einer Lösung von 75 mg (0,21 mmol) Verbindung 2 in 7,5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 200 mg AMBERLYST 21 Basic Resin und 128 mg (0,77 mmol) 3-Cyanobenzoylchlorid zugegeben und die Reaktion wurde für 18 h bei rt gerüttelt. Dann wurden 300 mg P-Trisamin zugegeben und die Reaktion wurde für 20 h gerüttelt. Die Reaktion wurde filtriert und das Harz mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Das organische Lösemittel wurde durch Rotationsverdampfung abgezogen, um 103 mg (100%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(3-cyanobenzoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid zu liefern; mp 82–85°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  481.

## Beispiel 13

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(4-methoxybenzoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

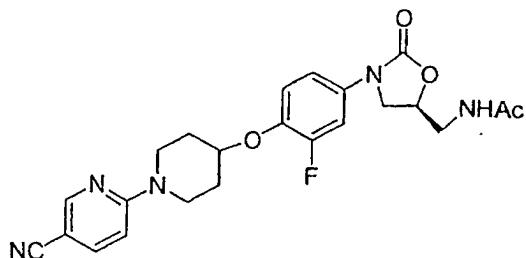


## Verbindung 13

**[0074]** Zu einer Lösung von 133 mg (0,29 mmol) Verbindung 2 in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 350 mg AMBERLYST 21 Basic Resin und 255 mg (1,49 mmol) p-Anisoylchlorid zugegeben und die Reaktion wurde für 3 h bei rt gerüttelt. Dann wurde 1,0 g P-Trisamin zugegeben und die Reaktion wurde für 48 h gerüttelt. Die Reaktion wurde filtriert und das Harz mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Das organische Lösemittel wurde durch Rotationsverdampfung abgezogen, um (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(4-methoxybenzoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als ein gelbes Glas zu liefern;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (m, 1H); 7,39 (m, 2H); 7,05 (m, 1H); 7,03 (m, 1H); 6,90 (m, 2H); 6,02 (m, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,6–3,9 (m, 7H); 2,06 (s, 3H); und 1,95 (m, 4H).

## Beispiel 14

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(5-cyano-2-pyridyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

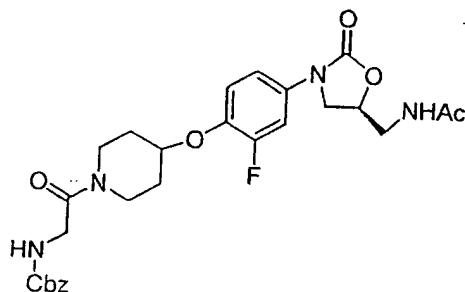


## Verbindung 14

**[0075]** Zu einer Lösung von 170 mg (0,48 mmol) Verbindung 2 in 15 ml EtOH wurden 0,15 ml  $\text{NEt}_3$  und 80 mg (0,58 mmol) 2-Chlorpyridin-5-carbonitril zugegeben und die Reaktion wurde bei 80°C für 72 h erhitzt. Nach Abkühlung wurde die Reaktion in 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um das Rohprodukt zu liefern. Silicagelchromatographie (1% MeOH in EtOAc) lieferte 160 mg (73%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(5-cyano-2-pyridyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen gelben Feststoff; mp 78–84°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  454.

## Beispiel 15

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -phenylmethoxycarbonylaminoacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

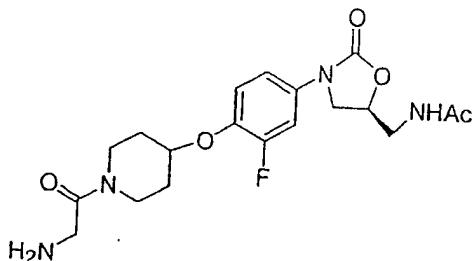


## Verbindung 15

**[0076]** Zu einer Lösung von 266 mg (0,76 mmol) Verbindung 2 in 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,2 ml  $\text{NEt}_3$  und 188 mg (0,89 mmol) Phenylmethoxycarbonylglycinsäurefluorid zugegeben und die Reaktion wurde bei rt für 1,5 h gerichtet. Dann wurde die Reaktion in 50 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um 375 mg (91%) rohes (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -phenylmethoxycarbonylaminoacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid zu liefern.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (m, 1H); 7,39 (m, 5H); 7,11 (m, 1H); 7,03 (m, 1H); 6,24 (m, 1H); 5,87 (m, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,75 (m, 1H); 4,52 (m, 1H); 4,06 (m, 3H); 3,6–3,8 (m, 6H); 3,37 (m, 1H); 2,10 (s, 3H); und 1,90 (m, 4H).

## Beispiel 16

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N- $\alpha$ -aminoacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

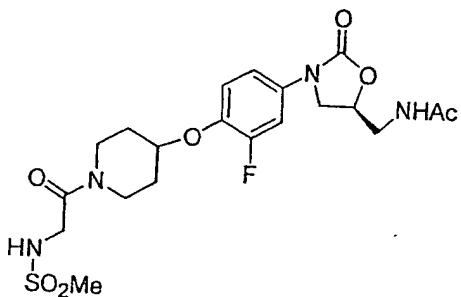


## Verbindung 16

**[0077]** Eine Lösung von 340 mg (0,62 mmol) Verbindung 15 in 30 ml EtOH wurde mit 36 mg 10% Pd/C, gefolgt von Hydrierung bei 50 psi über Nacht, behandelt. Die Suspension wurde durch Celite filtriert und das Filtrat unter verringertem Druck eingedampft, um rohes Amin zu liefern. Triturierung des rohen Feststoffes mit  $\text{CHCl}_3$  lieferte (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N- $\alpha$ -aminoacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid; mp 142–146°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  409.

## Beispiel 17

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -methylsulfonylaminooacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

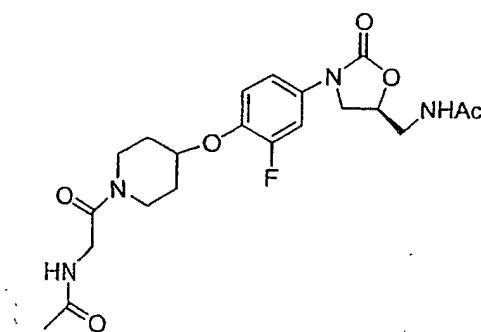


## Verbindung 17

**[0078]** Zu einer Lösung von 750 mg (4,28 mmol) Boc-Glycin in 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,6 ml DAST zugegeben und die Reaktion bei rt für 20 min gerührt. Dann wurde die Reaktion mit kaltem  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, die organische Schicht über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um einen braunen Feststoff zu ergeben. Zu einer Lösung dieses Säurefluorids in 40 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 327 mg (0,70 mmol) des TFA-Salzes aus Beispiel 2 und 0,23 ml  $\text{NEt}_3$  zugegeben und die Reaktion bei rt für 16 h gerührt. Die Reaktion wurde in 50 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$  gegossen, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um 388 mg des Amids als einen bei- gen Schaum zu ergeben. Zu einer Lösung von 0,70 mmol dieses Amids wurden 0,55 ml Trifluoressigsäure zugegeben und die Reaktion bei rt für 20 h gerührt. Die flüchtigen Substanzen wurden unter verringertem Druck abgezogen, um ein braunes Öl zu ergeben. Zu diesem TFA-Salz in 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,23 ml  $\text{NEt}_3$  und 0,07 ml (0,90 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben und die Reaktion bei rt für 18 h gerührt. Die Reaktion wurde in 50 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$  gegossen, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um das rohe Sulfonamid zu ergeben. Reinigung durch Silicagelchromatographie (5% MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) lieferte 109 mg (32%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -methylsulfonylaminooacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen weißen Schaum; mp 78–82°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  487.

## Beispiel 18

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -N-acetylaminooacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

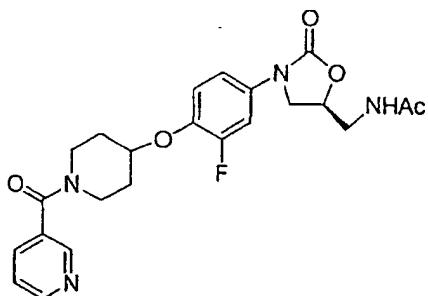


## Verbindung 18

**[0079]** Zu einer Lösung von 74 mg (0,63 mmol) N-Acetylglycin in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 125 mg (0,65 mmol) EDCI zugegeben und die Reaktion bei rt für 2 h gerührt. Dann wurde eine Lösung von 304 mg (0,65 mmol) TFA-Salz von Beispiel 2 und 0,15 ml (1,07 mmol)  $\text{NEt}_3$  in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben und die Reaktion bei rt für 3 h gerührt. Die Reaktion wurde in 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezo gen, um das rohe Produkt als ein gelbes Öl zu liefern. Silicagelchromatographie (5% MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) lieferte 161 mg (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -N-acetylaminooacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid; mp 66–68°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  451.

## Beispiel 19

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(3-pyridoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

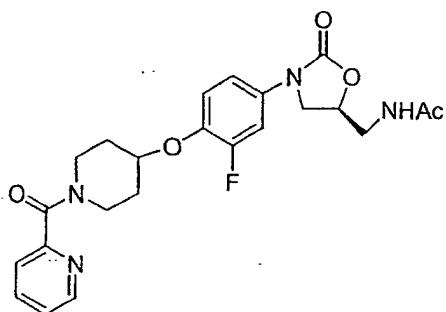


## Verbindung 19

**[0080]** Zu einer Lösung von 257 mg (0,55 mmol) des TFA-Salzes in Beispiel 2 in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,4 ml (2,86 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 105 mg (0,59 mmol) Nicotinoylchlorid-Hydrochlorid zugegeben und die Reaktion bei rt für 20 h gerührt. Die Reaktion wurde in 50 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um 161 mg (64%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(3-pyridoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid zu liefern; mp 49–53°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  457.

## Beispiel 20

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(2-pyridoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

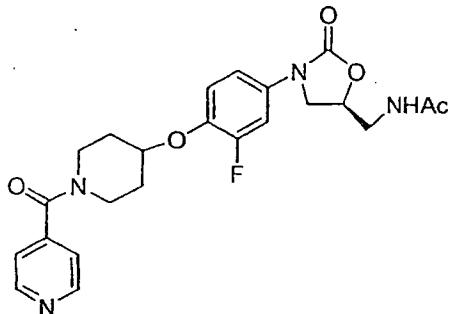


## Verbindung 20

**[0081]** Zu einer Lösung von 281 mg (0,60 mmol) des TFA-Salzes in Beispiel 2 in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,3 ml  $\text{NEt}_3$  und 110 mg (0,62 mmol) Pyridin-2-carbonylchlorid-Hydrochlorid zugegeben und die Reaktion bei rt für 72 h gerührt. Die Reaktion wurde in 50 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um 190 mg (69%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(2-pyridoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid zu liefern; mp 55–58°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  457.

## Beispiel 21

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(4-pyridoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

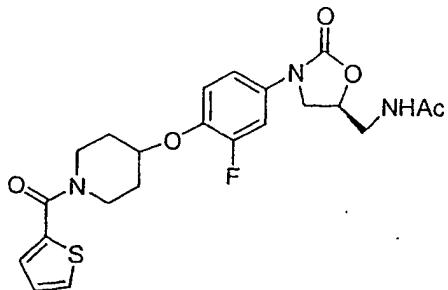


## Verbindung 21

**[0082]** Zu einer Lösung von 285 mg (0,61 mmol) des TFA-Salzes in Beispiel 2 in 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,5 ml  $\text{NEt}_3$  und 123 mg (0,69 mmol) Isonicotinoylchlorid-Hydrochlorid zugegeben und die Reaktion bei rt für 20 h gerührt. Die Reaktion wurde in 50 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um 29 mg (10%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(4-pyridoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen weißen Schaum zu liefern.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,73 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,06 (m, 2H); 6,08 (br t, 1H); 4,69 (m, 1H); 4,54 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,6–3,8 (m, 4H); 3,34 (m, 1H); 2,03 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); und 1,82 (m, 2H).

## Beispiel 22

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(2-thienylcarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

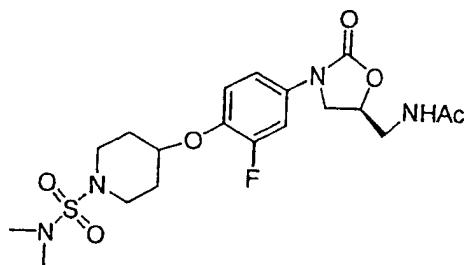


## Verbindung 22

**[0083]** Zu einer Lösung von 251 mg (0,55 mmol) des TFA-Salzes in Beispiel 2 in 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,2 ml  $\text{NEt}_3$  und 0,07 ml (0,65 mmol) 2-Thiophencarbonylchlorid zugegeben und die Reaktion bei rt für 72 h gerührt. Die Reaktion wurde in 50 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um das Rohprodukt zu ergeben. Das Rohmaterial wurde in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, P-Trisaminharz zugegeben und die Mischung für 2 h gerührt. Die Reaktion wurde filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(2-thienylcarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid zu ergeben; mp 48–51 °C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  462.

## Beispiel 23

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(dimethylsulfamoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

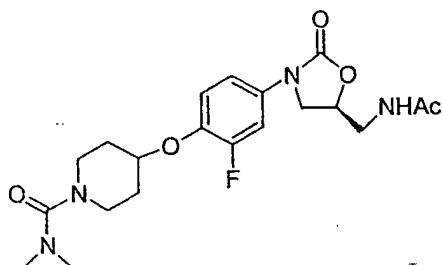


Verbindung 23

**[0084]** Zu einer Lösung von 179 mg (0,38 mmol) des TFA-Salzes in Beispiel 2 in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,12 ml  $\text{NEt}_3$  und 0,05 ml (0,47 mmol) Dimethylsulfamoylchlorid zugegeben und die Reaktion bei rt für 18 h gerührt. Die Reaktion wurde in 50 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um das Rohprodukt zu ergeben. Das rohe Öl wurde aus warmem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  auskristallisiert, um (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(dimethylsulfamoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen weißen Feststoff zu ergeben; mp 132–134°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  459.

## Beispiel 24

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(dimethylcarbamoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

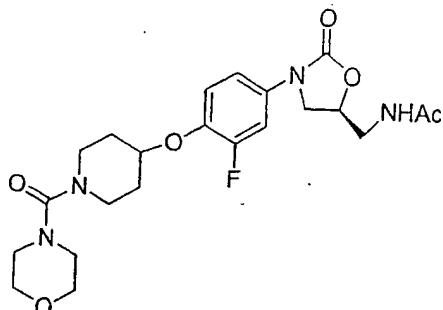


Verbindung 24

**[0085]** Zu einer Lösung von 229 mg (0,49 mmol) des TFA-Salzes in Beispiel 2 in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,15 ml (1,08 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0,06 ml (0,65 mmol) Dimethylcarbamoylchlorid zugegeben und die Reaktion bei rt über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde in 50 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um das Rohprodukt zu ergeben. Das rohe Öl wurde aus warmem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  auskristallisiert, um 175 mg (85%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(dimethylcarbamoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen weißen Feststoff zu ergeben; mp 129–131°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  423.

## Beispiel 25

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(4-morpholinocarbamoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid



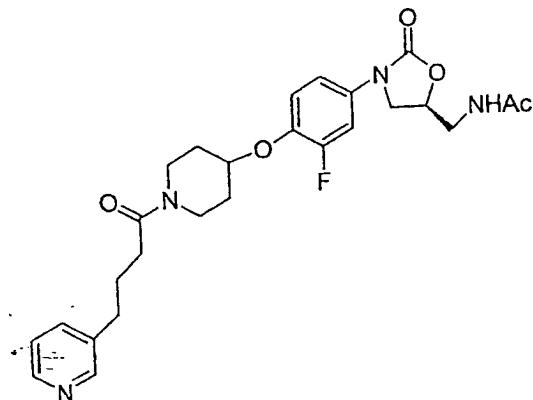
## Verbindung 25

**[0086]** Zu einer Lösung von 205 mg (0,44 mmol) des TFA-Salzes in Beispiel 2 in 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,13 ml  $\text{NEt}_3$  und 0,06 ml (0,51 mmol) 4-Morpholinocarbonylchlorid zugegeben und die Reaktion für 4 h gerührt. Die Reaktion wurde in 50 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um das Rohprodukt zu ergeben. Das Rohprodukt wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  und Hexanen trituriert, um 198 mg (97%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(morpholinocarbamoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-methyl]acetamid als einen weißen Feststoff zu ergeben; mp 167–170°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  465.

## Beispiel 26

**[0087]**

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(4-pyridin-3-yl-butyryl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid



## Verbindung 26

4-Pyridin-3-yl-butyronitril:

**[0088]** Zu einer Lösung von 0,66 ml (5,11 mmol) 3-Pyridinpropanol in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei 0°C wurden 0,62 ml (7,67 mmol) Pyridin und 0,47 ml (6,14 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben und die Reaktion für 4 h gerührt. Die Lösung wurde unter verringertem Druck konzentriert und das rohe Mesylat in 10 ml DMF gelöst. Zu dieser Lösung wurden 902 mg (18,41 mmol) Natriumcyanid zugegeben und die Reaktion bei 60°C für 3 Tage gerührt. Dann wurde die Lösung abgekühlt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml) verdünnt und mit  $\text{EtOAc}$  (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um ein dunkelrotes Öl zu ergeben. Das rohe Nitril wurde durch Lösen in  $\text{EtOAc}$ , Waschen mit  $\text{H}_2\text{O}$ , Konzentrieren und Filtrieren durch einen Silicagelpropfen (5% MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) gereinigt, um 425 mg (57%) des Nitrils zu liefern.

## 4-Pyridin-3-yl-Buttersäure:

**[0089]** Eine Lösung von 425 mg (2,91 mmol) 4-Pyridin-3-yl-butyronitril in 15 ml konz. HCl wurde für 8 h unter Rückfluß gekocht. Die flüchtigen Substanzen wurden unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand in EtOH gelöst. Nach Zugabe von Aceton und Abkühlung fiel ein dunkelbrauner Feststoff aus. Das Filtrat wurde konzentriert und mit kaltem Aceton trituriert, um insgesamt 334 mg (69%) der Carbonsäure zu sammeln.

## 4-Pyridin-3-yl-butyrylchlorid:

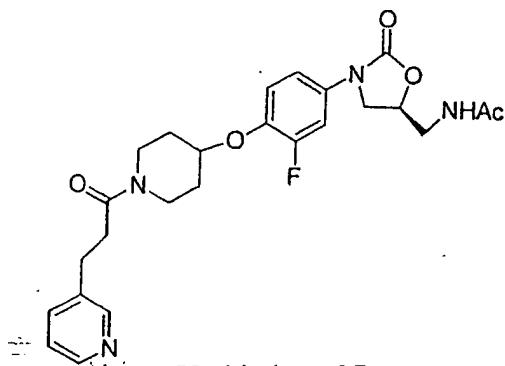
**[0090]** Zu einer Lösung von 247 mg (1,49 mmol) 4-Pyridin-3-yl-buttersäure in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden ein Tropfen DMF und 2,3 ml (4,56 mmol) Oxalylchlorid zugegeben und die Mischung bei rt für 4 h gerührt. Die flüchtigen Substanzen wurden unter verringertem Druck abgezogen und das Material im folgenden Verfahren roh verwendet.

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(4-pyridin-3-yl-butyryl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid (Verbindung 26):

**[0091]** Zu einer Lösung von 597 mg (1,29 mmol) des TFA-Salzes in Beispiel 2 in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,54 ml (3,86 mmol)  $\text{NEt}_2$  bei 0°C zugegeben und die Reaktion für 30 min gerührt, wobei sie auf rt erwärmt. Dann wurde die Lösung auf 0°C abgekühlt, eine Lösung des vorherigen Säurechlorids in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde zugegeben und die Lösung auf rt erwärmen gelassen. Die Reaktion wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 30 ml) gewaschen, mit  $\text{H}_2\text{O}$  (2 × 30 ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um das Rohprodukt als einen gelbbraunen Schaum zu ergeben. Reinigung durch Silicagelchromatographie (10% MeOH in EtOAc) liefert 152 mg (24%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(4-Pyridin-3-yl-butyryl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als eine schmutzig-weißen Schaum; mp 42–45°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  499.

## Beispiel 27

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(3-pyridin-3-yl-propionyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid (Verbindung 27):



Verbindung 27

## Verbindung 27

## 3-Pyridinpropionylchlorid:

**[0092]** Zu einer Lösung von 300 mg (1,99 mmol) 3-Pyridinpropionsäure in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden ein Tropfen DMF und 2,3 ml (4,56 mmol) Oxalylchlorid zugegeben und die Mischung bei rt für 4 h gerührt. Die flüchtigen Substanzen wurden unter verringertem Druck abgezogen und das Material im folgenden Verfahren roh verwendet.

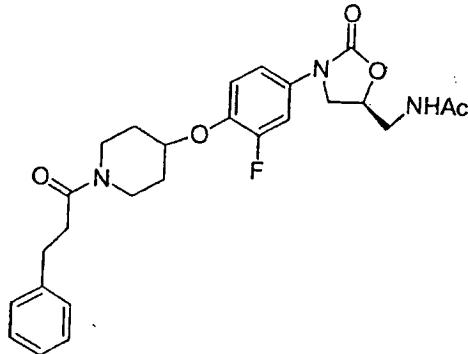
(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(3-pyridin-3-yl-propionyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid (Verbindung 27):

**[0093]** Zu einer Lösung von 917 mg (1,97 mmol) des TFA-Salzes in Beispiel 2 in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,75 ml (5,41 mmol)  $\text{NEt}_3$  bei 0°C zugegeben und die Reaktion für 30 min gerührt, wobei sie auf rt erwärmt. Dann wurde die Reaktion auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung des vorherigen Säurechlorids in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde zu-

sammen mit einem zusätzlichen Äquivalent  $\text{NEt}_3$  zugegeben und die Reaktion auf rt erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 30 \text{ ml}$ ) gewaschen, mit  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 30 \text{ ml}$ ) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um das Rohprodukt als ein dunkeloranges Öl zu ergeben. Reinigung durch Silicagelchromatographie (10% MeOH und 1%  $\text{NEt}_3$  in  $\text{EtOAc}$ ) lieferte 110 mg (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(3-pyridin-3-yl-propionyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen Schaum; mp 45–47°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  485.

## Beispiel 28

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(3-phenyl-propionyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

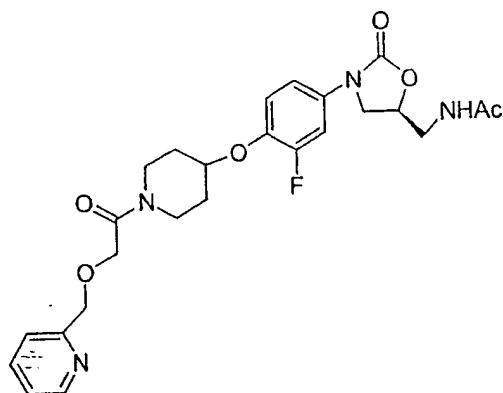


## Verbindung 28

**[0094]** Zu einer Lösung von 133 mg (0,27 mmol) des TFA-Salzes in Beispiel 2 in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,07 ml (0,53 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0,04 ml (0,29 mmol) Hydrocinnamoylchlorid zugegeben und die Reaktion auf rt erwärmen gelassen und für 1 h gerührt. Die Reaktion wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 30 \text{ ml}$ ) gewaschen, mit  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 30 \text{ ml}$ ) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um das Rohprodukt als ein farbloses Öl zu ergeben. Reinigung durch Silicagelchromatographie (10% MeOH in  $\text{EtOAc}$ ) lieferte ein durchsichtiges Glas. Dieses Material wurde mit  $\text{EtOAc}$  und Hexanen trituriert, um (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(3-phenyl-propionyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen weißen Feststoff zu ergeben; MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  484.

## Beispiel 29

(S)-N-[[3-[4-{N-(Pyridin-2-ylmethoxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid



## Verbindung 29

Pyridin-2-ylmethoxy-essigsäure-t-butylester:

**[0095]** Zu einer Lösung von 0,5 ml (5,18 mmol) 2-Pyridylmethanol in 20 ml THF bei 0°C wurden 270 mg (6,75 mmol)  $\text{NaH}$  zugegeben und die Reaktion für 0,25 h gerührt. Dann wurden 0,82 ml t-Butylbromacetat zugegeben und die Reaktion auf rt erwärmt und für 12 Tage gerührt. Die Reaktion wurde in 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen, mit

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 100$  ml) extrahiert, die vereinigten organischen Schichten mit Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um 1,16 g (61 %) als ein braunes Öl zu ergeben.

(Pyridin-2-ylmethoxy]-essigsäure:

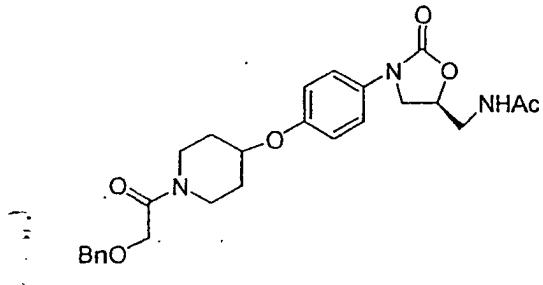
**[0096]** Eine Lösung von 706 mg (3,16 mmol) (Pyridin-3-ylmethoxy)-essigsäure-t-butylester und 1,5 ml TFA in 25 ml Methylchlorid wurde bei Raumtemperatur für 20 h gerührt. Die flüchtigen Substanzen wurden verdampft, um rohe Säure zu liefern.

(S-N-[[3-(4-{N-(Pyridin-2-ylmethoxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid  
(Verbindung 29):

**[0097]** Zu 460 mg (1,63 mmol) (Pyridin-2-ylmethoxy)-essigsäure in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 405 mg (2,11 mmol) EDCI, 634 mg (1,36 mmol) des TFA-Salzes aus Beispiel 1 und 4,5 ml (32,2 mmol)  $\text{NEt}_3$  zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 5 Tage gerührt. Dann wurde die Mischung in 125 ml Wasser gegossen, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organischen Schichten mit Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter Rotationsverdampfung abgezogen. Reinigung mit Silicagelchromatographie (5% MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) lieferte 403 mg (59%) (S)-N-[[3-[4-{N-(Pyridin-2-ylmethoxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen gelben Halbfeststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,49 (m, 2H); 7,23 (m, 1H); 7,09 (m, 1H); 7,00 (m, 1H); 6,10 (m, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,71 (s, 1H), 4,48 (m, 1H); 4,32 (s, 2H); 4,04 (m, 1H); 3,6–3,8 (m, 6H); 3,45 (m, 1H); 2,03 (s, 3H); und 1,83 (m, 4H).

### Beispiel 30

(S)-N-[[3-[4-{N-Benzylxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid



### Verbindung 30

1-[N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-4-nitrobenzol:

**[0098]** Zu einer Lösung von 10,0 g (49,68 mmol) N-(t-Butoxycarbonyl)-4-piperidinol aus Beispiel 1 in 125 ml trockenem THF bei 0°C wurden tropfenweise 74 ml (74,53 mmol) 1M KOtBu zugegeben. Nach Rühren bei 0°C für 0,5 h wurden 5,27 ml (49,68 mmol) p-Fluornitrobenzol zugegeben und die Reaktion auf rt erwärmt und über Nacht gerührt. Die flüchtigen Substanzen wurden unter vermindertem Druck abgezogen und die Reaktion mit 800 ml  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt. Die Mischung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 500$  ml) extrahiert und ein brauner Feststoff durch Filtration entfernt. Die vereinigten wässrigen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um einen orangen Feststoff zu ergeben. Reinigung durch Silicagelchromatographie (3:1 Hexan:EtOAc) lieferte 6,98 g (44%) 1-[N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-4-nitrobenzol als einen blaßgelben Feststoff. Zusätzliche 3,20 g Produkt wurden aus dem braunen Feststoff extrahiert; MS (Cl)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  345.

1-[4-(N-t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-4-aminobenzol:

**[0099]** Zu einer 6,97 g (21,62 mmol) 1-[N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-4-nitrobenzol in 250 ml MeOH wurden 6,81 g (108,1 mmol) Ammoniumformiat und eine katalytische Menge 10% Pd/C zugegeben und die Reaktion bei 50°C unter  $\text{N}_2$  für 5 h erhitzt. Die Reaktion wurde durch ein Kissen aus Celite filtriert und das Filtrat eingedampft, um rohes Anilin als ein oranges Öl zu liefern. Das Material wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

## 1-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}-4-(phenylmethoxycarbonylamino)benzol

**[0100]** Zu 6,32 g (21,62 mmol) 1-[4-(N-t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-4-aminobenzol in 300 ml 2:1 Aceton:H<sub>2</sub>O bei 0°C wurden 4,50 g (52,97 mmol) NaHCO<sub>3</sub> und 3,30 ml (23,13 mmol) Benzylchlorformiat zugegeben. Die Reaktion wurde auf rt erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Dann wurden die flüchtigen Substanzen abgezogen, der Rückstand mit 200 ml H<sub>2</sub>O verdünnt und mit Et<sub>2</sub>O (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter Rotationsverdampfung abgezogen, um 8,62 g (93%) 4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}-4-(phenylmethoxycarbonylamino)benzol als einen rosa Feststoff zu ergeben; mp 107–108°C, MS (Cl) [M+Na]<sup>+</sup> 449.

(R)-T3-[4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol:

**[0101]** Zu 8,23 g (19,31 mmol) 4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}-4-(phenylmethoxycarbonylamino)benzol in 300 ml trockenem THF bei -78°C wurden 10,8 ml (27,03 mmol) 2,5 M n-BuLi zugegeben und die Reaktion für 1 h gerührt. Dann wurden 3,84 ml (27,03 mmol) (R)-Glycidylbutyrat über eine Spritze zugegeben und die Reaktion auf rt erwärmt und für 3 Tage gerührt. Dann wurden zusätzliche 2 ml 2,5M n-BuLi zugegeben und die Reaktion für einen weiteren Tag gerührt. Die Reaktion wurde sorgfältig in 150 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl (wässrig) gegossen und mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen. Silicagelchromatographie (EtOAc) ergab 4,34 g (57%) (R)-[3-[4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol als einen gelben Feststoff; mp 110–112°C, MS (Cl) [M+Na]<sup>+</sup> 415.

(R)-[3-[4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylmethansulfonat:

**[0102]** Zu 4,23 g (10,79 mmol) (R)-[3-[4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol in 75 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0°C wurden 3,0 ml (21,58 mmol) NEt<sub>3</sub> und 1,2 ml (15,11 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben. Die Reaktion wurde über eine Stunde auf rt erwärmen gelassen und mit H<sub>2</sub>O (2 × 50 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um 5,0 g (99%) (S)-[3-[4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylmethansulfonat als einen weißen Schaum zu liefern.

(R)-[3-[4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinylmethylazid:

**[0103]** Zu einer Lösung von 5,0 g (10,63 mmol) (R)-[3-[4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylmethansulfonat in 100 ml DMF wurden 2,63 g (40,38 mmol) Natriumazid zugegeben und die Reaktion wurde bei 70°C über Nacht erhitzt. Dann wurde die Reaktion in 200 ml H<sub>2</sub>O gegossen und mit EtOAc (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit H<sub>2</sub>O (2 × 150 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um 4,4 g (99%) (R)-[3-[4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylazid als ein gelbes Öl zu ergeben; MS (Cl) [M+Na]<sup>+</sup> 440.

(S)-N-[[3-[4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid:

**[0104]** Eine Lösung von 4,48 g (10,73 mmol) (R)-[3-[4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylazid in 30 ml EtOAc wurde mit einer katalytischen Menge 10% Pd/C, gefolgt von Hydrierung bei 50 psi für 20 h, behandelt. Zu dieser Mischung bei 0°C wurden 1,1 ml (12,88 mmol) Pyridin und 3,2 ml (34,34 mmol) Essigsäureanhydrid zugegeben. Die Reaktion wurde für 30 min bei 0°C gerührt, über 1 h auf rt erwärmt. Die Reaktion wurde durch Celite filtriert, wobei sie mit EtOAc eluiert wurde. Die flüchtigen Substanzen wurden unter verringertem Druck abgezogen und der gelbe Feststoff mit EtOAc gelöst und mit H<sub>2</sub>O (3 × 100 ml) gewaschen. Ein weißer Feststoff wurde über Filtration entfernt. Die organischen Schichten wurden zu einem orangen Öl konzentriert und unter Verwendung von EtOAc und Hexanen trituriert, um einen weißen Feststoff zu liefern. Die weißen Feststoffe wurden vereinigt, um 1,48 g (31%) (S)-N-[[3-[4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid zu liefern; mp 185–186°C, MS (Cl) [M+Na]<sup>+</sup> 456.

(S)-N-[[3-[4-{Piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid:

**[0105]** Zu einer Lösung von 1,48 g (3,41 mmol) des vorherigen Boc-Carbamats ((S)-N-[[3-[4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid) in 225 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden 2,6 ml (34,14 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben und die Reaktion für 2 h bei rt gerührt. Die Reaktion wurde mit 50 ml

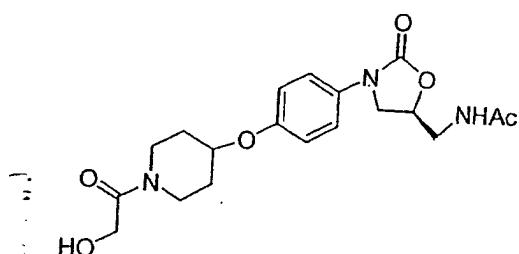
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, mit  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 100$  ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingedampft, um 980 mg (86%) (S)-N-[[3-[4-{Piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als ein gelbes Öl zu liefern.

(S)-N-[[3-[4-{N-(Benzylxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid:

**[0106]** Zu einer Suspension von 160 mg (0,48 mmol) (S)-N-[[3-[4-{Piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,13 ml (0,96 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0,08 ml (0,53 mmol) Benzylxyacetylchlorid zugegeben. Nach Rühren für 2 h wurde die Reaktion in 75 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $4 \times 50$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingedampft. Silicagelchromatographie (10% MeOH in EtOAc) lieferte (S)-N-[[3-[4-{N-(Benzylxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen weißen Schaum; mp 53–55°C; MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  482.

### Beispiel 31

(S)-N-[[3-[4-{N-( $\alpha$ -Hydroxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

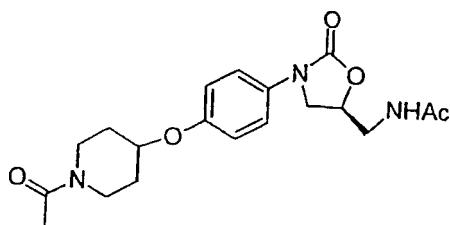


### Verbindung 31

**[0107]** Zu einer Lösung von 103 mg (0,21 mmol) Verbindung 30 in 10 ml MeOH wurden 67 mg (1,07 mmol) Ammoniumformiat und eine katalytische Menge 10% Pd/C zugegeben, und die Reaktion wurde bei 50°C für 3 Tage erhitzt. Dann wurde die Reaktion durch ein Kissen aus Celite filtriert, mit EtOAc und MeOH eluiert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um 56 mg (66%) (S)-N-[[3-[4-{N-( $\alpha$ -Hydroxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen weißen Schaum zu liefern; MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  392.

### Beispiel 32

(S)-N-[[3-[4-{N-(Acetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

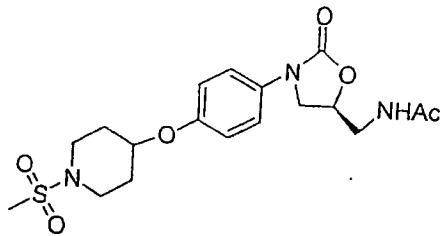


### Verbindung 32

**[0108]** Zu einer Lösung von 240 mg (0,72 mmol) (S)-N-[[3-[4-{Piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,45 ml (3,24 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0,08 ml (1,08 mmol) Acetylchlorid zugegeben und die Reaktion über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um das Rohprodukt als ein goldenes Öl zu ergeben. Reinigung durch Silicagelchromatographie (10% MeOH in EtOAc) lieferte 130 mg (50%) (S)-N-[[3-[4-{N-(Acetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als ein farbloses Öl; MS (Cl)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  398.

## Beispiel 33

(S)-N-[[3-[4-{N-(Methansulfonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

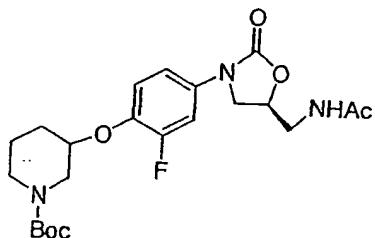


## Verbindung 33

**[0109]** Zu einer Lösung von 50 mg (0,15 mmol) (S)-N-[[3-[4-{Piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,04 ml (0,30 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0,02 ml (0,21 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben und die Reaktion über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um das Rohprodukt als ein goldenes Öl zu ergeben. Reinigung durch Silicagelchromatographie (10% MeOH in  $\text{EtOAc}$ ) lieferte 40 mg (64%) (S)-N-[[3-[4-{N-(Methansulfonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen weißen Feststoff; MS (Cl)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  434.

## Beispiel 34

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid



## Verbindung 34

N-(t-Butoxycarbonyl)-3-piperidinol:

**[0110]** Zu einer Lösung von 10,0 g (72,67 mmol) 3-Hydroxypiperidin in 100 ml trockenem THF bei 0°C wurden 10,1 ml (72,67 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 15,86 g (72,67 mmol) Di-t-butylcarbonat in 100 ml THF zugegeben und die Reaktion auf rt erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Das Lösemittel wurde unter verringertem Druck abgezogen, der resultierende Rückstand in 300 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und die Lösung mit  $\text{H}_2\text{O}$  (2 × 200 ml) extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und rotationsverdampft, um 12,66 g (87%) N-(t-Butoxycarbonyl)-3-piperidinol als ein Öl zu ergeben, das langsam zu einem weißen Feststoff verfestigte.

1-[N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy]-2-fluor-4-nitrobenzol:

**[0111]** Zu einer Lösung von 5,0 g (24,84 mmol) N-(t-Butoxycarbonyl)-3-piperidinol in 75 ml trockenem THF bei 0°C wurden tropfenweise 37 ml (37,26 mmol) 1M  $\text{KOtBu}$  zugegeben. Nach Rühren bei 0°C für 0,5 h wurden 2,8 ml (24,84 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol zugegeben und die Reaktion auf rt erwärmt und für 0,5 h gerührt. Die flüchtigen Substanzen wurden unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand wurde in 400 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen. Reinigung durch Silicagelchromatographie (3:1 Hexane: $\text{EtOAc}$ ) lieferte 5,94 g (70%) 1-[N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy]-2-fluor-4-nitrobenzol; MS (Cl)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  363.

1-[4-(N-t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy]-2-fluor-4-aminobenzol:

**[0112]** Zu 5,94 g (17,40 mmol) 1-[N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy]-2-fluor-4-nitrobenzol in 200 ml

MeOH wurden 5,49 g (87,02 mmol) Ammoniumformiat und eine katalytische Menge 10% Pd/C zugegeben und die Reaktion bei 50°C unter N<sub>2</sub> über Nacht erhitzt. Die Reaktion wurde durch ein Kissen aus Celite filtriert und das Filtrat eingedampft, um rohes Anilin als ein oranges Öl zu liefern. Das Produkt wurde in 150 ml EtOAc gelöst und mit H<sub>2</sub>O (2 × 100) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um 4,98 g (92%) als ein hellgelbes Öl zu ergeben. Das Material wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

2-Fluor-1-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy}-4-(phenylmethoxycarbonylamino)benzol:

**[0113]** Zu 4,98 g (16,08 mmol) 1-[4-(N-t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy]-2-fluor-4-aminobenzol in 300 ml 2:1 Aceton:H<sub>2</sub>O bei 0°C wurden 3,31 g (39,40 mmol) NaHCO<sub>3</sub> und 2,46 ml (17,20 mmol) Benzylchlorformiat zugegeben. Nach Röhren bei rt über Nacht wurden die flüchtigen Substanzen verdampft, der Rückstand mit 200 ml H<sub>2</sub>O verdünnt und mit Et<sub>2</sub>O (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen. Silicagelchromatographie (2:3 EtOAc:Hexane) lieferte 5,30 g (75%) 3-Fluor-1-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy}-4-(phenylmethoxycarbonylamino)benzol als einen weißen Feststoff; mp 109–110°C, MS (Cl) [M+Na]<sup>+</sup> 467.

(R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol:

**[0114]** Zu 3,27 g (7,36 mmol) 2-Fluor-1-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy}-4-(phenylmethoxycarbonylamino)benzol in 150 ml trockenem THF bei -78°C wurden 4,1 ml (10,31 mmol) 2,5 M n-BuLi zugegeben und die Reaktion für 1 h gerührt. Dann wurden 1,5 ml (10,31 mmol) (R)-Glycidylbutyrat über eine Spritze zugegeben und die Reaktion auf rt erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde vorsichtig in 100 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl (wässrig) gegossen und mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen. Silicagelchromatographie (EtOAc) ergab 2,99 g (98%) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol als einen weißen Schaum; mp 48–50°C.

(R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylmethansulfonat:

**[0115]** Zu 1,32 g (3,22 mmol) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0°C wurden 0,90 ml (6,44 mmol) NEt<sub>3</sub> und 0,35 (4,51 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben. Die Reaktion wurde über 1 h auf rt erwärmen gelassen und dann mit H<sub>2</sub>O (2 × 30 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um 1,50 g (95%) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylmethansulfonat als einen gelben Schaum zu liefern.

(R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylazid:

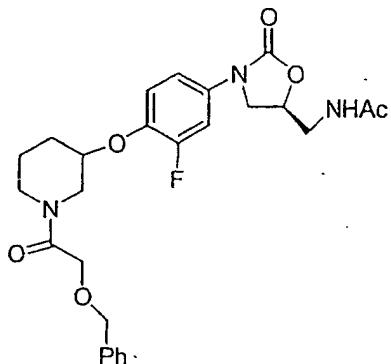
**[0116]** Zu einer Lösung von 1,50 g (3,07 mmol) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylmethansulfonat in 60 ml DMF wurden 758 mg (11,66 mmol) Natriumazid zugegeben und die Reaktion bei 75°C über Nacht erhitzt. Dann wurde die Reaktion in 100 ml H<sub>2</sub>O gegossen und mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit H<sub>2</sub>O (3 × 200 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylazid als einen Schaum zu liefern.

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid:

**[0117]** Eine Lösung von 1,34 g (3,07 mmol) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylazid in 30 ml EtOAc wurde mit einer katalytischen Menge 10% Pd/C, gefolgt von Hydrierung bei 50 psi für 20 h, behandelt. Zu dieser Mischung bei 0°C wurden 0,3 ml (3,68 mmol) Pyridin und 0,93 ml (9,82 mmol) Essigsäurenhydrid zugegeben. Die Reaktion wurde für 30 min bei 0°C gerührt, dann über 1 h auf rt erwärmt. Die Reaktion wurde durch Celite filtriert, das mit EtOAc eluiert wurde. Die flüchtigen Substanzen wurden unter verringertem Druck abgezogen. Silicagelchromatographie (10% MeOH in EtOAc) lieferte (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(t-butoxycarbonyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen weißen Feststoff; mp 60–63°C, MS (Cl) [M+Na]<sup>+</sup> 474.

## Beispiel 35

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid



## Verbindung 35

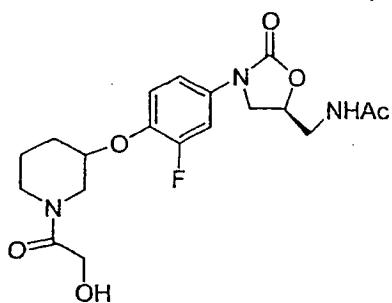
(S)-N-[[3-Fluor-4-piperidinyl-3-oxy]phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid:

**[0118]** Zu einer Lösung von 589 mg (1,31 mmol) Verbindung 34 in 13 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde 1,0 ml (13,1 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben und die Reaktion bei rt für 2 h gerührt. Die flüchtigen Substanzen wurden unter verringertem Druck abgezogen, um (S)-N-[[3-Fluor-4-{piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid zu liefern.

(S)-N-[[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid:

**[0119]** Zu einer Suspension von 303 mg (0,65 mmol) (S)-N-[[3-Fluor-4-{piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,27 ml (1,96 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0,11 ml (0,72 mmol) Benzylxyacetylchlorid zugegeben. Nach Rühren für 1 h wurde die Reaktion in 75 ml Wasser gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingedampft, um (S)-N-[[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen Schaum zu liefern; MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  500.

## Beispiel 36

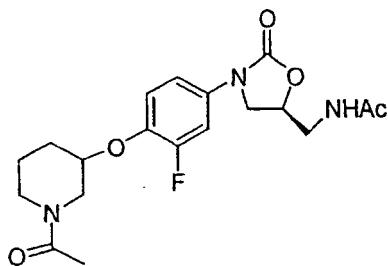
(S)-N-[[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -hydroxyacetyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

## Verbindung 36

**[0120]** Zu einer Lösung von 301 mg (0,60 mmol) Verbindung 35 in 10 ml MeOH wurden 190 mg Ammoniumformiat und eine katalytische Menge 10% Pd/C zugegeben und die Reaktion wurde unter Rückfluß über Nacht erhitzt. Dann wurde die Reaktion durch ein Kissen aus Celite filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen. Silicagelchromatographie (10% MeOH in EtOAc) lieferte 231 mg (82%) (S)-N-[[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -hydroxyacetyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen gelben Schaum; MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  410.

## Beispiel 37

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(acetyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

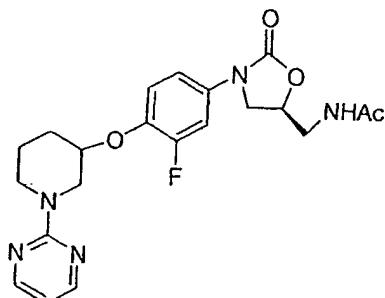


## Verbindung 37

**[0121]** Zu einer Lösung von 100 mg (0,28 mmol) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,12 ml (0,85 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0,03 ml (0,43 mmol) Acetylchlorid zugegeben. Die Reaktion wurde bei rt für 2 h gerührt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 100$  ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um das unreine Amid zu liefern. Reinigung durch Silicagelchromatographie (10% MeOH in EtOAc) und Triturierung des resultierenden Öls mit EtOAc und Hexanen lieferte (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(acetyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen Feststoff.

## Beispiel 38

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(2-pyrimidinyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

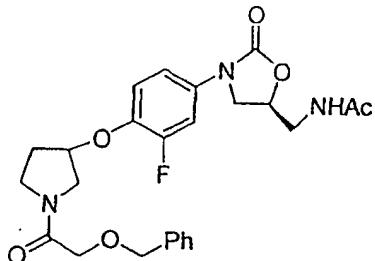


## Verbindung 38

**[0122]** Zu einer Lösung von 151 mg (0,33 mmol) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid in 4 ml EtOH wurden 0,11 ml (0,82 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 39 mg (0,34 mmol) 2-Chlorpyrimidin zugegeben und die Reaktion unter Rückfluß für 3 Tage erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt, in 15 ml  $\text{NaHCO}_3$  (ges.) gegossen, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, mit  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 100$  ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um ein orangefarbenes Öl zu liefern. Das rohe Öl wurde mit EtOAc und  $\text{Et}_2\text{O}$  trituriert, um 25 mg (23%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(2-pyrimidinyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen blaßorangen Feststoff zu ergeben; mp 130–131°C, MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  429.

## Beispiel 39

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid



## Verbindung 39

N-(Benzylxyacetyl)-3-pyrrolidinol:

**[0123]** Eine Lösung von 4,4 ml (52,93 mmol) 3-Pyrrolidinol in 250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei 0°C wurden 8,4 ml (60,26 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 8,2 ml (51,97 mmol) Benzylxyacetylchlorid zugegeben. Die Reaktion wurden für 3,5 h gerührt und dann in 400 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen. Die Reaktion wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und rotationsverdampft, um 12,0 g (98%) N-(Benzylxyacetyl)-3-pyrrolidinol als ein gelbes Öl zu liefern.

1-[N-(Benzylxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy]-2-fluor-4-nitrobenzol:

**[0124]** Zu einer Lösung von 2,03 g (8,63 mmol) N-(Benzylxyacetyl)-3-pyrrolidinol in 50 ml trockenem THF bei 0°C wurden tropfenweise 10 ml (10,0 mmol) 1 M  $\text{KOtBu}$  zugegeben. Nach Rühren bei 0°C für 0,5 h wurden 0,96 ml (8,67 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol zugegeben und die Reaktion auf rt erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde in 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und mit  $\text{EtOAc}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen. Dann wurde der Feststoff aus  $\text{EtOAc}$  und Hexanen umkristallisiert, um 2,49 g (77%) 1-[N-(Benzylxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy]-2-fluor-4-nitrobenzol als einen Feststoff zu liefern.

1-[4-N-(Benzylxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy]-2-fluor-4-aminobenzol:

**[0125]** Zu 1,61 g (4,31 mmol) 1-[N-(Benzylxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy]-2-fluor-4-nitrobenzol in 50 ml  $\text{EtOH}$  wurden 4,86 g (21,5 mmol)  $\text{SnCl}_2$  zugegeben und die Reaktion bei 70°C für 2 h erhitzt. Die Reaktion wurde in Eiswasser gegossen und mit  $\text{EtOAc}$  und  $\text{CHCl}_3$  ( $2 \times 100$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um 880 mg (58%) 1-[4-N-(Benzylxyacetamid)pyrrolidinyl-3-oxy]-2-fluor-4-aminobenzol als ein gelbes Öl zu ergeben. Das Material wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

2-Fluor-1-{N-(benzyloxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}-4-(phenylmethoxycarbonylamino)benzol:

**[0126]** Zu 466 mg (2,73 mmol) 1-[4-N-(Benzylxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy]-2-fluor-4-aminobenzol in 75 ml 2:1 Aceton: $\text{H}_2\text{O}$  bei 0°C wurden 527 mg (6,27 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  und 0,88 ml (2,56 mmol) Cbz-Cl zugegeben. Die Reaktion wurde auf rt erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Die flüchtigen Substanzen wurden verdampft, der Rückstand mit 200 ml  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt und mit  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 100$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen. Silicagelchromatographie ( $\text{EtOAc}$ ) lieferte 473 mg (38%) 3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}-1-(phenylmethoxycarbonylamino); MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  479.

(R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol:

**[0127]** Zu 473 mg (0,99 mmol) 2-Fluor-1-{N-(benzyloxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}-4-(phenylmethoxycarbonylamino)benzol in 25 ml trockenem THF bei -78°C wurden 0,55 ml (1,38 mmol) 2,5 M n-BuLi zugegeben und die Reaktion auf rt erwärmt und für 1 h gerührt. Dann wurde die Lösung erneut auf -78°C abgekühlt und 0,19 ml (1,38 mmol) (R)-Glycidylbutyrat wurden über eine Spritze zugegeben und die Reaktion auf rt erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde vorsichtig in 50 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (wässrig) gegossen und mit  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 50$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter Rotationsverdampfung abgezogen. Silicagelchromatographie (0% bis

10% MeOH in EtOAc) ergab 107 mg (25%) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methanol als ein goldenes Öl; MS (Cl)  $[M+Na]^+$  445.

(R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methylmethansulfonat:

**[0128]** Zu 107 mg (0,24 mmol) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methanol in 50 ml  $CH_2Cl_2$  bei 0°C wurden 0,07 ml (0,48 mmol)  $NEt_3$  und 0,03 ml (0,34 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben. Nach Erwärmen auf rt und Rühren für 1 h wurde die Reaktion mit 10 ml  $CH_2Cl_2$  verdünnt, mit  $H_2O$  gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methylmethansulfonat zu ergeben; MS (Cl)  $[M+H]^+$  523.

(R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methylazid:

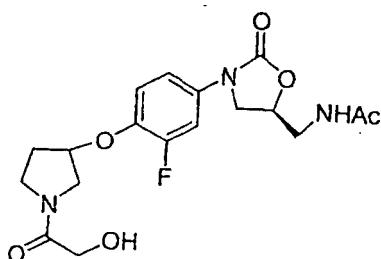
**[0129]** Zu einer Lösung von 2,22 g (4,25 mmol) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methylmethansulfonat in 40 ml DMF wurden 1,05 g (16,13 mmol) Natriumazid zugegeben und die Reaktion bei 75°C über Nacht erhitzt. Dann wurde die Reaktion in 20 ml  $H_2O$  gegossen und mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit  $H_2O$  gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um 1,29 g (65%) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methylazid zu liefern; MS (Cl)  $[M+H]^+$  471.

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamid (Verbindung 39):

**[0130]** Zu einer Lösung von 1,29 g (2,74 mmol) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methylazid in 30 ml MeOH wurden 1,38 ml (13,71 mmol) 1,3-Propandithiol und 1,91 ml (13,71 mmol)  $NEt_3$  zugegeben und die Reaktion über Nacht bei rt gerührt. Dann wurden 0,78 ml (8,23 mmol) Essigsäureanhydrid und 1,33 ml (16,45 mmol) Pyridin zugegeben und die Reaktion bei rt für 3 h gerührt. Die Reaktion wurde durch einen Frittentrichter filtriert, mit MeOH gespült und unter verringertem Druck konzentriert. Dann wurde der Rückstand mit EtOAc verdünnt, mit  $H_2O$  (3 × 100 ml) gewaschen, mit Salzlösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um ein oranges Öl zu ergeben. Reinigung durch Silicagelchromatographie (10% MeOH in EtOAc) ergab 1,02 g (77%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamid als einen weißen Schaum; mp 53–55°C, MS (Cl)  $[M+H]^+$  486.

#### Beispiel 40

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -hydroxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamid

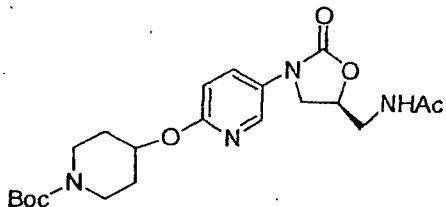


#### Verbindung 40

**[0131]** Zu einer Lösung von 695 mg (1,43 mmol) Verbindung 39 in 40 ml MeOH wurden 451 mg (7,17 mmol) Ammoniumformiat und eine katalytische Menge 10% Pd/C zugegeben, und die Reaktion wurde unter Rückfluß über Nacht erhitzt. Dann wurde die Reaktion durch ein Kissen aus Celite filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen: Triturieren mit EtOAc, MeOH und Hexanen lieferte 363 mg (64%) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -hydroxyacetyl)pyrrolidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamid als ein weißes Pulver; mp 97–99°C, MS (Cl)  $[M+H]^+$  396.

## Beispiel 41

(5S)-3-[6-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on



## Verbindung 41

2-[N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-5-nitropyridin:

**[0132]** Zu einer Lösung von 15,23 g (75,7 mmol) N-(t-Butoxycarbonyl)-4-piperidinol in 450 ml THF bei 0°C wurden 126 ml (126 mmol) KOtBu zugegeben und die Reaktion für 40 min gerührt. Dann wurden 10,0 g (63 mmol) 2-Chlor-5-nitropyridin zugegeben und die Reaktion auf rt erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit H<sub>2</sub>O verdünnt, mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um das Rohprodukt als ein schwarzes Öl zu liefern. Reinigung durch Silicagelchromatographie (1:1 EtOAc:Hexane) ergab das gewünschte Produkt; MS (CI) [M+H]<sup>+</sup> 324.

2-[N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-5-aminopyridin

**[0133]** Eine Lösung von 280 mg (0,87 mmol) 2-[N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-5-nitropyridin in 30 ml EtOH wurde mit einer katalytischen Menge 10% Pd/C behandelt, gefolgt von Hydrierung bei 50 psi über Nacht. Die Suspension wurde durch Celite filtriert und das Filtrat unter verringertem Druck eingedampft, um rohes Amin als einen dunklen Feststoff zu liefern; MS (CI) [M+H]<sup>+</sup> 294.

2-[N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-5-(phenylmethoxycarbonylamino)pyridin:

**[0134]** Zu einer Lösung von 5,4 g (18,4 mmol) 2-[N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-5-aminopyridin in 300 ml 1:1 THF:H<sub>2</sub>O wurden 7,18 g (22,1 mmol) Cäsiumcarbonat und 3,16 ml (22,1 mmol) Benzylchlorformiat zugegeben und die Reaktion bei rt über Nacht gerührt. Die Mischung wurde mit H<sub>2</sub>O verdünnt, mit EtOAc extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um einen dunklen Feststoff zu ergeben. Reinigung durch Silicagelchromatographie (4:1 Hexane:EtOAc) lieferte 6,5 g (83%) des Carbamats als einen gelben Feststoff; MS (CI) [M+H]<sup>+</sup> 428.

(R)-[3-[6-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol:

**[0135]** Eine Lösung von 5,17 g (12,1 mmol) 2-[N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy]-5-(phenylmethoxycarbonylamino)pyridin in 250 ml THF wurde auf -78°C abgekühlt und 5,32 ml (13,3 mmol) 2,5M nBuLi wurden zugegeben und die Lösung für 1 h gerührt. Dann wurden 1,89 ml (13,3 mmol) R-Glycidylbutyrat zugegeben und die Reaktion auf rt erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit H<sub>2</sub>O gequencht, mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um 4,22 g (88%) des Alkohols als ein braunes Öl zu liefern; MS (CI) [M+H]<sup>+</sup> 394.

(R)-[3-[4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylmethansulfonat:

**[0136]** Zu einer Lösung von 4,22 g (10,7 mmol) (R)-[3-[6-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0°C wurden 2,99 ml (21,4 mmol) NEt<sub>3</sub> zugegeben und die Reaktion für 45 min gerührt. Dann wurden 1,16 ml (15,0 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben und die Reaktion bei rt über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit H<sub>2</sub>O gequencht, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um das Mesylat als einen braunen Feststoff zu liefern.

(R)-[3-[4-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylazid:

**[0137]** Zu einer Lösung von (R)-[3-[6-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylmethansulfonat (10,7 mmol) in 100 ml DMF wurden 2,78 g (42,8 mmol) Natriumazid zugegeben und

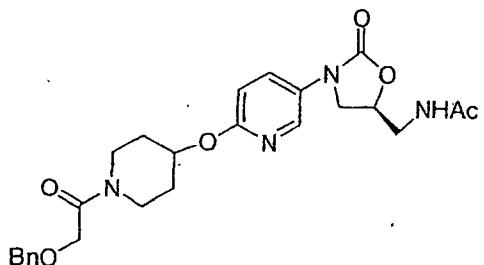
die Reaktion bei 75°C für 5 h erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde mit H<sub>2</sub>O verdünnt, mit EtOAc extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, um ein braunes Öl zu liefern, das in der nächsten Reaktion roh verwendet wurde.

(5S)-3-[6-{N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on (Verbindung 41)

**[0138]** Eine Lösung von 3,3 g (7,9 mmol) (R)-[3-[6-(N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy)pyridin-3-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylazid in 30 ml EtOAc wurde mit einer katalytischen Menge 10% Pd/C, gefolgt von Hydrierung bei 50 psi über Nacht, behandelt. Die Suspension wurde durch Celite filtriert und das Filtrat unter verringerten Druck eingedampft, um rohes Amin als einen dunklen Feststoff zu liefern. Die rohe Reaktionsmischung wurde mit 0,47 ml (5,8 mmol) Pyridin und 2,39 ml (25 mmol) Essigsäureanhydrid behandelt und bei rt über Nacht gerührt. Die flüchtigen Substanzen wurden unter verringertem Druck abgezogen, um ein braunes Öl zu ergeben. Reinigung durch Silicagelchromatographie (5% MeOH in EtOAc) lieferte 1,7 g (5S)-3-[6-(N-(t-Butoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy)pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on als einen weißen Schaum; mp 99–101°C, MS (Cl)  $[M+H]^+$  435.

### Beispiel 42

(5S)-3-[6-{N-(Benzylxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on



## Verbindung 42

(S)-3-[6-{N-(Piperidinyl-4-oxy)pyridin-3-yl]-2-oxo-5-oxazolidinylmethylacetamid:

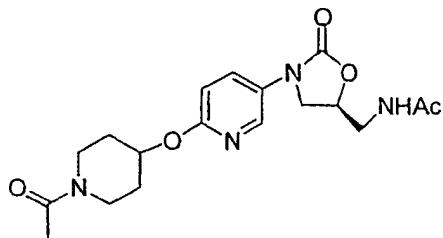
**[0139]** Zu einer Lösung von 500 mg (1,1 mmol) Verbindung 41 in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 0,88 ml (11,2 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben und die Reaktion bei rt für 3 Tage gerührt. Die flüchtigen Substanzen wurden unter verringertem Druck abgezogen, um das TFA-Salz als ein braunes Öl zu ergeben.

(5S)-3-[6-{N-(t-Benzyloxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on (Verbindung 42)

**[0140]** Eine Lösung von 99 mg (0,18 mmol) (R)-3-[6-{N-(Piperidinyl-4-oxy)pyridin-3-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden mit 0,12 ml (0,88 mmol)  $\text{NEt}_3$  behandelt und die Reaktion bei rt für 30 min gerührt. Dann wurden 0,06 ml (0,36 mmol) Benzoxoacyetylchlorid zugegeben und die Reaktion über Nacht gerührt. Dann wurden 100 mg PS-Trisamin zugegeben und die Suspension für 30 min gerührt. Die Reaktion wurde filtriert, mit 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gequencht, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 20$  ml) extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösemittel durch Rotationsverdampfung abgezogen, um 31 mg (5S)-3-[6-{N-(Benzylxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on als einen gelbbraunen Halbfeststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,13 (s, 1H); 7,98 (m, 1H); 7,35 (m, 5H); 6,72 (m, 1H); 6,59 (m, 1H); 5,25 (m, 1H); 4,82 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,24 (s, 2H); 3,90 (m, 1H); 3,77 (m, 2H); 3,70 (m, 1H); 3,68 (m, 2H); 3,54 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,05 (m, 2H); und 1,83 (m, 2H).

## Beispiel 43

(5S)-3-[6-{N-(Acetyl)piperidinyl-4-oxy}pyridinyl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on

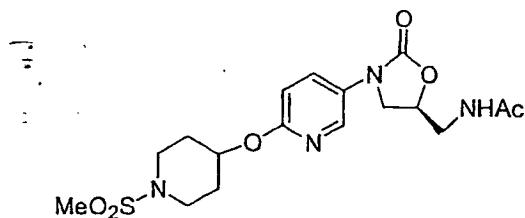


Verbindung 43

**[0141]** Verbindung 43 wurde aus 71 mg (0,13 mmol) des TFA-Salzes aus Beispiel 42, 0,09 ml (0,63 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0,02 ml (0,26 mmol) Acetylchlorid hergestellt, wie oben beschrieben, um 20 mg (5S)-3-[6-{N-(Acetyl)piperidinyl-4-oxy}pyridinyl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on als einen weißen Halbfeststoff zu ergeben.  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,14 (m, 1H); 7,95 (m, 1H); 6,77 (s, 1H); 6,76 (brs, 1H); 5,28 (m, 1H); 4,83 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,68 (m, 3H); 3,4–3,6 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 2,02 (m, 2H); und 1,77 (m, 2H).

## Beispiel 44

(5S)-3-[6-{N-(Methansulfonyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on

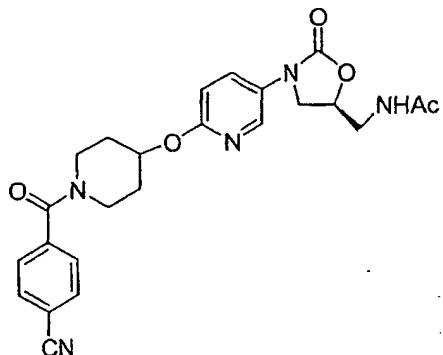


Verbindung 44

**[0142]** Verbindung 44 wurde aus 56 mg (0,10 mmol) des TFA-Salzes aus Beispiel 42, 0,07 ml (0,50 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0,02 ml (0,20 mmol) Methansulfonylchlorid hergestellt, wie oben beschrieben, um 17 mg (5S)-3-[6-{N-(Methansulfonyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on als einen weißen Feststoff zu ergeben; mp 175–176°C,  $\text{MS} (\text{Cl}) [\text{M}+\text{H}]^+$  413.

## Beispiel 45

(5S)-3-[6-{N-(4-Cyanobenzoyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on



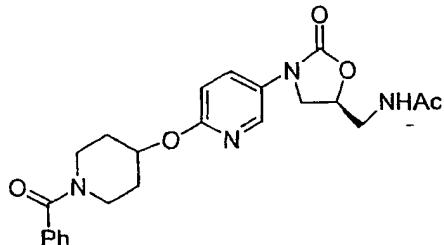
Verbindung 45

**[0143]** Verbindung 45 wurde aus 39 mg (0,07 mmol) des TFA-Salzes aus Beispiel 42, 0,05 ml (0,35 mmol)

NEt<sub>3</sub> und 23 mg (0,14 mmol) 4-Cyanobenzoylchlorid hergestellt, wie oben beschrieben, um 30 mg (5S)-3-[6-{N-(4-Cyanobenzoyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (m, 1H); 7,97 (m, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,57 (m, 2H); 6,78 (m, 1H); 6,48 (br t, 1H); 5,34 (m, 1H); 4,82 (m, 1H); 4,18 (m, 2H); 3,5–3,8 (m, 5H); 3,37 (m, 1H); 2,03 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); und 1,82 (m, 2H).

#### Beispiel 46

(5S)-3-[6-{N-(Benzoyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on

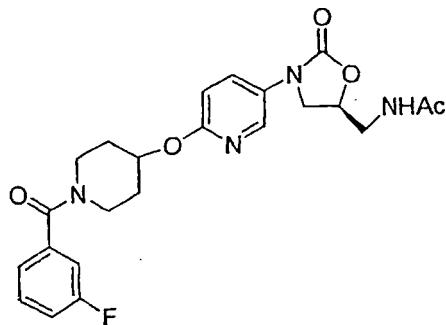


#### Verbindung 46

**[0144]** Verbindung 46 wurde 48 mg (0,09 mmol) des TFA-Salzes aus Beispiel 42, 0,06 ml (0,43 mmol) NEt<sub>3</sub> und 0,02 ml (0,20 mmol) Benzoylchlorid hergestellt, wie oben beschrieben, um 50 mg (5S)-3-[6-{N-(Benzoyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on als einen gelben Feststoff zu ergeben; mp 180–182°C, MS (Cl) [M+H]<sup>+</sup> 439.

#### Beispiel 47

(5S)-3-[6-{N-(3-Fluorbenzoyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on

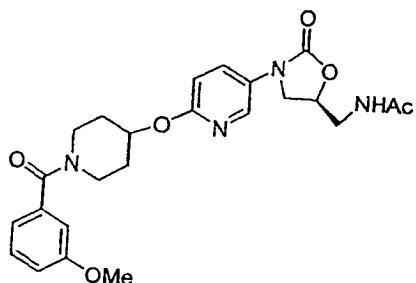


#### Verbindung 47

**[0145]** Verbindung 47 wurde aus 50 mg (0,12 mmol) des TFA-Salzes aus Beispiel 42, 0,08 ml (0,60 mmol) NEt<sub>3</sub> und 0,03 ml (0,24 mmol) 3-Fluorbenzoylchlorid hergestellt, wie oben beschrieben, um 20 mg (5S)-3-[6-{N-(3-Fluorbenzoyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on als ein klares Öl zu ergeben; MS (Cl) [M+H]<sup>+</sup> 457.

## Beispiel 48

(5S)-3-[6-{N-(3-Methoxybenzoyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on

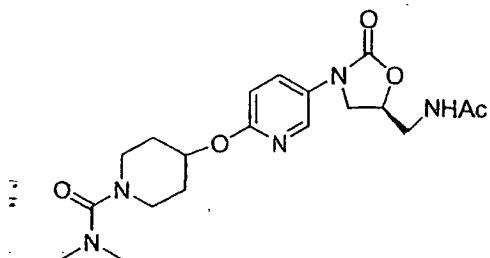


## Verbindung 48

**[0146]** Verbindung 48 wurde aus 50 mg (0,12 mmol) des TFA-Salzes aus Beispiel 42, 0,08 ml (0,60 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0,03 ml (0,24 mmol) 3-Methoxybenzoylchlorid hergestellt, wie oben beschrieben, um 20 mg (5S)-3-[6-{N-(3-Methoxybenzoyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on als ein gelbes Öl zu ergeben; MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  468.

## Beispiel 49

(5S)-3-[6-{N-(Dimethylcarbamoyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on

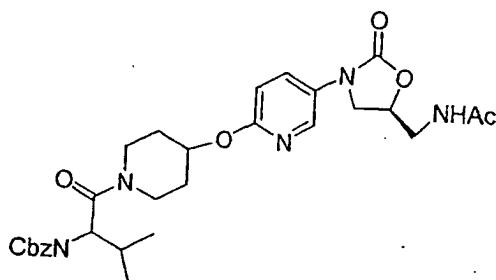


## Verbindung 49

**[0147]** Verbindung 49 wurde aus 50 mg (0,12 mmol) des TFA-Salzes aus Beispiel 42, 0,08 ml (0,060 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0,02 ml (0,24 mmol) Dimethylcarbamoylchlorid hergestellt, wie oben beschrieben, um 17 mg (5S)-3-[6-{N-(Dimethylcarbamoyl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on als einen weißen Halbfeststoff zu ergeben; MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  406.

## Beispiel 50

(5S)-3-[6-{N-(2-Benzylloxycarbonyl-3-methylbutyryl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on



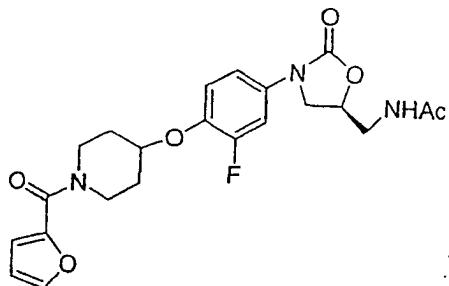
## Verbindung 50

**[0148]** Zu einer Lösung von 36 mg (0,06 mmol) des TFA-Salzes aus Beispiel 42 in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 32 mg (0,13 mmol) Cbz-VAL-OH, 13 mg (0,07 mmol) EDCI und 35 mg (0,25 mmol) HOBT zugegeben. Die Reak-

tion rührte bei rt über Nacht. Dann wurde die Lösung mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$  gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und konzentriert, um 10 mg (5S)-3-[6-{N-(2-Benzylxycarbonyl-3-methylbutyryl)piperidinyl-4-oxy}pyridin-3-yl]-5-methylacetamid-oxazolidin-2-on als ein klares Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (m, 1H); 7,99 (m, 1H); 7,37 (m, 5H); 6,76 (m, 1H); 6,20 (m, 1H); 5,33 (s, 2H); 5,19 (m, 1H); 5,11 (m, 1H); 4,82 (m, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,79 (m, 2H); 3,5–3,7 (m, 4H); 3,25 (m, 1H); 2,97 (m, 1H); 2,13 (m, 2H); 2,06 (s, 3H); 1,84 (m, 2H); und 1,30 (s, 6H).

### Beispiel 51

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(2-furoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

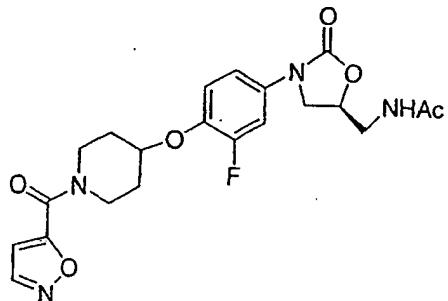


### Verbindung 51

**[0149]** Zu einer Lösung von 572 mg TFA-Salz in Beispiel 2 in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 1,2 ml Triethylamin (TEA) und 0,20 ml 2-Furanoylchlorid zugegeben. Die Reaktion wurde für 18 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Die Reaktion wurde in 100 ml Wasser gegossen und extrahiert. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingedampft. Dieses wurde mit warmen Ether trituriert, um (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(2-furoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen weißen Feststoff zu liefern; mp=134–136°C; MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  446.

### Beispiel 52

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(5-isoxazolylcarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

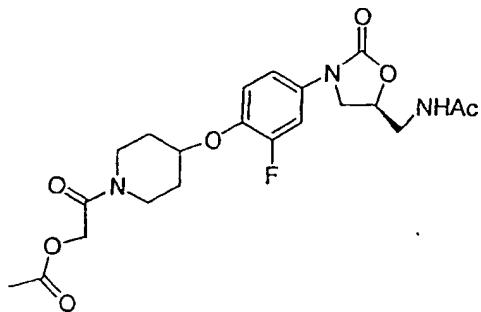


### Verbindung 52

**[0150]** Zu 433 mg (3,83 mmol) 5-Isoxazolcarbonsäure in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde 1 Tropfen DMF zugegeben, gefolgt von 2 ml Oxalylchlorid (2M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 4 mmol). Nach Rühren für 0,5 Stunden wurde eine Lösung von 895 mg (1,92 mmol) TFA-Salz in Beispiel 2 und 1 ml TEA in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben. Die Reaktion wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft. Dieses wurde durch Säulenchromatographie mit 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als dem Elutionsmittel gereinigt, um (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(5-isoxazolylcarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen weißen Schaum zu liefern.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J=12,9, 2,6$  Hz, 1H), 7,08–7,12 (m, 1H), 7,01 (t,  $J=8,8$  Hz, 1H), 6,77 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 6,04 (t,  $J=6,0$  Hz, 1H), 4,73–4,81 (m, 1H), 4,52–4,57 (m, 1H), 4,03 (t,  $J=9,0$  Hz, 1H), 3,56–3,95 (m, 7H), 2,03 (s, 3H), 1,75–2,00 (m, 4H). MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  447.

## Beispiel 53

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(acetoxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

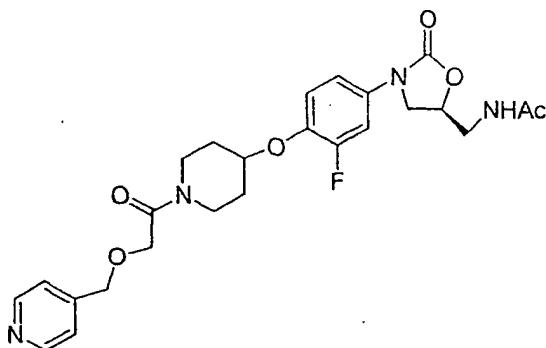


Verbindung 53

**[0151]** Zu 2,12 g (4,55 mmol) TFA-Salz von Beispiel 2 in 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 5 ml TEA zugegeben. Nach Rühren für 15 min wurden 0,62 (5,76 mmol) Acetoxyacetylchlorid zugegeben und die Reaktion für 2,5 h gerührt. Die flüchtigen Substanzen wurden verdampft und der Rückstand unter Verwendung von 10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Elutionsmittel chromatographiert. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(acetoxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid wurde als ein blaßbeiger Feststoff isoliert.  $\text{mp}=146\text{--}147,5^\circ\text{C}$ , MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  452.

## Beispiel 54

(S)-N-[[3-[4-{N-(Pyridin-4-ylmethoxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid



Verbindung 54

(S)-N-[[3-[4-(N-Chloracetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid:

**[0152]** Eine Lösung von 4,19 g (9,00 mmol) TFA-Salz von Beispiel 2 und 3 ml TEA in 125 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde tropfenweise zu 0,75 ml Chloracetylchlorid (9,42 mmol) in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 2 h wurde die Reaktion in 300 ml Wasser gegossen und extrahiert. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft, um (S)-N-[[3-[4-(N-Chloracetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid als ein viskoses Öl zu ergeben.

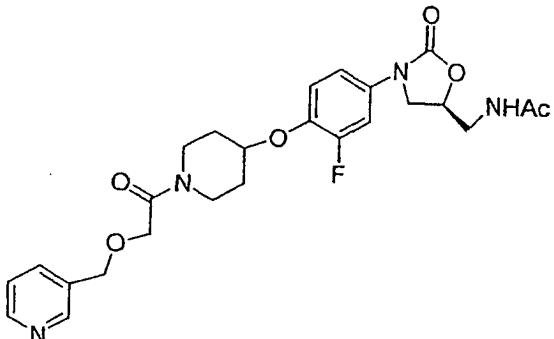
(S)-N-[[3-(4-(N-(Pyridin-4-ylmethoxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid  
(Verbindung 54):

**[0153]** Zu 101,1 mg NaH (60% in Öl; 2,53 mmol) in 5 ml wasserfreiem THF bei  $0^\circ\text{C}$  wurden tropfenweise 265 mg (2,43 mmol) Pyridin-4-methanol in 5 ml wasserfreiem THF zugegeben. Nach Rühren für 15 min wurden 503 mg (1,18 mmol) (S)-N-[[3-[4-(N-Chloracetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid in 5 ml wasserfreiem THF zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 16 h gerührt und dann in 125 ml Wasser gegossen. Dieses wurde mit 3  $\times$  100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft. Reines (S)-N-[[3-[4-(N-(Pyridin-4-ylmethoxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid, erhalten durch Chromatographie unter Verwendung von 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , wurde als ein weißer Schaum isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 (d,  $J=5,9$

Hz, 2H), 7,47 (dd,  $J=12,9, 2,6$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J=5,9$  Hz, 2H), 7,07–7,11 (m, 1H), 6,99 (t,  $J=8,8$  Hz, 1H), 5,91–5,94 (m, 1H), 4,72–4,79 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,45–4,49 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,02 (t,  $J=8,9$  Hz, 1H), 3,40–3,78 (m, 7H), 2,02 (s, 3H), 1,85–1,95 (m, 4H). MS (Cl)  $[M+H]^+$  501.

## Beispiel 55

(S)-N-[[3-[4-{N-(Pyridin-3-ylmethoxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid

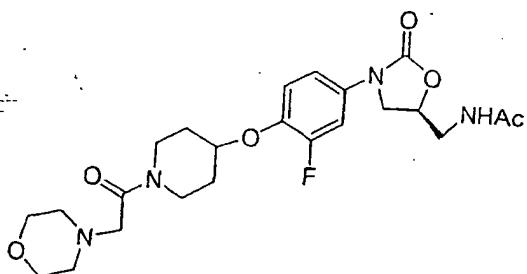


## Verbindung 55

**[0154]** Zu 117 mg NaH (60% in Öl; 2,93 mmol) in 5 ml wasserfreiem THF bei 0°C wurden tropfenweise 0,24 ml (2,47 mmol) Pyridin-3-methanol in 5 ml THF zugegeben. Nach Röhren für 15 Minuten wurden 523 mg (1,22 mmol) Chloracetamid aus Beispiel 54 in 5 ml wasserfreiem THF in einer Portion zugegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 72 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde in 50 ml Wasser gegossen und mit 3 × 75 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft. Chromatographie mit 3% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lieferte (S)-N-[[3-[4-{N-(Pyridin-3-ylmethoxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid als ein klares Glas.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56–8,60 (m, 2H), 7,73 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J=13,0, 2,6$  Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J=7,8, 5,1$  Hz, 1H), 7,08 (dd,  $J=8,9, 1,6$  Hz, 1H), 6,99 (t,  $J=8,9$  Hz, 1H), 6,02 (t,  $J=6,2$  Hz, 1H), 4,70–4,78 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,43–4,47 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,02 (t,  $J=8,9$  Hz, 1H), 3,57–3,78 (m, 6H), 3,35–3,45 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,80–1,96 (m, 4H). MS (Cl)  $[M+H]^+$  501.

## Beispiel 56

(S)-N-[[3-[4-{N-(Morpholinoacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid

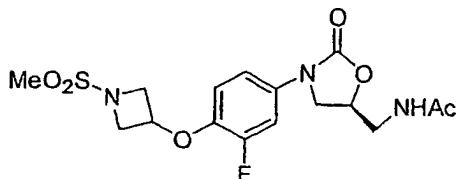


## Verbindung 56

**[0155]** Zu 415 mg (0,97 mmol) Chloracetamid aus Beispiel 54 in 15 ml THF wurden 0,25 ml (2,87 mmol) Morpholin zugegeben. Die Reaktion wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, in 50 ml Wasser gegossen und mit 3 × 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft. (S)-N-[[3-[4-{N-(Morpholinoacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid wurde als ein klares Glas nach Chromatographie (3% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (dd,  $J=13,0, 2,6$  Hz, 1H), 7,07–7,11 (m, 1H), 7,00 (t,  $J=8,8$  Hz, 1H), 5,93 (br t,  $J=6,1$  Hz, 1H), 4,73–4,79 (m, 1H), 4,44–4,78 (m, 1H), 4,02 (t,  $J=9,0$  Hz, 1H), 3,51–3,85 (m, 11H), 3,20 (s, 2H), 2,47–2,51 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,81–1,96 (m, 4H). MS (Cl)  $[M+H]^+$  479.

## Beispiel 57

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(methansulfonyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid



## Verbindung 57

1-[N-(Diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy]-2-fluor-4-nitrobenzol:

**[0156]** Zu 5,40 g (22,56 mmol) N-(Diphenylmethyl)azetidin-4-ol in 200 ml THF bei 0°C wurden 30 ml KOTBu (1M in THF; 30 mmol) zugegeben. Nach Röhren für 0,5 h wurden 2,5 ml (22,58 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol zugegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 18 h gerührt. Nach Abziehen des THFs wurde der Rückstand zwischen 300 ml Wasser und 250 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgeteilt. Die wässrige Schicht wurde mit zusätzlichem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft. Chromatographie mit 15% EtOAc/Hexane lieferte reines 1-[N-(Diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy]-2-fluor-4-nitrobenzol als ein viskoses goldenes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96–8,01 (m, 2H), 7,16–7,47 (m, 10H), 6,72–6,80 (m, 1H), 4,88–5,00 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,70–3,81 (m, 2H), 3,17–3,27 (m, 2H). MS (Cl) [M+H]<sup>+</sup> 379.

1-[N-(Diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy]-2-fluor-4-aminobenzol:

**[0157]** 7,55 g (19,95 mmol) 1-[N-(Diphenylmethyl)azetidinyl-4-oxy]-2-fluor-4-nitrobenzol, 7,31 g (116 mmol) Ammoniumformiat und ungefähr 250 mg 10% Pd/C in 500 ml MeOH wurden bei Rückfluß für 21 h erhitzt. Nach Abkühlung wurde die Reaktion durch ein Kissen aus Celite filtriert und das Methanol verdampft, um rohes 1-[N-(Diphenylmethyl)azetidinyl-4-oxy]-2-fluor-4-aminobenzol als einen senfgelben Halbfeststoff zu liefern. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,13–7,48 (m, 10H), 6,57 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,43 (dd, J=12,9, 2,6 Hz, 1H), 6,23–6,30 (m, 1H), 4,67–4,80 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,00 (br s, 2H), 3,73–3,85 (m, 2H), 3,13–3,23 (m, 2H). MS (Cl) [M+H]<sup>+</sup> 349.

2-Fluor-1-{N-(diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy}-4-(benzyloxycarbonylamino)-benzol:

**[0158]** Rohes Anilin (6,19 g; 17,77 mmol) in 750 ml Aceton/Wasser (2:1) wurde auf 0°C abgekühlt. 3,34 g (39,76 mmol) Natriumbicarbonat wurden zugegeben, gefolgt von 3,3 ml (23,39 mol) Benzylchlorformiat. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 20 h gerührt und die flüchtigen Substanzen wurden verdampft. Der wässrige Rückstand wurde mit 3 × 250 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft. Chromatographie mit 50% EtOAc/Hexane lieferte reines 2-Fluor-1-{N-(diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy}-4-(benzyloxycarbonylamino)-benzol als einen weißen Feststoff; mp=128–131°C; MS (Cl) [M+H]<sup>+</sup> 483.

(R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol:

**[0159]** Zu 2,13 g (4,41 mmol) 2-Fluor-1-{N-(diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy}-4-(benzyloxycarbonylamino)-benzol in 75 ml THF bei -78°C unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 2,5 ml nBuLi (2,5M in Hexanen; 6,25 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde für 0,5 h gerührt und dann wurden 0,65 ml (R)-Glycidylbutyrat (4,59 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, in 75 ml gesättigtes Ammoniumchlorid (wässrig) gegossen und mit 3 × 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft. Chromatographie mit 60% EtOAc/Hexane lieferte (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol als einen schmutzig-weißen Schaum. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,17–7,51 (m, 11H), 7,03 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,70 (t, J=8,9 Hz, 1H), 4,70–4,90 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,87–4,13 (m, 3H), 3,68–3,76 (m, 3H), 3,13–3,18 (m, 2H), 2,05 (br t, 1H). MS (Cl) [M+H]<sup>+</sup> 449.

(S)-[3-[3-Fluor-4-{N-(diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylazid:

**[0160]** Zu 1,40 g (3,12 mmol) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methanol und 0,90 ml (6,46 mmol) TEA in 90 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0°C unter einer Stickstoffatmosphäre wurden

0,3 ml (3,87 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben. Nach Röhren für 1,5 h wurde die Reaktion in 150 ml Wasser gegossen und extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde mit einer zusätzlichen Portion  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft, um rohes Mesylat zu ergeben. MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  527. Dieses Mesylat (3,08 mmol) und 0,80 g (12,31 mmol) Natriumazid in 75 ml DMF wurden bei 70°C für 2,5 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre erhitzt. Nach Abkühlung wurde die Reaktion in 400 ml Wasser gegossen und mit 3 × 150 ml EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit mehreren Portionen Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft, um (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylazid als einen Halbfeststoff zu liefern.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) δ 7,19–7,50 (m, 11H), 7,05 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 6,74 (t,  $J=9,0$  Hz, 1H), 4,71–4,87 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,03 (t,  $J=8,8$  Hz, 1H), 3,50–3,88 (m, 5H), 3,10–3,21 (m, 2H). MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  474.

(S)-[3-[3-Fluor-4-{N-(diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid:

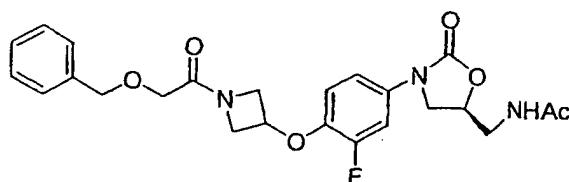
**[0161]** 1,13 g (2,39 mmol) (R)-[3-[3-Fluor-4-{N-(diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylazid und 0,85 g (3,24 mmol) Triphenylphosphin in 60 ml THF wurden bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre über Nacht gerührt. 3,0 ml Wasser wurden zugegeben und die Reaktion bei 70°C für 6 h erhitzt. Die flüchtigen Substanzen wurden verdampft und das restliche Wasser mit mehreren Portionen Benzol azeotrop abdestilliert, um eine Mischung aus rohem Amin und Triphenylphosphinoxid zu ergeben. MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  448. Das rohe Amin, 0,3 ml (3,17 mmol) Essigsäureanhydrid und 0,6 ml (7,42 mmol) Pyridin in 75 ml EtOAc wurden bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit 100 ml Wasser extrahiert. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft. Chromatographie mit 2% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lieferte (S)-[3-[3-Fluor-4-{N-(diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid als einen weißen Schaum.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) δ 7,13–7,50 (m, 11H), 6,92–7,03 (m, 1H), 6,70 (t,  $J=8,9$  Hz, 1H), 5,96 (br s, 1H), 4,68–4,85 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,97 (t,  $J=9,0$  Hz, 1H), 3,50–3,76 (m, 5H), 3,10–3,19 (m, 2H), 2,03 (s, 3H). MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  490.

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(methansulfonyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid Verbindung 57):

**[0162]** Zu 160 mg (0,327 mmol) (S)-[3-[3-Fluor-4-{N-(diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid in 5 ml 1,2-Dichlorethan wurden 0,04 ml (0,371 mmol)  $\alpha$ -Chlorethylchlorformiat zugegeben. Die Reaktion wurde bei 70°C für 5 h erhitzt. Zehn ml MeOH wurden zugegeben und der Rückfluß über Nacht fortgesetzt. Die flüchtigen Substanzen wurden verdampft, um das rohe Hydrochloridsalz des von seiner Schutzgruppe befreiten Amins zu liefern. Dieses wurde in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  suspendiert und 0,15 ml (1,07 mmol) TEA wurden zugegeben, gefolgt von 0,1 ml (1,29 mmol) Methansulfonylchlorid. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt, in 100 ml Wasser gegossen und extrahiert. Die organische Schicht wurde mit 1N HCl (wässrig) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft. Chromatographie mit 3% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lieferte (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(methansulfonyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als einen weißen Schaum.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) δ 7,52 (dd,  $J=13,1, 2,7$  Hz, 1H), 7,06–7,10 (m, 1H), 6,76 (t,  $J=8,9$  Hz, 1H), 5,91 (br t, 1H), 4,87–4,95 (m, 1H), 4,7–4,81 (m, 1H), 4,28 (dd,  $J=9,7, 6,4$  Hz, 2H), 4,09 (dd,  $J=9,7, 4,8$  Hz, 2H), 4,01 (t,  $J=8,9$  Hz, 1H), 3,56–3,77 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  402.

### Beispiel 58

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid



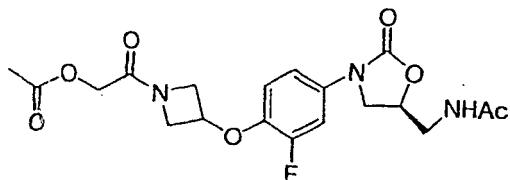
Verbindung 58

**[0163]** 258 mg (0,527 mmol) (S)-[3-[3-Fluor-4-{N-(diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid aus Beispiel 57 und 0,20 ml (1,26 mmol) Benzyloxyacetylchlorid in 10 ml 1,2-Dichlorethan wurden unter Rückfluß für 48 h unter einer Stickstoffatmosphäre erhitzt. Nach Abkühlung wurde die Reaktion mit 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt und mit 50 ml 1N HCl extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft. Chromatographie mit 3% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lieferte

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid als ein weißes Pulver; mp=119–121 °C; MS (Cl) [M+H]<sup>+</sup> 472.

## Beispiel 59

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(acetoxycetyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

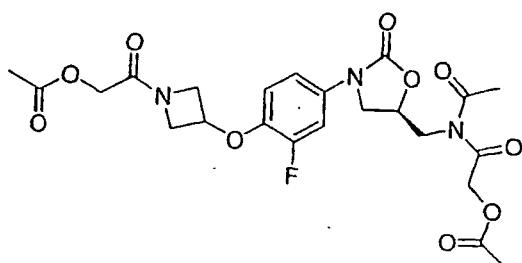


## Verbindung 59

**[0164]** 323 mg (0,660 mmol) (S)-[3-[3-Fluor-4-{N-(diphenylmethyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methylacetamid aus Beispiel 57 und 0,20 ml (1,86 mmol) Acetoxycetylchlorid in 15 ml 1,2-Dichlorethan wurden unter Rückfluß für 24 h erhitzt. Nach Abkühlung wurden die flüchtigen Substanzen verdampft und der Rückstand mit 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert. (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(acetoxycetyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid wurde als ein weißer Feststoff isoliert; mp=172–175°C; MS (Cl) [M+H]<sup>+</sup> 424.

## Beispiel 60

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(acetoxycetyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-N-( $\alpha$ -acetoxycetyl)acetamid

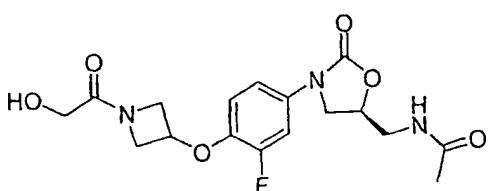


## Verbindung 60

**[0165]** Diese wurde ebenfalls (als ein weißer Schaum) aus der Reaktionsmischung in Beispiel 59 isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (COCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,53 (dd, J=13,0, 2,8 Hz, 1H), 7,04–7,10 (m, 1H), 6,78 (t, J=8,8 Hz, 1H), 4,95–5,18 (m, 3H), 4,75–4,89 (m, 1H), 4,30–4,68 (m, 5H), 4,00–4,30 (m, 3H), 3,83–3,91 (m, 1H), 3,68–3,79 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). MS (Cl) [M+H]<sup>+</sup> 546.

## Beispiel 61

(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -hydroxyacetyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid



## Verbindung 61

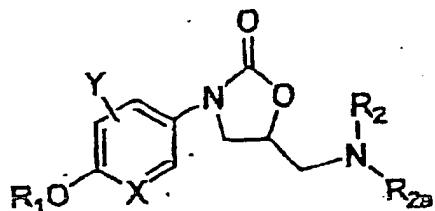
**[0166]** 150 mg (0,354 mmol) (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-(acetoxycetyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid aus Beispiel 59 und 55 mg Kaliumcarbonat in 30 ml MeOH wurden bei Raumtemperatur für 20 Minuten unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Die flüchtigen Substanzen wurden verdampft und die

Probe in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Dieses wurde mit 50 ml Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft, um (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -hydroxyacetyl)azetidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methoxy]acetamid als einen weißen Feststoff zu liefern, mp=158–160°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,57 (dd,  $J=13,3, 2,6$  Hz, 1H), 7,15–7,18 (m, 1H), 6,91 (t,  $J=9,0$  Hz, 1H), 5,04–5,12 (m, 1H), 4,66–4,80 (m, 2H), 4,44 (dd,  $J=10,6, 6,7$  Hz, 1H), 4,27–4,34 (m, 1H), 4,01–4,11 (m, 4H), 3,78 (dd,  $J=9,2, 6,4$  Hz, 1H), 3,55 (d,  $J=5,0$  Hz, 2H), 1,96 (s, 3H). MS (Cl)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  382.

**[0167]** Die Erfindung ist im Detail mit besonderer Bezugnahme auf die obigen Ausführungsformen derselben beschrieben worden. Die obigen Ausführungsformen und Beispiele sind angegeben, um den Schutzmfang der vorliegenden Erfindung zu veranschaulichen. Diese Ausführungsformen und Beispiele werden den Fachleuten andere Ausführungsformen und Beispiele deutlich machen. Diese anderen Ausführungsformen und Beispiele liegen innerhalb der Betrachtung der vorliegenden Erfindung. Man wird verstehen, daß Variationen und Modifikationen innerhalb des Schutzmanges der Erfindung bewirkt werden können; daher sollte die vorliegende Erfindung nur durch die beigefügten Ansprüche beschränkt werden.

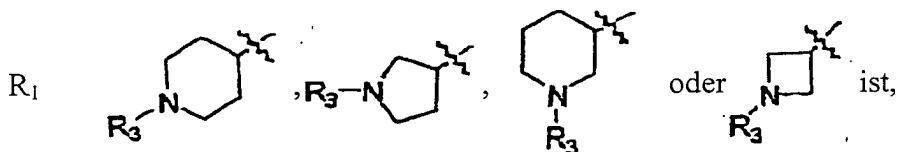
### Patentansprüche

#### 1. Verbindung von Formel I



Formel I

worin



worin

- (a)  $\text{R}_3$  H, Alkyl,  $-\text{COR}_4$ ,  $-(\text{CH}_2)_t\text{Heteroaryl}$ ,  $-\text{CHR}_5\text{R}_6$ ,  $-(\text{CH}_2)_t\text{Aryl}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$  oder  $-\text{SO}_2\text{R}_9$  ist;
- (b)  $\text{R}_4$  H,  $-\text{OR}_5$ , Alkyl, Alkylaryl,  $-(\text{CH}_2)_t\text{Aryl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_t\text{Heteroaryl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}_5$ ,  $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{CHR}_5\text{R}_6$  oder  $-\text{NR}_5\text{R}_8$ , das fakultativ ein cyclisches Aminoderivat bildet, ist;
- (c)  $\text{R}_5$  und  $\text{R}_6$  unabhängig H, Alkyl, Alkylaryl, Haloaryl,  $-(\text{CH}_2)_t\text{Aryl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_t\text{Heteroaryl}$  oder Acyl sind;
- (d)  $\text{R}_7$  und  $\text{R}_8$  unabhängig H, Alkyl,  $-\text{COR}_9$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_9$  oder  $-\text{CO}_2\text{R}_9$  sind; und
- (e)  $\text{R}_9$  H, Alkyl, Aryl und Alkylaryl ist;

$\text{R}_2$   $\text{C}(\text{O})\text{R}_9$  oder  $\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$  ist;

$\text{R}_{2a}$  H oder Acyl ist, mit der Maßgabe, daß, wenn  $\text{R}_3$  Alkyl,  $-(\text{CH}_2)_t\text{Aryl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_t\text{Heteroaryl}$  oder  $-\text{CHR}_5\text{R}_6$  ist,  $\text{R}_{2a}$  H ist;

X N oder CH ist;

Y H, Halogen, Alkoxy oder Alkyl ist; und

t eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist;

oder ein optisches Isomer, Enantiomer, Diastereomer, Racemat oder eine racemische Mischung derselben, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben,

wobei

Alkyl C<sub>1-8</sub>-Alkyl ist;

Heteroaryl ein cyclischer aromatischer Rest mit von fünf bis zehn Ringatomen ist, von denen ein Ringatom ausgewählt ist aus S, O und N, 0–2 Ringatome zusätzliche Heteroatome sind, die unabhängig ausgewählt sind aus S, O und N, und die restlichen Ringatome Kohlenstoff sind;

Aryl ein carbocyclischer aromatischer Rest ist, der ausgewählt ist aus Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;

Acyl ein organischer Rest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, abgeleitet von einer organischen Säure durch Entfernen der Hydroxylgruppe; und

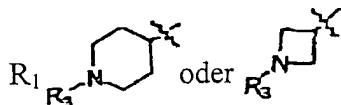
Alkoxy ein aus Alkyl gebildeter Sauerstoffether ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X CH ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_2$ -C(O)R<sub>9</sub> ist, worin R<sub>9</sub> ist wie definiert in Anspruch 1.

4. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R<sub>9</sub> H oder Alkyl ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß



ist, wobei R<sub>3</sub> ist wie definiert Anspruch 1.

6. Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß R<sub>2a</sub> H ist und R<sub>3</sub>-COR<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub> oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>Heteroaryl ist, wobei R<sub>4</sub>, R<sub>9</sub> und t sind wie definiert in Anspruch 1.

7. Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß R<sub>4</sub>-OR<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>OR<sub>5</sub>, Alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>Aryl oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>Heteroaryl ist, wobei R<sub>9</sub> und t sind wie definiert in Anspruch 1.

8. Verbindung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß R<sub>5</sub> Alkyl ist und R<sub>9</sub> H oder Alkyl ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1 oder pharmazeutisch annehmbares Salz derselben, die  
 $(S)$ -N[[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid; oder  
 $(S)$ -N[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -hydroxyacetyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid; oder  
 $(S)$ -N[[3-[3-Fluor-4-{N-(methansulfonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid; oder  
 $(S)$ -N[[3-[3-Fluor-4-{N-(methoxycarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid; oder  
 $(S)$ -N[[3-[3-Fluor-4-{N-(2-pyrimidinyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid; oder  
 $(S)$ -N[[3-[3-Fluor-4-{N-(3-cyanobenzoyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid; oder  
 $(S)$ -N[[3-[3-Fluor-4-{N-(5-cyano-2-pyridyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid; oder  
 $(S)$ -N[[3-[3-Fluor-4-{N-(2-thienylcarbonyl)piperidinyl-4-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid; oder  
 $(S)$ -N[[3-[3-Fluor-4-{N-( $\alpha$ -hydroxyacetyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid; oder  
 $(S)$ -N[[3-[3-Fluor-4-{N-(benzyloxyacetyl)piperidinyl-3-oxy}phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid ist.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 und einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff umfaßt.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 oder Zusammensetzung nach Anspruch 10 zur Verwendung bei der Behandlung einer Person mit einem Zustand, der durch bakterielle Infektion hervorgerufen ist oder zu dem diese beigetragen hat, oder zur Verhinderung, daß eine Person an einem Zustand leidet, der durch bakterielle Infektion hervorgerufen ist oder zu dem diese beigetragen hat, wie etwa eine in einer Gemeinschaft erworbene Lungenentzündung, Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Infektionen der Haut und der Weichteile, Infektionen der Knochen und Gelenke und im Krankenhaus erworbene Lungeninfektionen, zum Beispiel verursacht durch einen Gram-positiven Coccus, einem Gram-positiven Coccus, der antibiotika-resistent ist, S. aureus, S. epidermidis, S. pneumoniae, Enterococcus spp., Moraxella catarrhalis oder H. influenzae.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen