(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 04 360 T2** 2006.11.16

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 539 745 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 04 360.7**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/22486**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 784 775.3**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/014897**
(86) PCT-Anmeldetag: **01.08.2003**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **19.02.2004**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.06.2005**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **29.03.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.11.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***C07D 405/10*** (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
402783 P **12.08.2002** **US**

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

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

(74) Vertreter:
Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert, 80539 München

(72) Erfinder:
GADWOOD, C., Robert, Portage, MI 49024, US;
OCHOADA, M., Jason, Kalamazoo, MI 49048, US

(54) Bezeichnung: **N-ARYL-2-OXAZOLIDINONE UND DEREN DERIVATE**

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

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

Beschreibung

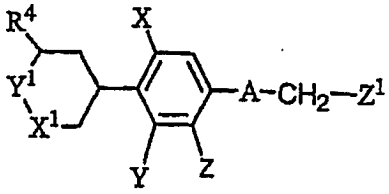
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue N-Aryl-2-oxazolidinone, Derivate davon und ihre Zubereitungen. Diese Verbindungen besitzen eine potente antibakterielle Aktivität.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die antibakteriellen Oxazolidinon-Mittel stellen eine neue synthetische Klasse von antimikrobiellen Mitteln mit potenter Aktivität gegen eine Anzahl von menschlichen und tierischen Pathogenen, einschließlich gram-positiver aerober Bakterien, wie vielfach-resistenten Staphylokokken und Streptokokken, anaeroben Organismen, wie Bakterioiden und Clostridia-Spezies, und säurefesten Organismen, wie Mycobacterium tuberculosis und Mycobacterium avium, dar.

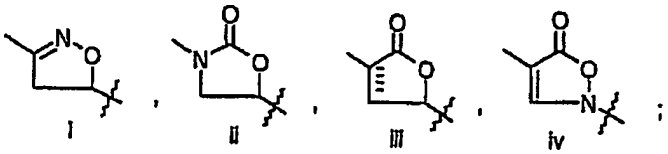
ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0003] Gemäß einem Aspekt der Erfindung betrifft diese Verbindungen der Formel I



I

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, worin:
A die Struktur i, ii, iii oder iv hat,



X^1 und Y^1 zusammen die Gruppe $-C(=O)N(R^5)$ bilden, worin X^1 entweder C(=O) (und Y^1 NR^5 ist) ist oder X^1 NR^5 ist (und Y^1 C(=O) ist).
Z^1
- (a) $NHC(=O)R^1$,
- (b) $NHC(=S)R^1$,
- (c) $NH\text{-het}^1$,
- (d) $O\text{-het}^1$,
- (e) $S\text{-het}^1$ oder
- (f) het^2 ist;

R^1
- (a) NH_2,
- (b) NHC_{1-4}-Alkyl,
- (c) C_{1-4}-Alkyl,
- (d) C_{2-4}-Alkenyl,
- (e) $-CH_2C(=O)C_{1-4}$-Alkyl,
- (f) OC_{1-4}-Alkyl,
- (g) SC_{1-4}-Alkyl oder
- (h) C_{3-6}-Cycloalkyl ist;

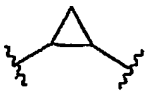
X, Y und Z jeweils unabhängig ausgewählt sind aus
- (a) H,
- (b) Cl,
- (c) F oder
- (d) CH_3

R4

(a) H,
(b) C_{1-4}-Alkyl,
(c) OC_{1-4}-Alkyl,
(d) SC_{1-4}-Alkyl oder
(e) NHC_{1-4}-Alkyl ist;

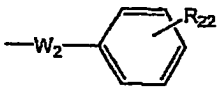
R^5
(a) H,
(b) C_{1-4}-Alkyl oder
(c) $-(CH_2)n-W_1-(CH_2)_n-Z^3$ ist;

W_1
(a) $-CH_2-$,
(b) -CH=CH-,
(c) -C≡C- oder
(d)



ist;

Z^3
(a)



ist;

W_2
(a) -O-,
(b) $-N(R_{25})-$ oder
(c) $-C(=O)-N(R_{25})-$ ist, worin entweder das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom des Amids an ein Kohlenstoffatom des Phenylrings von Z^3 gebunden sein kann;

$R_{22}(CH_2)_tNR_{23}R_{24}$, H, Halogen, C_{1-4}-Alkyl, -CN, -OH, $-O-C_{1-4}$-Alkyl, $-S(O)_uC_{1-4}$-Alkyl und $-C(=O)NH_2$ ist;
R_{23} H oder C_{1-4}-Alkyl ist;
R_{24} H, C_{1-4}-Alkyl, $-S(O)_2-C_{1-4}$-Alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$-Alkyl, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=O)-C(HR_{26})-NR_{27}R_{28}$ ist;
R_{25} H oder C_{1-4}-Alkyl ist;
R_{26} H, C_{1-4}-Alkyl gegebenenfalls substituiert durch -OH, $-NH_2$, -NH-C(=NH)-NH_2, -SH, $-SCH_3$, -COOH, $-C(O)NH_2$ und Phenyl gegebenenfalls substituiert mit -OH, Imidazol, Indol, ist, oder R_{26} und R_{27} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das R_{26} gebunden ist, und dem Stickstoffatom, an das R_{27} gebunden ist, einen Heterocycloalkylrest bilden;
R_{27} H oder C_{1-4}-Alkyl ist;
R_{28} H, C_{1-4}-Alkyl, $-S(O)_2-C_{1-4}$-Alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$-Alkyl, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=O)-C(HR_{26})-NR_{27}R_{27}$ ist;
t 0, 1 ist;
u 0, 1, 2 ist;
n 1 oder 2 ist;
het^1 ein C-verknüpfter fünf- (5) oder sechs- (6) gliedriger heterocyclischer Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ist; wobei het^1 gegebenenfalls an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch 1-2 Substituenten, ausgewählt aus C_{1-4}-Alkyl, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, C_{1-4}-Alkyloxy, Halogen, -CN, =O, =S, substituiert ist und gegebenenfalls mit C_{1-4}-Alkyl substituiert ist;
het^2 ein N-verknüpfter fünf- (5) oder sechs- (6) gliedriger heterocyclischer Ring ist mit mindestens einem Stickstoffatom und gegebenenfalls mit einem Sauerstoff- oder Schwefelatom; wobei het^2 gegebenenfalls an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch 1-2 Substituenten, ausgewählt aus C_{1-4}-Alkyl, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, C_{1-4}-Alkyloxy, Halogen, -CN, =O, =S substituiert ist und gegebenenfalls mit C_{1-4}-Alkyl substituiert ist;
Heterocycloalkyl ein vier- (5) oder sieben- (7) gliedriger gesättigter heterocyclischer Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ist; wobei Heterocycloalkyl gegebenenfalls an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch 1-2 Substituenten, ausgewählt aus C_{1-4}-Alkyl, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, C_{1-4}-Alkyloxy, Halogen, -CN, =O, =S substituiert ist und gegebenenfalls mit C_{1-4}-Alkyl substituiert ist;

Alkyl, Alkenyl oder Cycloalkyl, wenn vorhanden, gegebenenfalls mit 1-3 Halogen, -OH, -OC_{1-4}-Alkyl substituiert ist und
Aryl sich auf Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bezieht, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, C_{1-4}-Alkyl, OH, OC_{1-4}-Alkyl, -CH_2NH_2, -$CH_2NH(C_{1-4}$-Alkyl) und $S(O)_uC_{1-4}$-Alkyl.

[0004] Ausführungsformen dieses Aspekts der Erfindung können eine oder mehrere der Folgenden einschließen. A besitzt die Formel ii. X ist F. Y ist F. Z^1 ist NH-C(O)R_1. R_1 ist ausgewählt aus C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogenatomen. R_1 ist C_{1-4}-Alkyl, substituiert mit 1-2 Halogenatomen. Z^1 ist -NH-C(S)R_1. Y^1 ist -C(=O)- und X^1 ist -N(R_5)-. X^1 ist -C(=O)- und Y^1 ist -N(R_5)-.

[0005] Eine Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus
N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid;
2,2-Dichlor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
2,2-Dichlor-N-({(5S)-3-[3,5-difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5,S)-3-[3,5-Difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2,2-difluorethanthioamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2,2-difluoracetamid;
N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid;
2,2-Dichlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid;
({(5S)-3-[4-(1-Methyl-6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2,2-difluorethanthioamid;
N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid;
N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid,
N-({(5S)-3-[4-(1-Methyl-2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid und
5{2,6-Difluor-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}piperidin-2-on.

[0006] Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von mikrobiellen Infektionen in Säugetieren.

[0007] Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0008] Die folgenden Definitionen werden, soweit nichts anderes angegeben ist, verwendet.

[0009] Der Gehalt an Kohlenstoffatomen der verschiedenen Kohlenwasserstoff-haltigen Gruppen wird durch eine Präfix angezeigt, das die minimale oder maximale Anzahl an Kohlenstoffatomen in der Gruppe festlegt, d.h., das Präfix C_{i-j} gibt eine Gruppe mit einer ganzen Zahl an Kohlenstoffatomen von "i" bis einschließlich "j" an. So bezieht sich beispielsweise C_{1-4}-Alkyl auf Alkyl mit einem bis einschließlich sieben Kohlenstoffatomen.

[0010] Der Begriff "Halogen" bezieht sich auf ein Halogenatom, das aus Cl, Br, I und F ausgewählt ist.

[0011] Der Begriff "Alkyl" bezieht sich auf sowohl geradkettige als auch verzweigtkettige Gruppen. Soweit nichts anderes speziell angegeben ist, schließen die Alkylgruppen 1 bis 6 Kohlenstoffatome ein.

[0012] Der Begriff "Alkenyl" bezieht sich auf sowohl geradkettige als auch verzweigtkettige Gruppen, die mindestens eine -C=C-Gruppe enthalten. Soweit nichts anderes speziell angegeben ist, schließen Alkenylgruppen 1 bis 6 Kohlenstoffatome ein.

[0013] Der Begriff "Alkinyl" bezieht sich auf geradkettige und verzweigtkettige Gruppen, die mindestens eine -C≡C-Gruppe enthalten. Soweit nichts anderes speziell angegeben ist, schließen Alkinylgruppen 1 bis 6 Kohlenstoffatome ein.

[0014] Der Begriff "Alkoxy" bezieht sich auf -O-Alkylgruppen.

[0015] Der Begriff "Cycloalkyl" bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe. Soweit nichts anderes speziell angegeben ist, schließen Cycloalkylgruppen 3-7 Kohlenstoffatome ein.

[0016] Der Begriff "Cycloalkenyl" bezieht sich auf cyclische Alkenylgruppen. Soweit nichts anderes speziell angegeben ist, schließen Cycloalkenylgruppen 3 bis 7 Kohlenstoffatome und mindestens eine -C=C-Gruppe innerhalb des Rings ein.

[0017] Der Begriff "Amino" bezieht sich auf $-NH_2$.

[0018] Der Begriff "Aryl" bezieht sich auf Phenyl und Naphthyl.

[0019] Der Begriff "het" bezieht sich auf mono- oder bicyclische Ringsysteme, die mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und N, enthalten. Jeder monocyclische Ring kann aromatisch gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Ein bicyclisches Ringsystem kann einen monocyclischen Ring einschließen, der mindestens ein Heteroatom mit einer Cycloalkyl- oder Arylgruppe kondensiert enthält. Ein bicyclisches Ringsystem kann auch einen monocyclischen Ring einschließen, der mindestens ein Heteroatom mit einem anderen het-, monocyclischen Ringsystem kondensiert enthalten kann. Der Begriff het umfasst die Begriffe het^1, het^2 und Heterocycloalkyl, wie hier beschrieben, ausgewählt aus Pyridin, Thiophen, Furan, Pyrazolin, Pyrimidin, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidinyl, 4-Pyrimidinyl, 5-Pyrimidinyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 3-Pyrazinyl, 4-Oxo-2-imidazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 4-Oxo-2-oxazolyl, 5-Oxazolyl, 1,2,3-Oxathiazol, 1,2,3-Oxadiazol, 1,2,4-Oxadiazol, 1,2,5-Oxadiazol, 1,3,4-Oxadiazol, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 3-Isothiazol, 4-Isothiazol, 5-Isothiazol, 2-Furanyl, 3-Furanyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 3-Isopyrrolyl, 4-Isopyrrolyl, 5-Isopyrrolyl, 1,2,3-Oxathiazol-1-oxid, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl, 1,2,4-Oxadiazol-5-yl, 5-Oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3-yl, 1,2,4-Thiadiazol-5-yl, 3-Oxo-1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-5-yl, 2-Oxo-1,3,4-Thiadiazol-5-yl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl, 1,2,3,4-Tetrazol-5-yl, 5-Oxazolyl, 3-Isothiazolyl, 4-Isothiazolyl, 5-Isothiazolyl, 1,3,4-Oxadiazol, 4-Oxo-2-thiazolinyl, 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, Thiazoledion, 1,2,3,4-Thiatriazol, 1,2,4-Dithiazolon, Phthalimid, Chinolinyl, Morpholinyl, Benzoxazoyl, Diazinyl, Triazinyl, Chinolinyl, Chinoxalinyl, Naphthyridinyl, Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Hydantoinyl, Oxathiolanyl, Dioxolanyl, Imidazolidinyl und Azabicyclo[2.2.1]heptyl.

[0020] Der Begriff "Heteroaryl" bezieht sich auf einen aromatischen het-Rest, ausgewählt aus Pyridin und Thiophen.

[0021] Der Begriff "substituiertes Alkyl" bezieht sich auf eine Alkylgruppe, die 1-4 Substituenten einschließt, ausgewählt aus Halogen, het, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, $-OQ_{10}$, $-SQ_{10}$, $-S(O)_2Q_{10}$, $-S(O)Q_{10}$, $-OS(O)_2Q_{10}$, $-C(=NQ_{10})Q_{10}$, $-SC(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)Q_{10}$, $-C(S)Q_{10}$, $-C(O)OQ_{10}$, $-OC(O)Q_{10}$, $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)C(Q_{10})_2OC(O)Q_{10}$, -CN, =O, =S, $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}SQ_{10}$, $-NO_2$ und $-SNQ_{10}Q_{10}$. Jeder der het-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- und Arylreste kann gegebenenfalls mit 1-4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen und Q_{15}, substituiert sein.

[0022] Der Begriff "substituiertes Aryl" bezieht sich auf eine Arylgruppe mit 1-3 Substituenten, ausgewählt aus $-OQ_{10}$, $-SQ_{10}$, $-S(O)_2Q_{10}$, $-S(O)Q_{10}$, $-OS(O)_2Q_{10}$, $-C(=NQ_{10})Q_{10}$, $-SC(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)Q_{10}$, $-C(S)Q_{10}$, $-C(O)OQ_{10}$, $-OC(O)Q_{10}$, $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$, -CN, $-NQ_{10}C(O)Q10$, $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}SQ_{10}$, $-NO_2$, $-SNQ_{10}Q_{10}$, Alkyl, substituiertes Alkyl, het, Halogen, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl. Die het-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- und Arylgruppen können gegebenenfalls mit 1-3 Substituenten, ausgewählt aus Halogen und Q_{15}, substituiert sein.

[0023] Der Begriff "substituiertes het" bezieht sich auf eine het-Gruppe, die 1-4 Substituenten einschließt, ausgewählt aus $-OQ_{10}$, $-SQ_{10}$, $-S(O)_2Q_{10}$, $-S(O)Q_{10}$, $-OS(O)_2Q_{10}$, $-C(=NQ_{10})Q_{10}$, $-SC(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)Q_{10}$,

$-C(S)Q_{10}$, $-C(O)OQ_{10}$, $-OC(O)Q_{10}$, $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$, -CN, $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}SQ_{10}$, $-NO_2$, $-SNQ_{10}Q_{10}$, Alkyl, substituiertes Alkyl, het, Halogen, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl. Die substituierte het-Gruppe kann auch durch einen oder mehrere =O- oder =S-Substituenten substituiert sein, mit der Maßgabe, dass die O- oder S-Atome an Ringatome gebunden sind, die in der Lage sind, eine Doppelbindung zwischen dem Ringatom und O oder S auszubilden. het, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl können gegebenenfalls mit 1-3 Substituenten, ausgewählt aus Halogen und Q_{15}, substituiert sein.

[0024] Der Begriff "substituiertes Alkenyl" bezieht sich auf eine Alkenylgruppe, die 1-3 Substituenten einschließt, nämlich $-OQ_{10}$, $-SQ_{10}$, $-S(O)_2Q_{10}$, $-S(O)Q_{10}$, $-OS(O)_2Q_{10}$, $-C(=NQ_{10})Q_{10}$, $-SC(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)Q_{10}$, $-C(S)Q_{10}$, $-C(O)OQ_{10}$, $-OC(O)Q_{10}$, $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$, -CN, =O, =S, $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}SQ_{10}$, $-NO_2$, $-SNQ_{10}Q_{10}$, Alkyl, substituiertes Alkyl, het, Halogen, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl. het, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl können gegebenenfalls mit 1-3 Substituenten, ausgewählt aus Halogen und Q_{15}, substituiert sein.

[0025] Der Begriff "substituiertes Alkoxy" bezieht sich auf eine Alkoxygruppe, die 1-3 Substituenten einschließt, nämlich $-OQ_{10}$, $-SQ_{10}$, $-S(O)_2Q_{10}$, $-S(O)Q_{10}$, $-OS(O)_2Q_{10}$, $-C(=NQ_{10})Q_{10}$, $-SC(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)Q_{10}$, $-C(S)Q_{10}$, $-C(O)OQ_{10}$, $-OC(O)Q_{10}$, $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$, -CN, =O, =S, $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}SQ_{10}$, $-NO_2$, $-SNQ_{10}Q_{10}$, Alkyl, substituiertes Alkyl, het, Halogen, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl. het, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl können gegebenenfalls mit 1-3 Substituenten, ausgewählt aus Halogen und Q_{15}, substituiert sein.

[0026] Der Begriff "substituiertes Cycloalkenyl" bezieht sich auf eine Cycloalkenylgruppe, die 1-3 Substituenten einschließt, nämlich $-OQ_{10}$, $-SQ_{10}$, $-S(O)_2Q_{10}$, $-S(O)Q_{10}$, $-OS(O)_2Q_{10}$, $-C(=NQ_{10})Q_{10}$, $-SC(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)Q_{10}$, $-C(S)Q_{10}$, $-C(O)OQ_{10}$, $-OC(O)Q_{10}$, $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$, -CN, =O, =S, $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}SQ_{10}$, $-NO_2$, $-SNQ_{10}Q_{10}$, Alkyl, substituiertes Alkyl, het, Halogen, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl. het, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl können gegebenenfalls mit 1-3 Substituenten, ausgewählt aus Halogen und Q_{15}, substituiert sein.

[0027] Der Begriff "substituiertes Amino" bezieht sich auf eine Aminogruppe, worin ein oder beide der Aminowasserstoffe durch eine Gruppe ersetzt sind, die aus $-OQ_{10}$, $-SQ_{10}$, $-S(O)_2Q_{10}$, $-S(O)Q_{10}$, $-OS(O)_2Q_{10}$, $-C(O)Q_{10}$, $-C(S)Q_{10}$, $-C(O)OQ_{10}$, $-OC(O)Q_{10}$, $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$, -CN, Alkyl, substituiertem Alkyl, het, Halogen, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl ausgewählt ist. het, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl können gegebenenfalls mit 1-3 Substituenten, ausgewählt aus Halogen und Q_{15}, substituiert sein.

[0028] Jedes Q_{10} ist unabhängig ausgewählt aus -H, Alkyl, Cycloalkyl, het, Cycloalkenyl und Aryl. het, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Aryl können gegebenenfalls mit 1-3 Substituenten, ausgewählt aus Halogen und Q_{13}, substituiert sein.

[0029] Jedes Q_{11} ist unabhängig ausgewählt aus -H, Halogen, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl und het. Das Alkyl, Cycloalkyl und het können gegebenenfalls mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, $-NO_2$, -CN, =S, =O und Q_{14} substituiert sein. Die Arylgruppe kann gegebenenfalls mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, $-NO_2$, -CN und Q_{14}, substituiert sein.

[0030] Jedes Q_{13} ist unabhängig ausgewählt aus Q_{11}, $-OQ_{11}$, $-SQ_{11}$, $-S(O)_2Q_{11}$, $-S(O)Q_{11}$, $-OS(O)_2Q_{11}$, $-C(=NQ_{11})Q_{11}$, $-SC(O)Q_{11}$, $-NQ_{11}Q_{11}$, $-C(O)Q_{11}$, $-NQ_{11}Q_{11}$, $-C(O)Q_{11}$, $-C(S)Q_{11}$, $-C(O)OQ_{11}$, $-OC(O)Q_{11}$, $-C(O)NQ_{11}Q_{11}$, $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$, -CN, =O, =S, $-NQ_{11}C(O)Q_{11}$, $-NQ_{11}C(O)NQ_{11}Q_{11}$, $-S(O)_2NQ_{11}Q_{11}$, $-NQ_{11}S(O)_2Q_{11}$, $-NQ_{11}S(O)Q_{11}$, $-NQ_{11}SQ_{11}$, $-NO_2$ und $-SNQ_{11}Q_{11}$, mit der Maßgabe, dass Q_{13} nicht =O oder =S ist, wenn Q_{10} Aryl oder het ohne Atom, das eine Doppelbindung mit O oder S bilden kann, ist.

[0031] Jedes Q_{14} ist -H oder ein Substituent, ausgewählt aus Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Phenyl oder Naphthyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit 1-4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus -F, -Cl, -Br, -I, $-OQ_{16}$, $-SQ_{16}$, $-S(O)_2Q_{16}$, $-S(O)Q_{16}$, $-OS(O)_2Q_{16}$, $-NQ_{16}Q_{16}$, $-C(O)Q_{16}$, $-C(S)Q_{16}$, $-C(O)OQ_{16}$, $-NO_2$, $-C(O)NQ_{16}Q_{16}$, -CN, $-NQ_{16}C(O)Q_{16}$, $-NQ_{16}C(O)NQ_{16}Q_{16}$, $-S(O)_2NQ_{16}Q_{16}$ und $-NQ_{16}S(O)_2Q_{16}$. Alkyl, Cycloalkyl und Cycloalkenyl kann weiter mit =O oder =S substituiert sein.

[0032] Jedes Q_{15} ist Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, het, Phenyl oder Naphthyl, jeweils gegebenenfalls sub-

stituiert mit 1-4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus -F, -Cl, -Br, -I, $-OQ_{16}$, $-SQ_{16}$, $-S(O)_2Q_{16}$, $-S(O)Q_{16}$, $-OS(O)_2Q_{16}$, $-C(=NQ_{16})Q_{16}$, $-SC(O)Q_{16}$, $-NQ_{16}Q_{16}$, $-C(O)Q_{16}$, $-C(S)Q_{16}$, $-C(O)OQ_{16}$, $-OC(O)Q_{16}$, $-C(O)NQ_{16}Q_{16}$, $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{16}$, -CN, $-NQ_{16}C(O)Q_{16}$, $-NQ_{16}C(O)NQ_{16}Q_{16}$, $-S(O)_2NQ_{16}Q_{16}$, $-NQ_{16}S(O)_2Q_{16}$, $-NQ_{16}S(O)Q_{16}$, $-NQ_{16}SQ_{16}$, $-NO_2$ und $-SNQ_{16}Q_{16}$. Das Alkyl, Cycloalkyl und Cycloalkenyl kann weiter mit =O oder =S substituiert sein.

[0033] Jedes Q_{16} ist unabhängig ausgewählt aus -H, Alkyl und Cycloalkyl. Alkyl und Cycloalkyl können gegebenenfalls 1-3 Halogenatome einschließen.

[0034] Säugetier bezieht sich auf den Menschen oder Tiere.

[0035] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden im Allgemeinen gemäß dem IUPAC- oder CAS-Nomenklatur-System benannt. Abkürzungen, die dem Fachmann gut bekannt sind, können verwendet werden (z.B. "Ph" für Phenyl, "Me" für Methyl, "Et" für Ethyl, "O" für Sauerstoffatom, "S" für Schwefelatom, "N" für Stickstoffatom, "h" für Stunde oder Stunden und "RT" für Raumtemperatur).

[0036] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können, falls zweckmäßig, nach konventionellen Methoden in ihre Salze umgewandelt werden.

[0037] Der Begriff "pharmazeutisch annehmbare Salze" bezieht sich auf Säureadditionssalze, die für die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich sind und schließen Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Sulfat, Phosphat, Acetat, Propionat, Lactat, Mesylat, Maleat, Malat, Succinat, Tartrat, Citronensäure bzw. Citronat, 2-Hydroxyethylsulfonat, Fumarat und dergleichen ein. Diese Salze können in hydratisierter Form vorliegen.

[0038] Die Verbindungen der Formel I dieser Erfindung können ein chirales Zentrum, wie ein C-5 des Isoxazolinrings, enthalten, und als solche existieren zwei Enantiomere oder ein racemisches Gemisch von beiden. Diese Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren als auch die beiden Isomeren-enthaltenden Gemische. Zusätzlich können in Abhängigkeit von den Substituenten weitere chirale Zentren und andere isomere Formen in den Verbindungen der Formel I vorliegen, und diese Erfindung umfasst alle möglichen Stereoisomeren und geometrische Formen.

[0039] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich für die Behandlung von mikrobiellen Infektionen in Menschen und anderen Warmblütern, sowohl bei parenteraler als auch oraler Verabreichung.

[0040] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können durch Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem festen oder flüssigen pharmazeutisch annehmbaren Träger hergestellt werden und gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen und Exzipientien unter Verwendung von Standard- und konventionellen Techniken. Zusammensetzungen fester Form schließen Pulver, Tabletten, dispergierbare Granulate, Kapseln, Briefchen und Suppositorien ein. Ein fester Träger kann mindestens eine Substanz sein, die auch als Verdünnungsmittel, Geschmacksstoff, Lösungsvermittler, Gleitmittel, Suspendiermittel, Bindemittel, Sprengmittel und Verkapselungsmittel fungiert. Inerte feste Träger schließen Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talcum, Zucker, Lactose, Pektin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Cellulosematerialien, Wachs mit niedrigem Schmelzpunkt, Kakaobutter und dergleichen ein. Zusammensetzungen flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Z.B. können Lösungen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Wasser und Wasser-Propylenglykol-Systemen aufgelöst bereitgestellt werden, die gegebenenfalls geeignete konventionelle Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Stabilisatoren und Verdickungsmittel enthalten.

[0041] Vorzugsweise wird die pharmazeutische Zusammensetzung durch Verwendung konventioneller Techniken in Einheitsdosisform formuliert, welche wirksame oder zweckmäßige Mengen der aktiven Verbindung, d.h., der erfindungsgemäßen Verbindung, enthält.

[0042] Die Menge der aktiven Komponente, d.h., der erfindungsgemäßen Verbindung, in der pharmazeutischen Zusammensetzung und der Einheitsdosisform davon kann variiert oder in Abhängigkeit von der speziellen Anwendung, der Potenz der speziellen Verbindung und der gewünschten Konzentration angepasst werden. Im Allgemeinen reicht die Menge der aktiven Verbindung von 0,5% bis 90%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung.

[0043] Bei der therapeutischen Anwendung zur Behandlung oder Bekämpfung bakterieller Infektionen in

Warmblütern werden die Verbindungen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen davon oral, parenteral und/oder topisch in einer Dosierung verabreicht, um eine Konzentration zu erzielen und beizubehalten, d.h., eine Menge oder einen Blutspiegel an aktiver Komponente in dem behandelten Tier, die antibakteriell wirksam ist. Im Allgemeinen reicht eine solche antibakterielle wirksame Dosierungsmenge der aktiven Komponente von 0,1 bis etwa 100, mehr bevorzugt etwa 3,0 bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht/Tag. Es versteht sich, dass die Dosierungen in Abhängigkeit von den Bedürfnissen des Patienten, der Schwere der zu behandelnden bakteriellen Infektion und der speziell verwendeten Verbindung abhängen. Des Weiteren versteht es sich, dass die verabreichte Anfangsdosis über den oberen Level erhöht werden kann, um den gewünschten Blutspiegel schnell zu erreichen oder dass die Anfangsdosis kleiner als das Optimum sein kann und die Tagesdosis progressiv während des Behandlungsverlaufs in Abhängigkeit von der speziellen Situation erhöht werden kann. Falls erforderlich, kann die Tagesdosis auch auf multiple Verabreichungsdosen verteilt werden, z.B. 2-4 Mal pro Tag.

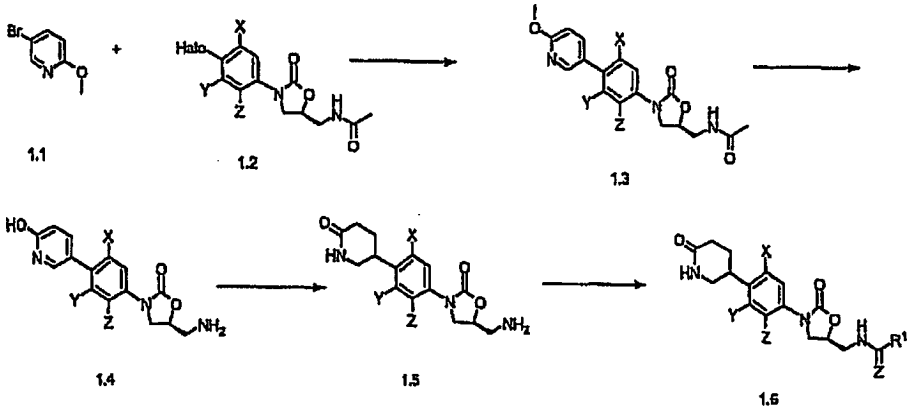
[0044] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können parenteral, d.h. durch Injektion, beispielsweise durch intravenöse Injektion, oder durch andere parenterale Verabreichungswege verabreicht werden. Pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung enthalten im Allgemeinen eine pharmazeutisch annehmbare Menge der Verbindung oder eines löslichen Salzes (eines Säureadditionssalzes oder Basensalzes) aufgelöst in einem pharmazeutisch annehmbaren flüssigen Träger, wie z.B. Wasser für die Injektion, und einem Puffer, um eine geeignet gepufferte isotonische Lösung zu erhalten, beispielsweise mit einem pH-Wert von etwa 3,5-6. Geeignete Puffer schließen beispielsweise Trinatriumorthophosphat, Natriumbicarbonat, Natriumcitrat, N-Methylglucamin, L(+)-Lysin und L(+)-Arginin, um nur einige repräsentative Puffer zu nennen, ein. Die erfindungsgemäße Verbindung wird im Allgemeinen in dem Träger in einer Menge aufgelöst, die ausreichend ist, um eine pharmazeutisch annehmbare, injizierbare Konzentration im Bereich von etwa 1 mg/ml bis etwa 400 mg/ml der Lösung zu erhalten. Die resultierende flüssige pharmazeutische Zusammensetzung wird verabreicht, um die oben erwähnte antibakteriell wirksame Dosierungsmenge zu erhalten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorteilhafterweise oral in festen und flüssigen Dosierungsformen verabreicht.

[0045] Bei der topischen Behandlung wird eine wirksame Menge der Formel I mit einem pharmazeutisch annehmbaren Gel oder Cremevehikel vermischt, das auf die Haut des Patienten an der zu behandelnden Stelle aufgebracht werden kann. Die Zubereitung solcher Cremes und Gele ist im Stand der Technik wohlbekannt und kann die Verwendung von Mitteln zur Erhöhung der Penetration einschließen.

[0046] Die erfindungsgemäßen Oxazolidinon-Mittel besitzen eine nützliche Aktivität gegen eine Anzahl von Organismen. Die in vitro-Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch eine Reihe von Standard-Testverfahren, wie die Bestimmung der minimalen inhibitorischen Konzentration (MIC) durch Agar-Verdünnung, wie in "Approved Standard. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically", 3. Aufl., veröffentlicht 1993 vom National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pennsylvania, USA, beschrieben, beurteilt werden.

[0047] Verbindungen der Formel I können durch dem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt werden. Z.B. können die Verbindungen der Formel I gemäß den unten gezeigten Schemata 1-4 hergestellt werden.

Schema 1

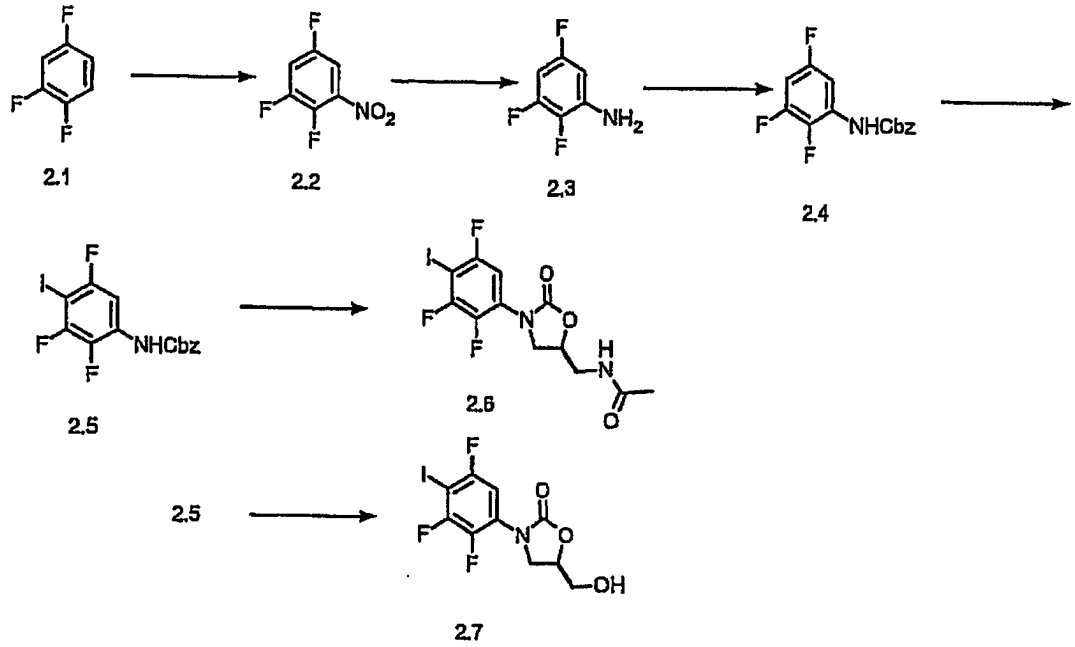


[0048] In Schema 1 wird ein funktionalisiertes Pyridin 1.1, welches eine Alkoxygruppe aufweist, über eine Suzuki-Kupplung an ein N-Phenyl-2-oxazolidinon-5-carboxamid 1.2 unter Bildung eines Alkoxy-substituierten Pyridyl-4-phenyl-2-oxazolidinon-5-methylamids 1.3 gekuppelt. Die Säurespaltung des Alkoxy-Substituenten mit

HCl/Dioxan liefert das Hydroxypyridin 1.4. Die Hydrierung des Alkohol-substituierten Pyridyl-4-phenyl-2-oxazolidinon-5-methylamins 1.4 liefert das N-Phenyl-2-oxazolidinon-5-methylaminlactam 1.5 und die Acylierung des Oxazolidinon-C-5-methylamins liefert das gewünschte Lactam 1.6. Obwohl das Schema 1 eine Synthese für die Herstellung von N-({(5S)-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-Derivaten illustriert, können N-({(5S)-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-Derivate durch Verwendung des entsprechenden Pyridin-Ausgangsmaterials synthetisiert werden.

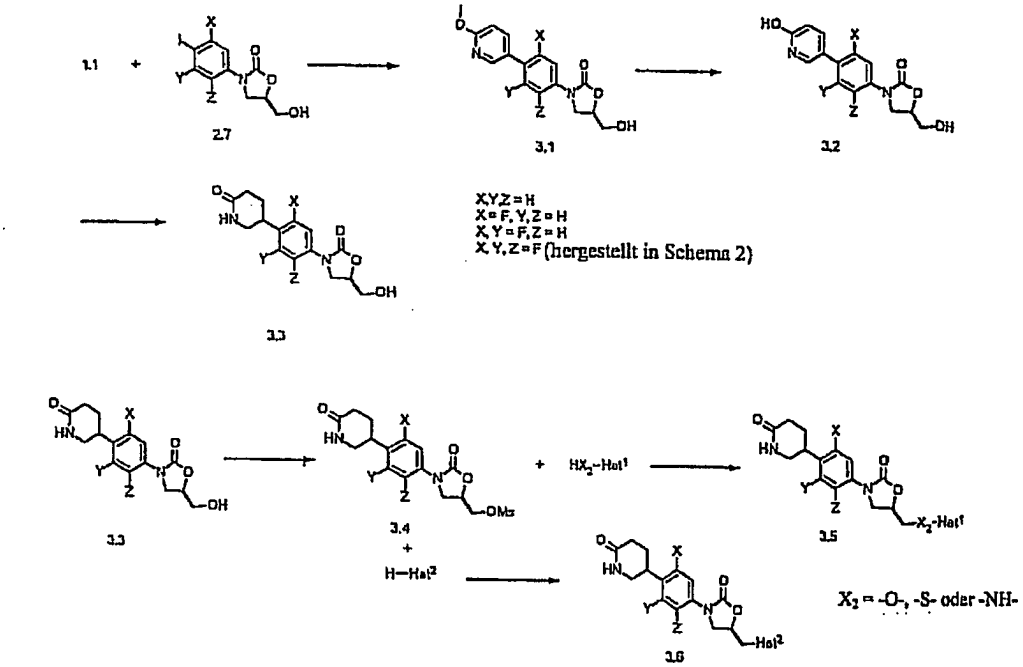
[0049] N-Phenyl-2-oxazolidinon-5-carboxamid-Ausgangsmaterialien können durch bekannte Verfahren hergestellt werden. Z.B. sind Verbindungen, die X=Y=Z=H einschließen, in dem US-Patent Nr. 4 705 799 beschrieben, das hierin durch Bezugnahme aufgenommen wird. Verbindungen, die die Phenyl-Substituenten (X=F, Y=Z=H) und (X=Y=F, Z=H) einschließen, sind in dem US-Patent Nr. 5 523 403 beschrieben, das hierin durch Bezugnahme aufgenommen wird. Das unten gezeigte Schema 2 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Ausgangsmaterialien, in denen die Phenyl-Substituenten X=Y=Z=F sind.

Schema 2



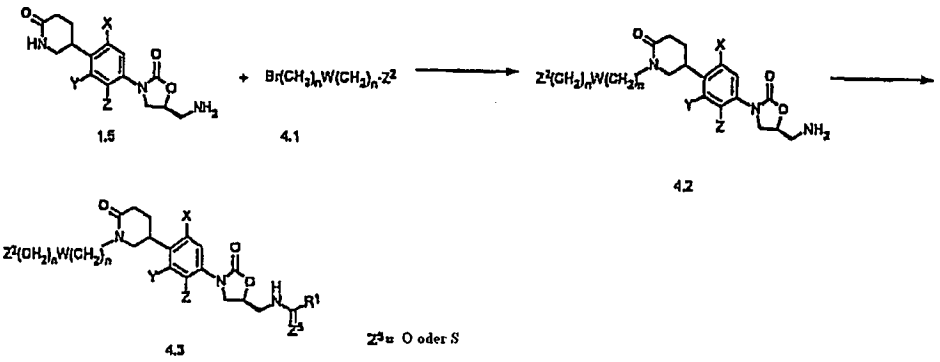
[0050] In Schema 2 wird Trifluorbenzol 2.1 zur Herstellung von 2,3,5-Trifluornitrobenzol 2.2 nitriert. Nach Reduktion zu dem Difluoranilin 2.3 wird das Amin zur Herstellung von 2.4 geschützt und anschließend zu 2.5 halogeniert. Das substituierte N-Phenyloxazolidinon-5-methylamid 2.6 kann aus dem geschützten Anilin 2.5 unter Verwendung bekannter Verfahren, wie in Case 393 – hierin unter Bezugnahme aufgenommen – hergestellt werden. Das geschützte Anilin kann alternativ zu dem Alkohol 2.7 durch die in J. Med. Chem 1996, 39, 673, beschriebenen Methoden umgewandelt werden. Die Hydrolyse und Reduktion des Methylamids liefert den N-Phenyloxazolidinon-5-methylalkohol 2.7.

Schema 3



[0051] In Schema 3 kann der N-Phenyloxazolidinon-5-methylalkohol 2.7 an das Pyridin 1.1 über eine Suzuki-Kupplung zur Herstellung von 3.1 gekuppelt werden. Die Hydrolyse von 3.1 in HCl-Dioxan liefert das Hydroxypyridin 3.2. Die Reduktion des Hydroxypyridins mit Palladium liefert den Lactamalkohol 3.3. Die Reaktion des Alkohols 3.3 mit Mesylchlorid in Triethylamin liefert das Oxopiperidinylphenyloxazolidinon-5-methylmesylat 3.4. Die Reaktion des Mesylats 3.4 mit HX_2-het^2 oder H-het^2 liefert die Verbindungen 3.5 bzw. 3.6 der Formel I.

Schema 4



[0052] Schema 4: Die Derivatisierung des Lactams 1.5 schließt die Deprotonierung unter Verwendung einer starken Base, wie LDA, und anschließende Alkylierung des Lactam-Stickstoffs durch dem Fachmann bekannte Methoden ein. Die Acylierung des Oxazolidinon-5-methylamins 4.2 lieferte Verbindungen 4.3 der Formel I.

[0053] Nützliche Zwischenstufen, die bei der Herstellung von Verbindungen der Formel I verwendet werden können, und zusätzliche Synthesemethoden, die nützlich zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sind, können beispielsweise in den folgenden Veröffentlichungen gefunden werden, die hierin unter Bezugnahme aufgenommen werden.

[0054] US-Patente Nrn. 5 225 565; 5 182 403; 5 164 510; 5 247 090; 5 231 188; 5 565 571; 5 547 950; 5 529 998; 5 627 181; 5 843 967; 5 861 413; 5 827 857; 5 869 659; 5 952 324; 5 968 962; 5 688 792; 6 069 160; 6 239 152; 5 792 765; 4 705 799; 5 043 443; 5 652 238; 5 827 857; 5 529 998; 5 684 023; 5 627 181; 5 698 574; 6 166 056; 6 194 441; 6 110 936; 6 069 145; 6 271 383; 5 981 528; 6 051 716; 6 043 266; 6 313 307; und 5 523 403.

[0055] PCT-Anmeldung und -Veröffentlichungen PCT/US93/04850, WO94/01110; PCT/US94/08904,

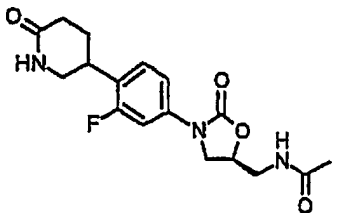
WO95/07271; PCT/US95/02972, WO95/25106, PCT/US95/10992, WO96/13502, PCT/US96/05202, WO96/35691, PCT/US96/12766, PCT/US96/13726, PCT/US96/14135, PCT/US96/17120, PCT/US96/19149, PCT/US97/01970, PCT/US95/12751, WO96/15130, PCT/US96/00718, WO96/23788, WO98/54161, WO99/29688, WO99/03846, WO99/37641, WO99/37652,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

[0056] In einigen Ausführungsformen sind die antibakteriellen Verbindungen Prodrugs von Verbindungen der Formel I. Der Ausdruck "Prodrug" bezeichnet ein Derivat eines bekannten, direkt wirkenden Arzneimittels, das durch ein enzymatisches oder chemisches Verfahren in das aktive Arzneimittel transformiert wird. Prodrugs von Verbindungen der Formel I werden durch Modifikation funktioneller Gruppen, die in der Verbindung vorliegen, in einer solchen Weise hergestellt, dass die Modifikationen entweder durch Routinemanipulation oder in vivo zu der Stammverbindung gespalten werden. Prodrugs schließen unter anderem Verbindungen der Struktur (I) ein, worin Hydroxy-, Amin- oder Sulfhydrylgruppen an eine Gruppe gebunden sind, die bei Verabreichung an das Tier unter Bildung der freien Hydroxyl-, Amino- oder Sulfhydrylgruppe abgespalten wird.

[0057] Repräsentative Beispiele für Prodrugs schließen, ohne darauf beschränkt zu sein, Acetat-, Formiat- und Benzoat-Derivate von funktionellen Alkohol- und Amingruppen ein, vergleiche Notari, R.E., "Theory and Practice of Prodrug Kinetics", Methods in Enzymology, 112:309-323 (1985); Bodor, N., "Novel Approaches in Prodrug Design", Drugs of the Future 6(3):165-182 (1981); und Bundgaard, H., "Design of Prodrugs: Bioreversible-Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities", in Design of Prodrugs (H. Bundgaard, Hrsg.), Elsevier, N.Y. (1985).

BEISPIELE

Beispiel 1. N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid



[0058] Stufe 1. Herstellung von N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid. Zu einer gerührten, entgasten Lösung von 5-Brom-2-methoxypyridin (2,0 g, 11 mmol), Bis(pinacolato)diboron (3,0 g, 12 mmol) und Kaliumacetat (3,2 g, 33 mmol) in Dimethylformamid (50 ml) wird ein [1,1'-Bis(diphenylphosphino)fenocen]dichlorpalladium(II)-Komplex mit Dichlormethan (1:1) (0,269 g, 0,33 mmol) zugegeben. Die Lösung wird wiederum entgast und 2 Stunden lang bei 85°C gehalten. Die Lösung wird auf RT abgekühlt, und 2M Natriumcarbonat (13 ml, 25 mmol), (S)-N-[[3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid (wie in US-Patent Nr. 5 565 571 beschrieben – hierin durch Bezugnahme aufgenommen) (4,0 g, 11 mmol) und [1,1'-Bis(diphenylphosphino)fenocen]dichlorpalladium(II)-Komplex mit Dichlormethan (1:1) (0,269 g, 0,33 mmol) wird zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden lang bei 85°C gehalten. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt und das Reaktionsgemisch zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2/MeOH aufgenommen, auf Kieselgel absorbiert und auf einer Biotage-40M-Säule (2 Chargen) mit SIM unter Verwendung von 1,5% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, wobei 2,6 g (7,2 mmol, 67%) der gewünschten Methoxypyridinverbindung als blassbrauner Feststoff erhalten werden. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,35, 8,27, 7,90, 7,63, 7,58, 7,41, 6,93, 4,76, 4,17, 3,89, 3,78, 3,43, 3,43, 1,84

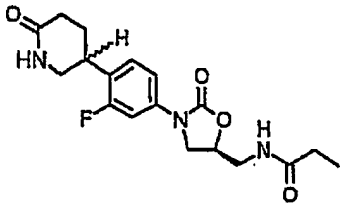
[0059] Stufe 2. Herstellung von (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluor-4-(6-hydroxypyridin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on. Zu einem gerührten Gemisch des Produkts von Stufe 1 (0,5 g, 1,3 mmol) in Dioxan (2 ml) wird konzentrierte Salzsäure (1 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 9 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und in 100 ml MeOH bei 0°C, gesättigt mit NH_3 (100 ml), gegossen. Kieselgel wird zugesetzt und die Lösung bis zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wird auf einer Biotage-40S-Säule mit SIM unter Verwendung von 5%-8% MeOH/NH_3 in CH_2Cl_2 gereinigt, wobei 0,3 g (1,0 mmol, 66%) der gewünschten Hydroxypyridinverbindung erhalten werden. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 7,67, 7,58, 7,53, 7,39, 6,43, 4,64, 4,08, 3,89, 2,82.

[0060] Stufe 3. Herstellung von 5-{4-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl}piperidin-2-on. Das Hydroxypyridin aus Stufe 2 (0,85 g, 2,8 mmol) wird in eine 250 ml-Parr-Flasche gegeben und in

Trifluoressigsäure (20 ml) aufgelöst. Diesem Gemisch werden 10% Palladium auf aktiviertem Kohlenstoff zugegeben. Das Gemisch wird bei 50 psi H_2 und 50°C über einen Zeitraum von 4 Stunden hydriert. Das Gemisch wird bis zur Trockene aufkonzentriert, und 50 ml MeOH, gesättigt mit NH_3, werden zugesetzt. Kieselgel wird zugegeben und das Gemisch zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wird auf einer Biotage-40S-Säule mit SIM unter Verwendung von 5%-6% MeOH/NH_4 in CH_2Cl_2 gereinigt, wobei 0,696 g (2,3 mmol, 81 %) des gewünschten Lactams erhalten werden. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 7,59, 7,53, 7,39, 7,29, 4,62, 4,05, 3,85, 3,25, 2,81, 2,31, 1,90.

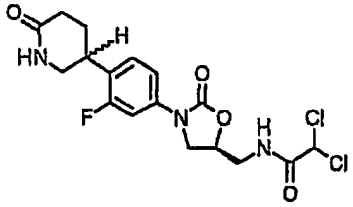
[0061] Stufe 4. Herstellung von N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid. Zu einem gerührten Gemisch des Lactams aus Stufe 3 (0,1 g, 0,35 mmol) bei 0°C in CH_2Cl_2 (10 ml) wird Triethylamin (0,073 ml, 0,053 mmol) zugesetzt und anschließend Essigsäureanhydrid (0,039 ml, 0,042 mmol). Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden lang gerührt, bis das Bad nicht mehr kühlt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf 50 ml mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit Wasser (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$), Kieselgel zugesetzt und das Gemisch zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wird auf einer Biotage-12M-Säule mit SIM unter Verwendung von 2%-3% MeOH CH_2Cl_2 gereinigt, wobei 0,080 g (0,23 mmol, 67%) des gewünschten Acetamids erhalten werden. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,25, 7,60, 7,48, 7,40, 7,26, 4,73, 4,11, 3,73, 3,40, 3,19, 2,31, 2,04, 1,83.

Beispiel 2. N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid



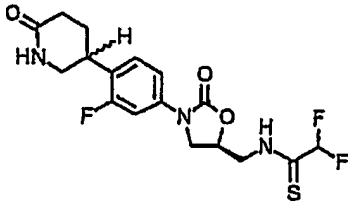
[0062] N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid wird wie in Stufe 4 von Beispiel 1 hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch Propionsäureanhydrid ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,16, 7,59, 7,51, 7,39, 7,26, 4,73, 4,10, 3,74, 3,41, 3,22, 2,31, 2,09, 1,89, 0,94

Beispiel 3. 2,2-Dichlor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid



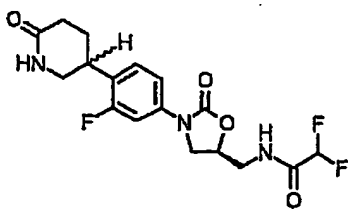
[0063] 2,2-Dichlor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid wird wie in Stufe 4 von Beispiel 1 hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch Dichloressigsäureanhydrid ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 7,60, 7,48, 7,39, 7,25, 6,49, 4,80, 4,13, 3,74, 3,53, 3,21, 3,17, 2,34, 2,34, 2,25, 2,05, 1,90.

Beispiel 4. 2,2-Difluor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid



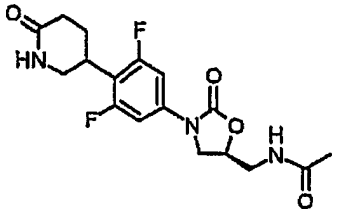
[0064] 2,2-Difluor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid wird wie in Stufe 4 von Beispiel 1 hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch O-(3,3-Diphenylpropyl)difluorethanthioat (Ref. zu Case 00558) ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 11,2, 7,59, 7,48, 7,4, 7,27, 6,49, 5,0, 4,18, 3,9, 3,85, 3,22, 2,26, 2,04, 1,90

Beispiel 5. 2,2-Difluor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid



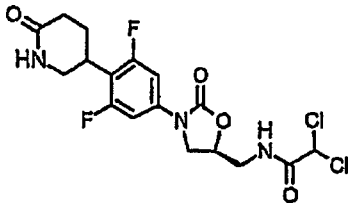
[0065] Zu einer gerührten Lösung des Lactams aus Stufe 3, Beispiel 1 (0,150 g, 0,049 mmol) in MeOH (7 ml) wird Triethylamin (0,10 ml, 0,073 mmol) und anschließend tropfenweise Ethyldifluoracetat (0,59 ml, 0,059 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei RT 16 Stunden lang gerührt. Die Lösung wird bis zur Trockene aufkonzentriert und anschließend auf 100 ml mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die Lösung wird mit Wasser (2 × 5 ml) gewaschen. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird getrocknet ($MgSO_4$). Der Lösung wird Kieselgel zugegeben, und sie wird zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wird auf einer Biotage-12M-Säule mit SIM unter Verwendung von 3% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, wobei 0,131 g (0,34 mmol, 69%) der gewünschten Verbindung erhalten werden. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 11,2, 7,57, 7,48, 7,40, 7,25, 6,24, 4,8, 4,14, 3,77, 3,53, 3,22, 2,34, 2,26, 2,03, 1,89.

Beispiel 6. N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid



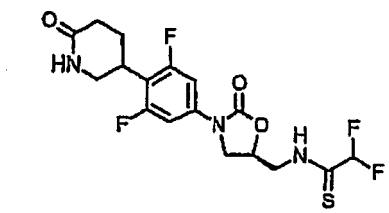
[0066] N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid wird wie in Beispiel 1 hergestellt, wobei N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid durch N-{[(5S)-3-(3,5-Difluor-4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}acetamid ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,25, 7,61, 7,30, 4,73, 4,10, 3,72, 3,49, 3,40, 2,30, 1,90, 1,83.

Beispiel 7. 2,2-Dichlor-N-({(5S)-3-[3,5-difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid



[0067] 2,2-Dichlor-N-({(5S)-3-[3,5-difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid wird wie in Beispiel 6 beschrieben hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch Dichloressigsäureanhydrid ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,97, 7,60, 7,29, 6,48, 4,82, 4,14, 3,73, 3,53, 3,37, 3,19, 23,30, 1,88.

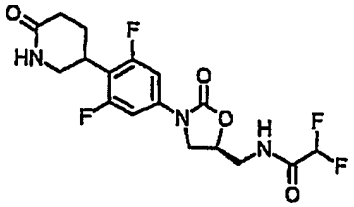
Beispiel 8. N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2,2-difluorethanthioamid



[0068] N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2,2-difluoreth-

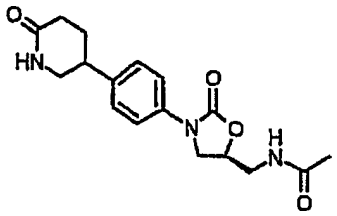
anthioamid wird wie in Beispiel 4 beschrieben hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch das Amin, hergestellt als Zwischenprodukt in Beispiel 6, das O-(3,3-Diphenylpropyl)difluorethanthioat (Ref. zu Case 00558) ersetzt, ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 11,20, 7,60, 6,49, 5,76, 5,04, 4,17, 3,97, 3,84, 3,34, 3,21, 2,30, 1,89.

Beispiel 9. N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2,2-difluoracetamid



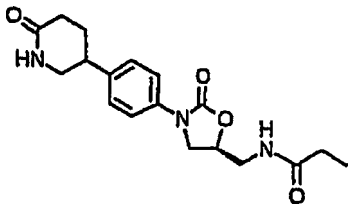
[0069] N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2,2-difluoracetamid wird wie in Beispiel 6 beschrieben hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch Ethyldifluoracetat ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 9,20, 7,60, 7,29, 6,25, 4,82, 4,13, 3,76, 3,52, 3,33, 3,19, 3,09, 2,30, 1,89.

Beispiel 10. N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid



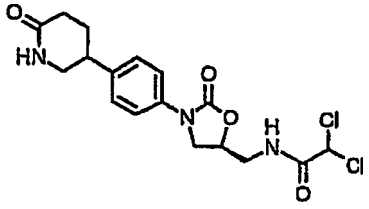
[0070] N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid wird wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt, wobei N-{[(5S)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}acetamid durch tert.-Butyl-[(5S)-3-(4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methylcarbamat ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,24, 7,51, 7,47, 7,33, 4,71, 4,10, 3,72, 3,40, 3,18, 3,14, 2,97, 2,28, 1,94, 1,83.

Beispiel 11. N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid



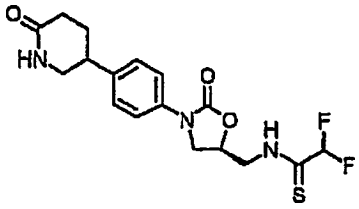
[0071] N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid wird wie in Beispiel 10 beschrieben hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch Propionsäureanhydrid ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,17, 7,57, 7,46, 7,33, 4,71, 4,09, 3,73, 3,41, 3,19, 2,96, 2,25, 2,09, 1,90, 0,94.

Beispiel 12. 2,2-Dichlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid



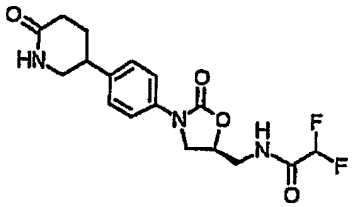
[0072] 2,2-Dichlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid wird wie in Beispiel 10 beschrieben hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch Dichloressigsäureanhydrid ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,98, 7,57, 7,46, 7,32, 6,49, 4,79, 4,13, 3,73, 3,53, 3,02, 2,26, 1,90.

Beispiel 13. 2,2-Difluor-N-({(5S)-2-oxo-3-(4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid



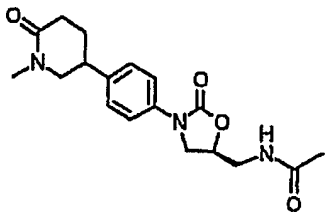
[0073] 2,2-Difluor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid wird wie in Beispiel 10 beschrieben hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch O-(3,3-Diphenylpropyl)difluorethanthioat ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 11,3, 7,58, 7,48, 7,34, 6,50, 5,01, 4,18, 3,97, 3,85, 3,39, 3,23, 3,01, 2,25, 1,90.

Beispiel 14. 2,2-Difluor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid

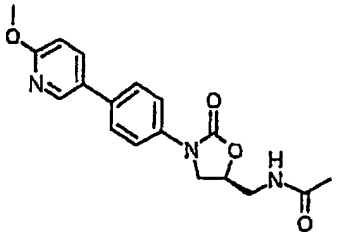


[0074] 2,2-Difluor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid wird wie in Beispiel 10 beschrieben hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch Ethyldifluoracetat ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 11,3, 7,58, 7,47, 7,34, 6,25, 4,78, 4,14, 3,77, 3,52, 3,35, 3,19, 2,96, 2,26, 1,90.

Beispiel 15. ({(5S)-3-[4-(1-Methyl-6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid



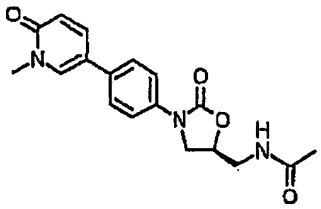
Stufe 1. Herstellung von N-({5S)-3-[4-(6-Methoxypyridin-3-yl)phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid.



[0075] Zu einer gerührten, entgasten Lösung von 5-Brom-2-methoxypyridin (2,0 g, 1,1 mmol), Bis(pinacolato)diboron (3,0 g, 1,2 mmol) und Kaliumacetat (3,2 g, 3,3 mmol) in Dimethylformamid (50 ml) wird ein [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Komplex mit Dichlormethan (1:1) (0,269 g, 0,33 mmol) zugegeben. Die Lösung wird wiederum entgast und 2 Stunden lang bei 85°C gehalten. Die Lösung wird auf RT abgekühlt, und 2M Natriumcarbonat (13 ml, 26 mmol), (S)-N-[[3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid (wie in US-Patent Nr. 5 565 571 beschrieben) (4,0 g, 1,1 mmol) und [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Komplex mit Dichlormethan (1:1) (0,269 g, 0,33 mmol) wird zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden lang bei 85°C gehalten. Anschließend wird das Reaktionsge-

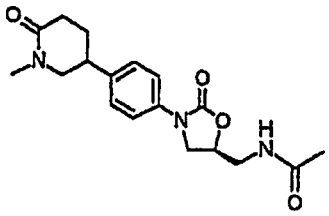
misch auf RT abgekühlt und das Reaktionsgemisch zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2/MeOH aufgenommen, auf Kieselgel absorbiert und auf einer Biotage-40M-Säule (2 Chargen) mit SIM unter Verwendung von 1,5% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, wobei 1,7 g (5,1 mmol, 47%) der gewünschten Methoxypyridinverbindung als blassbrauner Feststoff erhalten werden. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,49, 8,27, 8,01, 7,65, 6,90, 4,74, 4,16, 3,89, 3,78, 3,43, 1,84.

Stufe 2. Herstellung von N-({5S)-3-[4-(1-Methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid.



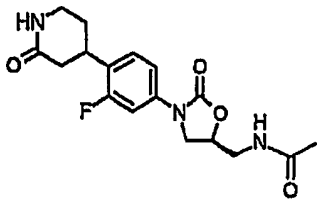
[0076] Zu einem gerührten wasserfreien THF (10 ml)-Gemisch von N-({(5S)-3-[4-(6-Methoxypyridin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid (0,10 g, 0,29 mmol) in einem Bombenrohr wird Kaliumcarbonat (0,04 g, 0,58 mmol) und Methyliodid (0,1 ml, 1,7 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird 16 Stunden lang bei 85°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt und auf 100 ml mit CH_2Cl_2 verdünnt. Das K_2CO_3 wird abfiltriert. Die Lösung wird bis zur Trockene aufkonzentriert, in MeOH (20 ml) aufgelöst und mit gesättigtem $Na_2S_2O_3$ behandelt. Die Lösung wird auf Kieselgel bis zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wird auf SIM aufgetragen und an einer Biotage-12M-Säule mit 2-4% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, wobei die gewünschte Verbindung (0,23 g, 53%) erhalten wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,26, 8,12, 7,82, 7,59, 6,47, 4,73, 4,14, 3,77, 3,50, 3,42, 1,84.

Stufe 3. Herstellung von N-({(5S)-3-[4-Methyl-6-oxopiperidin-3-yl)phenyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid.

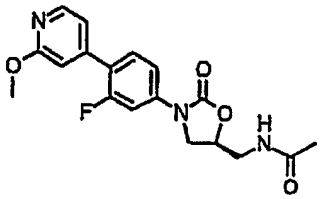


[0077] Zu einem Gemisch aus N-({(5S)-3-[4-(1-Methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid (0,179 g, 0,52 mmol) in 20 ml MeOH werden 0,05 g 10% Palladium auf aktivierter Holzkohle zugegeben. Das Gemisch wird bei 50 psi 16 Stunden lang hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Celite abfiltriert, Kieselgel zugesetzt und das Gemisch bis zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wird auf SIM aufgetragen und an einer Biotage-12S-Säule mit 2% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, wobei die gewünschte Verbindung (0,175 g, 96%) erhalten wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,25, 7,41, 4,70, 4,10, 3,74, 3,39, 3,17, 2,83, 2,32, 2,01, 1,83.

Beispiel 16. N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid

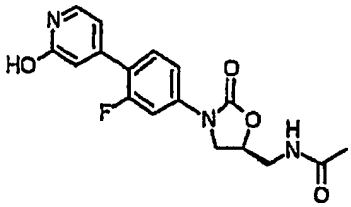


Stufe 1. Herstellung von N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(2-methoxypyridin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid.



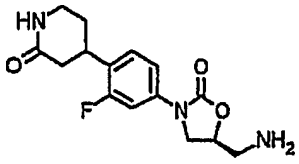
[0078] Zu einer gerührten, entgasten Lösung von N-{[(5S)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}acetamid (2,0 g, 5,3 mmol), Bis(pinacolato)diboron (1,5 g, 5,8 mmol) und Kaliumacetat (1,5 g, 1,6 mmol) in Dimethylformamid (50 ml) wird ein [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Komplex mit Dichlormethan (1:1) (0,130 g, 0,16 mmol) zugegeben. Die Lösung wird wiederum entgast und 2 Stunden lang bei 85°C gehalten. Die Lösung wird auf RT abgekühlt, und 2M Natriumcarbonat (13 ml, 26 mmol), 4-Iod-2-methoxypyridin (J. Het Chem. 1985, 22, 145, und Org. Prep and Proceed Int. 1994, 26, 696), (1,2 g, 5,3 mmol) und [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Komplex mit Dichlormethan (1:1) (0,130 g, 0,16 mmol) wird zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden lang bei 85°C gehalten. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt und das Reaktionsgemisch zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2/MeOH aufgenommen, auf Kieselgel absorbiert und auf einer Biotage-40M-Säule (2 Chargen) mit SIM unter Verwendung von 1,5% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, wobei 0,8 g (2,2 mmol, 42%) der gewünschten Methoxypyridinverbindung als blassbrauner Feststoff erhalten werden. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,25, 7,69, 7,62, 7,45, 7,18, 6,98, 4,77, 4,17, 3,89, 3,79, 3,43, 1,84.

Stufe 2. Herstellung von (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluor-4-(2-hydroxypyridin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on.



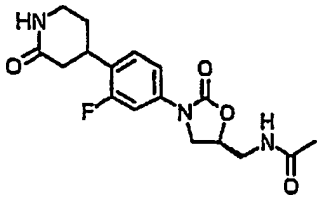
[0079] Zu einem gerührten Gemisch des Produkts von Stufe 2 (0,2 g, 0,5 mmol) in Dioxan (3 ml) wird konzentrierte Salzsäure (0,5 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und in 100 m1 MeOH bei 0°C, gesättigt mit NH_3 (100 ml), gegossen. Kieselgel wird zugesetzt und die Lösung bis zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wird auf einer Biotage-40S-Säule mit SIM unter Verwendung von 5%-8% MeOH/NH_3 in CH_2Cl_2 gereinigt, wobei 0,12 g (1,0 mmol, 84%) der gewünschten Hydroxypyridinverbindung erhalten werden. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 10,15, 8,25, 8,21, 8,15, 7,63, 7,59, 7,43, 7,32, 4,76, 4,17, 3,78, 3,43, 1,84.

Stufe 3. Herstellung von 4-{4-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenyl}piperidin-2-on.



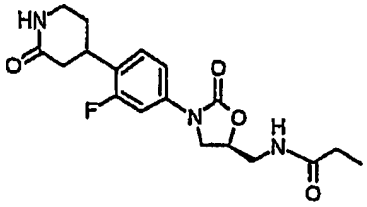
[0080] Das Hydroxypyridin aus Stufe 3 (0,650 g, 2,0 mmol) wird in eine 250 ml-Parr-Flasche gegeben und in Trifluoressigsäure (20 ml) aufgelöst. Diesem Gemisch werden 10% Palladium auf Aktivkohle (0,600 g) zugegeben. Das Gemisch wird bei 50 psi H_2 und 50°C über einen Zeitraum von 4 Stunden hydriert. Das Gemisch wird bis zur Trockene aufkonzentriert, und 50 ml MeOH, gesättigt mit NH_3, werden zugesetzt. Kieselgel wird zugegeben und das Gemisch zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wird auf einer Biotage-40S-Säule mit SIM unter Verwendung von 5%-6% MeOH/NH_4 in CH_2Cl_2 gereinigt, wobei 0,469 g (1,5 mmol, 72%) des gewünschten Lactams erhalten werden. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,25, 7,61, 7,48, 7,37, 7,28, 4,75, 4,11, 3,73, 3,28, 1,88.

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



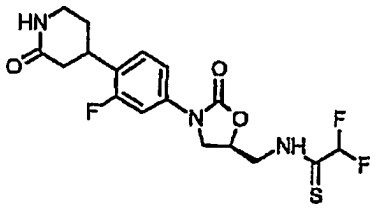
[0081] Zu einem gerührten Gemisch des Lactams aus Stufe 4 (0,1 g, 0,35 mmol) bei 0°C in CH_2Cl_2 (10 ml) wird Triethylamin (0,073 ml, 0,053 mmol) zugesetzt und anschließend Essigsäureanhydrid (0,039 ml, 0,042 mmol). Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden lang gerührt, bis das Bad nicht mehr kühlt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf 50 ml mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit Wasser (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$), Kieselgel zugesetzt und das Gemisch zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wird auf einer Biotage-12M-Säule mit SIM unter Verwendung von 2%-3% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, wobei 0,080 g (0,23 mmol, 67%) des gewünschten Acetamids erhalten werden. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,25, 7,61, 7,48, 7,37, 7,28, 4,75, 4,11, 3,73, 3,28, 1,88, 1,83.

Beispiel 17. N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid



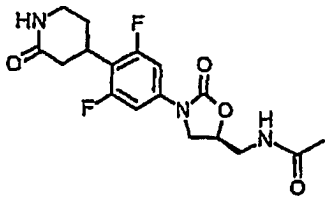
[0082] N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid wird wie in Stufe 4 von Beispiel 16 beschrieben hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch Propionsäureanhydrid ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,16, 7,60, 7,47, 7,36, 7,29, 4,11, 3,74, 3,74, 3,42, 3,28, 2,32, 2,08, 1,87, 0,95.

Beispiel 18. 2,2-Difluor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid



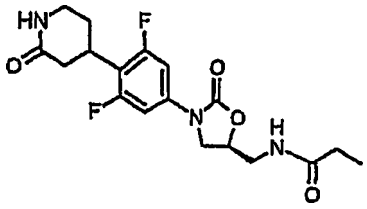
[0083] 2,2-Difluor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid wird wie in Stufe 4 von Beispiel 16 hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch O-(3,3-Diphenylpropyl)difluorethanthioat (Ref. zu Case 00558) ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 11,12, 7,57, 7,48, 7,30, 6,50, 5,02, 4,18, 3,97, 3,87, 3,20, 3,02, 2,31, 2,28, 1,87.

Beispiel 19. N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid



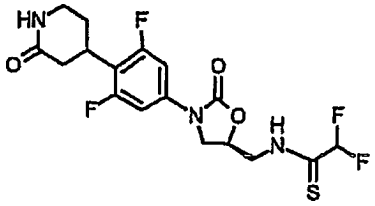
[0084] N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid wird wie in Beispiel 16 beschrieben hergestellt, wobei 1-N-{[(5S)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}acetamid durch N-{[(5S)-3-(3,5-Difluor-4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}acetamid ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 7,13, 6,09, 5,8, 4,79, 4,01, 3,74, 3,68, 3,44, 2,75, 2,62, 2,31, 2,02, 1,94.

Beispiel 20. N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid



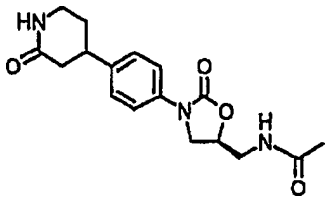
[0085] N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid wird wie in Beispiel 19 beschrieben hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch Propionsäureanhydrid ersetzt wird.

Beispiel 21. N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2,2-difluorethanthioamid



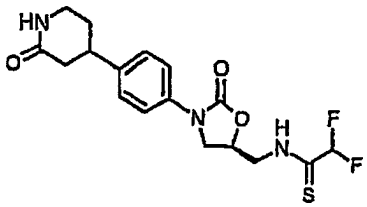
[0086] N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2,2-difluorethanthioamid wird wie in Beispiel 19 hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch O-(3,3-Diphenylpropyl)difluorethanthioat (Ref. zu Case 00558) ersetzt wird.

Beispiel 22. N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid



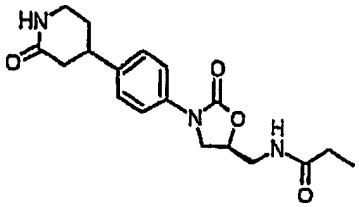
[0087] N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid wird wie in Beispiel 16 beschrieben hergestellt, wobei N-{[(5S)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}acetamid durch tert.-Butyl-[(5S)-3-(4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methylcarbamat ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,25, 7,55, 7,47, 7,30, 4,70, 4,10, 3,73, 3,40, 3,17, 3,02, 2,31, 1,87, 1,83.

Beispiel 23. 2,2-Difluor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid



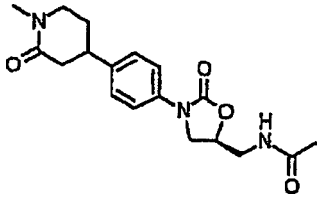
[0088] 2,2-Difluor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid wird wie in Stufe 22 beschrieben hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch O-(3,3-Diphenylpropyl)difluorethanthioat (Ref. zu Case 00558) ersetzt wird. 3,22, 2,38, 1,89,
^{1}H-NMR (DMSO) δ: 11,12, 7,31, 7,28, 6,50, 5,04, 4,18, 3,96, 3,84, 3,56, 3,30

Beispiel 24. N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid

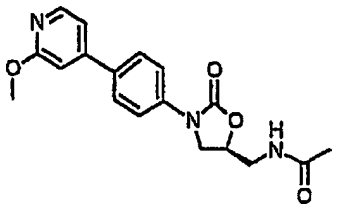


[0089] N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid wird wie in Beispiel 22 beschrieben hergestellt, wobei Essigsäureanhydrid durch Propionsäureanhydrid ersetzt wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,16, 7,64, 7,31, 7,27, 4,74, 4,10, 3,72, 3,41, 3,22, 2,38, 2,10, 1,89, 0,95.

Beispiel 25. N-({(5S)-3-[4-(1-Methyl-2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid

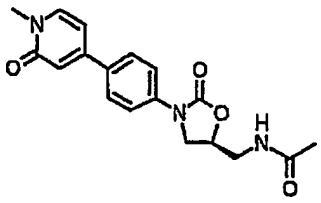


Stufe 1. Herstellung von N-({(5S)-3-[4-(2-Methoxypyridin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid



[0090] Zu einer gerührten, entgasten Lösung von N-{[(5S)-3-(4-Iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}acetamid (2,0 g, 8,5 mmol), Bis(pinacolato)diboron (2,4 g, 9,4 mmol) und Kaliumacetat (2,4 g, 25 mmol) in Dimethylformamid (50 ml) wird ein [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Komplex mit Dichlormethan (1:1) (0,204 g, 0,25 mmol) zugegeben. Die Lösung wird wiederum entgast und 2 Stunden lang bei 85°C gehalten. Die Lösung wird auf RT abgekühlt, und 2M Natriumcarbonat (21 ml, 43 mmol), 4-Iod-2-methoxypyridin (J. Het Chem. 1985, 22,145, und Org. Prep and Proceed Int. 1994, 26, 696), (2,0 g, 8,5 mmol) und [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Komplex mit Dichlormethan (1:1) (0,204 g, 0,25 mmol) wird zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden lang bei 85°C gehalten. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt und das Reaktionsgemisch zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2/MeOH aufgenommen, auf Kieselgel absorbiert und auf einer Biotage-40M-Säule (2 Chargen) mit SIM unter Verwendung von 1,5% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, wobei 1,4 g (2,2 mmol, 50%) der gewünschten Methoxypyridinverbindung als blassbrauner Feststoff erhalten werden. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,27, 7,85, 7,66, 7,32, 7,12, 4,75, 4,17, 3,80, 3,43, 1,83.

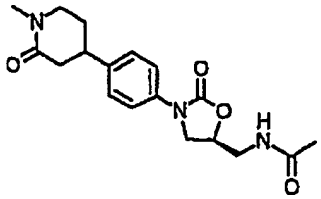
Stufe 2. Herstellung von N-({(5S)-3-[4-(1-Methyl-2-oxo-1 2-dihydropyridin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid.



[0091] Zu einem gerührten wasserfreien THF (10 ml)-Gemisch von N-({(5S)-3-[4-(2-Methoxypyridin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid (0,667 g, 1,95 mmol) in einem Rohr wird Kaliumcarbonat

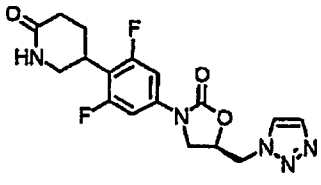
(0,807 g, 6,0 mmol) und Methyliodid (1 ml, 17 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird 16 Stunden lang bei 85°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt und auf 300 ml mit CH_2Cl_2 verdünnt. Das K_2CO_3 wird abfiltriert. Die Lösung wird bis zur Trockene aufkonzentriert, in MeOH (20 ml) aufgelöst und mit gesättigtem $Na_2S_2O_3$ behandelt. Die Lösung wird auf Kieselgel bis zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wird auf SIM aufgetragen und an einer Biotage-12M-Säule mit 2-4% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, wobei die gewünschte Verbindung (0,460 g, 69%) erhalten wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,26, 7,77, 7,64, 6,68, 6,60, 4,74, 4,17, 3,78, 3,43, 1,83.

Stufe 3. Herstellung von N-({5S)-3-[4-(1-Methyl-2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid.

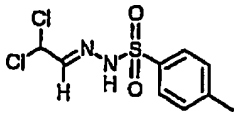


[0092] Zu einem Gemisch aus N-({(5S)-3-[4-(1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid (0,170 g, 0,49 mmol) in 20 ml MeOH werden 0,05 g 10% Palladium auf aktivierter Holzkohle zugegeben. Das Gemisch wird bei 50 psi 16 Stunden lang hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Celite abfiltriert, Kieselgel zugesetzt und das Gemisch bis zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wird auf SIM aufgetragen und an einer Biotage-12S-Säule mit 2% MeOH in CH_2Cl_2 gereinigt, wobei die gewünschte Verbindung (0,165 g, 96%) erhalten wird. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,25, 7,48, 7,28, 4,70, 4,10, 3,72, 3,40, 3,29, 3,05, 2,84, 2,39, 1,93, 1,83.

Beispiel 26. 5-{2,6-Difluor-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}piperidin-2-on

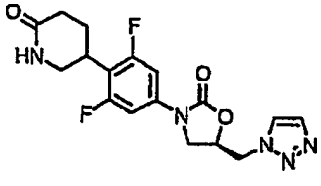


Stufe 1. Herstellung von N'-[(1E)-2,2-Dichlorethyliden]-4-methylbenzolsulfonhydrazid



[0093] 50 ml Propionsäure wird mit p-Toluolsulfonhydrazid (5,0 g, 27 mmol) versetzt. Das Gemisch wird auf 0°C abgekühlt. Dichloracetaldehyd (3,0 g, 27 mmol) wird portionsweise über einen Zeitraum von 1 Minute zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 Stunden lang bei 0°C gerührt. Das Gemisch wird abfiltriert und extensiv mit Toluol gewaschen. Der gewaschene Rückstand wird bei Raumtemperatur unter Hausvakuum getrocknet, wobei 3,7 g (50%) erhalten werden. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,19, 7,82, 7,36, 7,21, 6,12, 2,46.

Stufe 2. Herstellung von 5-{2,6-Difluor-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl-methyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}piperidin-2-on



[0094] 5-{4-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2,6-difluorphenyl}piperidin-2-on (0,1 g, 0,31

mmol) (hergestellt auf dem in Beispiel 1 beschriebenen Weg als Ersatz für N-{[(5S)-3-(3,5-Difluor-4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}acetamid) wird in MeOH (2 ml) aufgelöst. Das Gemisch wird mit Et_3N (0,125 ml, 0,9 mmol) und N'-[(1E)-2,2-Dichlorethyliden]-4-methylbenzolsulfonhydrazid (0,17 g, 6 mmol) (hergestellt in Beispiel 26, Stufe 1) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden lang bei 0°C bis RT gerührt. Das Gemisch wurde bis zur Trockene aufkonzentriert, in CH_2Cl_2 wieder aufgenommen (125 ml) und mit H_2O extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$), auf SIM aufgebracht und auf einer Biotage-12M-Säule gereinigt, wobei 0,33 g (30%) erhalten wurden. ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 8,17, 7,77, 7,61, 7,25, 5,16, 4,83, 4,21, 3,87, 3,28, 3,18, 2,29, 1,86.

Beispiel 27:

MIC-Testmethode

[0095] Die in vitro-MICs der Testverbindungen wurden durch eine Standard-Agar-Verdünnungsmethode bestimmt. Eine Arzneimittel-Stammlösung jedes Analogen wurde in dem bevorzugten Lösungsmittel – gewöhnlich DMSO:H_2O (1:3) – hergestellt. Serielle 2-fache Verdünnungen jeder Probe wurden unter Verwendung von 1,0 ml Aliquoten sterilen destillierten Wassers hergestellt. Zu jedem 1,0 ml Aliquot Arzneimittel wurden 9 ml geschmolzenes Müller-Hinton-Agarmedium zugegeben. Der Arzneimittel-beimpfte Agar-Nährboden wurde gemischt, in 15 × 100 ml-Petrischalen gegossen und vor der Inokulation verfestigen und trocknen gelassen.

[0096] Ampullen von jedem der Testorganismen werden gefroren in der Dampfphase eines Flüssigstickstoffkühlers gelagert. Die Testkulturen wurden über Nacht bei 35°C auf dem für den Organismus geeigneten Medium gezüchtet. Die Kolonien werden mit einem sterilen Tupfer geerntet, und Zellsuspensionen werden in einer Trypticase-Soja-Nährlösung (TSB) bis zu einer Trübung von 0,5 gemäß dem McFarland-Standard hergestellt. Eine 1:20-Verdünnung jeder Suspension wurde in TSB hergestellt. Die Plättchen, die den mit Arzneimittel beimpften Agar-Nährboden enthalten, werden mit 0,001 ml-Tropfen der Zellsuspension unter Verwendung eines Steers-Replikators inokuliert, was etwa 10^4 bis 10^5 Zellen pro Auftragungspunkt liefert. Die Plättchen werden über Nacht bei 35°C inkubiert.

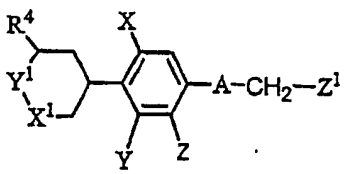
[0097] Im Anschluss an die Inkubation wurde die minimale inhibitorische Konzentration (MIC µg/ml), die niedrigste Konzentration an Arzneimittel, die sichtbar das Wachstum des Organismus hemmt, abgelesen und aufgezeichnet. Die Daten sind in Tabelle I gezeigt.

Tabelle 1:

Beispiel Nr.	Saur 9213 MIC: µg /ml
1	4
2	4
3	4
4	1
5	4
6	4
7	2
8	1
9	4
10	8
11	8
12	4
13	2
14	4
15	8
16	2
17	4
18	1
19	4
20	8
21	2
22	4
23	1
24	8
25	4
26	2

Patentansprüche

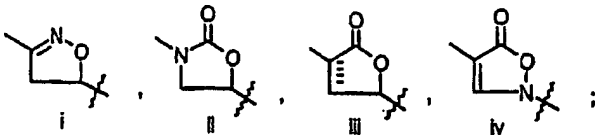
1. Verbindung der Formel I



I

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, worin:

A die Struktur i, ii, iii oder iv hat



X^1 und Y^1 zusammen die Gruppe -C(=O)N(R^5) bilden, worin X^1 entweder C(=O) (und Y^1 NR^5 ist) ist oder X^1 NR^5 ist (und Y^1 C(=O) ist)

Z^1

(a) NHC(=O)R^1,
(b) NHC(=S)R^1,
(c) NH-Het^1,
(d) O-Het^1,
(e) S-Het^1 oder
(f) Het^2 ist;

R^1

(a) NH_2,
(b) NHC_{1-4}-Alkyl,
(c) C_{1-4}-Alkyl,
(d) C_{2-4}-Alkenyl,
(e) -$CH_2C(=O)C_{1-4}$-Alkyl,
(f) OC_{1-4}-Alkyl;
(g) SC_{1-4}-Alkyl oder
(h) C_{3-6}-Cycloalkyl ist;

X, Y und Z jeweils unabhängig ausgewählt sind aus

(e) H,
(f) Cl,
(g) F oder
(h) CH_3

R^4

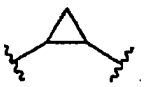
(a) H,
(b) C_{1-4}-Alkyl
(c) OC_{1-9}-Alkyl
(d) SC_{1-4}-Alkyl oder
(e) NHC_{1-9}-Alkyl ist;

R^5

(a) H,
(b) C_{1-4}-Alkyl oder
(c) -$(CH_2)_n$-W_1-$(CH_2)_n$-Z^3 ist;

W_1

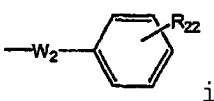
(a) -CH_2-,
(b) -CH=CH-,
(c) -C=C- oder
(d)



ist;

Z^3

(a)



ist;

W_2(a) -O-,
(b) -N(R_{25})- oder
(c) -C(=O)-N (R_{25})-, worin entweder das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom des Amids an ein Kohlenstoffatom des Phenylrings von Z^3 gebunden sein kann;

R_{22} $(CH_2)_tNR_{23}R_{24}$, H, Halogen, C_{1-4}-Alkyl, -CN, -OH, -O-C_{1-4}-Alkyl, -$S(O)_nC_{1-4}$-Alkyl und -$C(=O)NH_2$ ist;$_2$
R_{23} H oder C_{1-4}-Alkyl ist;
R_{24} H, C_{1-4}-Alkyl, -$S(O)_2$-C_{1-4}-Alkyl, -C(=O)-C_{1-4}-Alkyl, -C(=NH)-NH_2, -C(=O)-$C(HR_{26})$-$NR_{27}R_{28}$ ist;
R_{25} H oder C_{1-4}-Alkyl ist;
R_{26} H, C_{1-4}-Alkyl gegebenenfalls substituiert durch -OH, -NH_2, -NH-C(=NH)-NH_2, -SH, -SCH_3, -COOH, -$C(O)NH_2$ und Phenyl gegebenenfalls substituiert mit -OH, Imidazol, Indol, ist, oder R_{26} und R_{27} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das R_{26} gebunden ist und dem Stickstoffatom, an das R_{27} gebunden ist, einen Heterocycloalkylrest bilden;
R_{27} H oder C_{1-4}-Alkyl ist;
R_{28} H, C_{1-4}-Alkyl, -$S(O)_2$-C_{1-4}-Alkyl, -C(=O)-C_{1-4}-Alkyl, -C(=NH)-NH_2, -C(=O)-$C(HR_{26})$-$NR_{27}R_{27}$ ist;
t 0, 1 ist;
u 0, 1, 2 ist;
n 1 oder 2 ist;
Het^1 ein C-verknüpfter fünf- (5) oder sechs- (6) gliedriger heterocyclischer Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ist; wobei Het^1 gegebenenfalls an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch 1-2 Substituenten, ausgewählt aus C_{1-4}-Alkyl, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, C_{1-4}-Alkyloxy, Halogen, -CN, =O, =S, substituiert ist und gegebenenfalls mit C_{1-4}-Alkyl substituiert ist;
Het^2 ein N-verknüpfter fünf- (5) oder sechs- (6) gliedriger heterocyclischer Ring ist mit mindestens einem Stickstoffatom und gegebenenfalls mit einem Sauerstoff- oder Schwefelatom; wobei Het^2 gegebenenfalls an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch 1-2 Substituenten, ausgewählt aus C_{1-4}-Alkyl, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, C_{1-4}-Alkyloxy, Halogen, -CN, =O, =S substituiert ist und gegebenenfalls mit C_{1-4}-Alkyl substituiert ist;
Heterocycloalkyl ein vier- (5) oder sieben- (7) gliedriger gesättigter heterocyclischer Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ist; wobei Heterocycloalkyl gegebenenfalls an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch 1-2 Substituenten, ausgewählt aus C_{1-4}-Alkyl, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, C_{1-4}-Alkyloxy, Halogen, -CN, =O, =S substituiert ist und gegebenenfalls mit C_{1-4}-Alkyl substituiert ist;
Alkyl, Alkenyl oder Cycloalkyl, wenn vorhanden, gegebenenfalls mit 1-3 Halogen, -OH, -OC_{1-4}-Alkyl-Gruppen substituiert ist und
Aryl sich auf Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bezieht, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, C_{1-4}-Alkyl, OH, OC_{1-4}-Alkyl, -CH_2NH_2, -$CH_2NH(C_{1-4}$-Alkyl) und $S(O)_uC_{1-4}$-Alkyl.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin A die Formel ii hat.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin X F ist.

4. Verbindung nach Anspruch 3, worin Y F ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1, worin Z^1 -NH-C(O)R_1 ist.

6. Verbindung nach Anspruch 5, worin R_1 ausgewählt ist aus gegebenenfalls mit 1-3 Halogenatomen substituiertem C_{1-4}-Alkyl.

7. Verbindung nach Anspruch 6, worin R_1 C_{1-4}-Alkyl, substituiert mit 1-2 Halogenatomen, ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, worin Z^1 -NH-C(S)R_1 ist.

9. Verbindung nach Anspruch 8, worin R_1 ausgewählt ist aus gegebenenfalls mit 1-3 Halogenatomen substituiertem C_{1-4}-Alkyl.

10. Verbindung nach Anspruch 9, worin R_1 mit 1-2 Halogenatomen substituiertes C_{1-4}-Alkyl ist.

11. Verbindung nach Anspruch 1, worin Y^1 -C(=O)- und X^1 -N(R_5)- ist.

12. Verbindung nach Anspruch 1, worin X^1 -C(=O)= und Y^1 -N(R_5)- ist.

13. Verbindung ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus
N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid;
2,2-Dichlor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid;

2,2-Difluor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
2,2-Dichlor-N-({(5S)-3-[3,5-difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2,2-difluorethanthioamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2,2-difluoracetamid;
N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid;
2,2-Dichlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazalidin-5-yl}methyl)ethanthioamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid;
({(5S)-3-[4-(1-Methyl-6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2,2-difluorethanthioamid;
N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid;
N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid und
N-({(5S)-3-[4-(1-Methyl-2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid.

14. Verbindung ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus
N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid;
({(5S)-3-[4-(1-Methyl-6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3-Fluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid;
N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)propanamid und
N-({(5S)-3-[4-(1-Methyl-2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid.

15. Verbindung ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus
2,2-Dichlor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
2,2-Dichlor-N-({(5S)-3-[3,5-difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2,2-difluorethanthioamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2,2-difluoracetamid;
2,2-Dichlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(6-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid;
2,2-Difluor-N-({(5S)-3-[3-fluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid;
N-({(5S)-3-[3,5-Difluor-4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2,2-difluorethanthioamid und
2,2-Difluor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxopiperidin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)ethanthioamid.

16. Die Verbindung 5-{2,6-Difluor-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}piperidin-2-on.

17. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von mikrobiellen Infektionen in Säugetieren.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen