



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 311520

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 413/10, A 61 K 31/42

Patentstyret

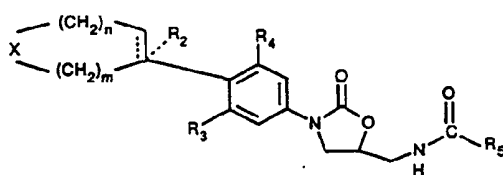
(21) Søknadsnr	19980855	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.08.13, PCT/US96/12766
(22) Inng. dag	1998.02.27	(85) Videreføringsdag	1998.02.27
(24) Løpedag	1996.08.13	(30) Prioritet	1995.09.01, US, 3149
(41) Alm. tilgj.	1998.04.30		
(45) Meddelt dato	2001.12.03		

(71) Patenthaver	Pharmacia & Upjohn Co, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001, US
(72) Oppfinner	Douglas K. Hutchinson, Kalamazoo, MI, US Michael D. Ennis, Portage, MI, US Robert L. Hoffman, Kalamazoo, MI, US Richard C. Thomas, Kalamazoo, MI, US Toni-Jo Poel, Wayland, MI, US Michael Robert Barbachyn, Kalamazoo, MI, US Steven J. Brickner, Ledyard, CT, US David J. Anderson, Kalamazoo, MI, US
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse Fenyloksazolidinoner med en C-C-binding til 4-8-leddede heterosykliske ringer, og anvendelse av disse for fremstilling av et medikament

(56) Anførte publikasjoner WO 93/09103

(57) Sammendrag Forbindelse av formel (I):



(I)

eller farmasøytisk akseptable salter derav, hvori X er NR_1 , $S(O)_2$ eller O; R_1 er H, C_{1-6} -alkyl eventuelt substituert med én eller flere av OH, CN eller halogen, eller R_1 er $-(CH_2)_h$ -aryl, $-COR_{1-1}$, $-COOR_{1-2}$, $-CO-(CH_2)_h-COR_{1-1}$, C_{1-6} -alkylsulfonyl, $-SO_2-(CH_2)_h$ -aryl eller $-(CO)_i$ -Het; R_2 er H, C_{1-6} -alkyl, $-(CH_2)_h$ -aryl eller halogen; R_3 og R_4 er like eller forskjellige og er H eller halogen; R_5 er H, C_{1-12} -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogen, C_{3-12} -sykloalkyl, C_{1-6} -alkóksy. Forbindelsene er anvendbare antimikrobielle midler.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår nye og anvendbare N-fenyloksazolidinonforbindelser, og nærmere bestemt N-fenyl-oksazolidinonforbindelser hvori fenyloksazolidinongruppen er kjedet til et utall av mettede, eller delvis mettede, 4-8-leddede heterosykluser inneholdende oksygen, nitrogen og svovel via en karbon-karbonbinding.

Forbindelsene er anvendbare antimikrobielle midler som er effektive overfor et utall humane og veterinærpatogener, innbefattende grampositive, aerobe bakterier slik som flerresistente stafylokokker og streptokokker, så vel som anaerobe organismer slik som bakteroider og clostridia-arter, og syrefaste organismer slik som *Mycobacterium tuberculosis* og *Mycobacterium avium*. Forbindelsene er særlig anvendbare fordi de er effektive overfor de sistnevnte organismer som er kjent for å være ansvarlige for infeksjon i personer med AIDS.

Informasjonsbeskrivelse

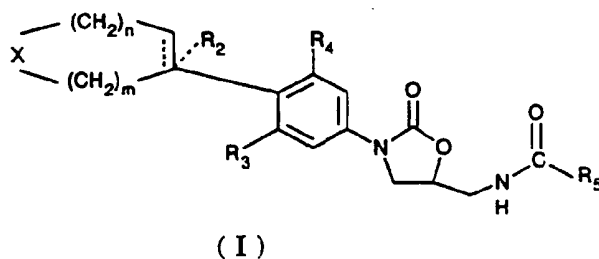
En serie av Delalande patentsøknader (Derwent Abstracts 61219Y/35, 67436R-B, 84475A/47) beskriver en mettet nitrogenheterosyklus kjedet via nitrogenatomet til en fenyloksazolidinongruppe.

Fransk patentskrift (FR2500450 A1 820827) beskriver sykleheksenon bundet ved 3-stillingen til et fenyloksazolidinon.

Andre referanser beskriver fullt ut aromatiske heterosykluser bundet til et fenyloksazolidinon, innbefattende europeisk patentpublikasjon 0352 781 A2, US patentskrift 5 130 316, US patentskrift 5 254 577, US patentskrift 4 948 801 og WO 9309103-A1, men i foreliggende oppfinnelse er heterosyklusen mettet eller delvis mettet.

Sammendrag av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye forbindelser som er kjennetegnet ved formel I:



10

eller farmasøytisk akseptable salter derav, hvori:

- X er
- a) NR₁,
- b) S(O)_g eller
- 15 c) O;
- R₁ er
- b) C₁₋₆-alkyl, eventuelt substituert med én eller flere av OH, CN eller halogen,
- c) -(CH₂)_h-fenyl,
- 20 d) -COR₁₋₁,
- e) -COOR₁₋₂,
- f) -CO-(CH₂)_h-COR₁₋₁,
- g) -SO₂-C₁₋₆-alkyl eller
- i) -(CO)_i-Het;
- 25 R₁₋₁ er
- a) H,
- b) C₁₋₆-alkyl, eventuelt substituert med én eller flere OH, CN eller halogen,
- c) -(CH₂)_h-fenyl eller
- 30 d) -(CH₂)_h-OR₁₋₃;
- R₁₋₂ er
- b) -(CH₂)_h-fenyl,
- R₁₋₃ er
- a) H,
- 35 b) C₁₋₆-alkyl,
- c) -(CH₂)_h-fenyl eller
- d) -CO(C₁₋₆-alkyl);
- R₂ er

- a) H,
- b) C₁₋₆-alkyl eller
- d) halogen;

R₃ og R₄ er like eller forskjellige og er

- a) H eller
- b) halogen;

R₅ er

- b) C₁₋₁₂-alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogen;

- g er 0, 1 eller 2;
- h er 1, 2, 3 eller 4;
- i er 0 eller 1;
- m er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5;
- n er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5;

forutsatt at m og n tatt sammen er 1, 2, 3, 4 eller 5, og

Het er valgt fra 3-isoksazolyl, 4-isoksazolyl, 5-isoksazolyl, 2-tiazolyl, 4-tiazolyl, 5-tiazolyl, 2-indolyl, 3-indolyl, 3-indazolyl, 1,2,4-tiadiazol-3-yl, 1,2,4-tiadiazol-5-yl, 3-okso-1,2,4-tiadiazol-5-yl, 1,3,4-tiadiazol-5-yl, 2-okso-1,3,4-tiadiazol-5-yl, 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl, alle eventuelt substituert med NO₂ eller C₁-C₆-alkyl.

En metode for behandling av mikrobielle infeksjoner i pasienter omfatter administrering til en pasient med behov for

det av en effektiv mengde av en forbindelse av formel (I).

Forbindelsen kan administreres oralt, parenteralt eller topisk i et farmasøytisk preparat. Fortrinnsvis administreres forbindelsen i en mengde på fra ca. 0,1 til ca. 100 mg/kg kroppsvekt/dag.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

For oppfinnelsens formål angir uttrykket "C₁₋₆-alkyl", og uttrykket "C₁₋₁₂-alkyl" enhver rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe som har 1 til 6 eller 1 til 12 karbonatomer, slik som f.eks. metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, n-heksyl, isoheksyl, n-heptyl, n-oktyl og lignende.

Uttrykket "halo" angir fluor, klor, brom eller jod.

Uttrykket "farmasøytisk akseptable salter" angir salter som er anvendbare for administrering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen og innbefatter hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, sulfat, fosfat, acetat, propionat, laktat, mesylat, 5 maleat, malat, succinat, tartrat, sitrat, 2-hydroksyetylsulfonat, fumarat og lignende. Disse salter kan være i hydratisert form.

I den strukturelle representasjon av formel (I) betyr den stiplede linje i den heterosykliske ring at denne binding 10 kan være enten en enkeltbinding eller dobbeltbinding. I det tilfelle hvor den stiplede linje er en dobbeltbinding, vil R_2 -gruppen ikke være til stede.

R_1 -substituenten på nitrogenatomet kan innføres ved syntesemetoder kjent innen faget fra kommersielt tilgjengelige 15 reagenser.

Den foretrukne R_1 -substituent er valgt fra fluoretyl, cyanmetyl, metylsulfonfyl, formyl, hydroksyacetyl, acetyl, metoksyacetyl, benzyloksyacetyl, acetoksyacetyl, dikloracetyl, metoksykarbonyl, tert.-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, 3- 20 hydroksypropionyl, 3-metoksypropionyl, 4-okso-pentanoyl, 2-indolkarbonyl, 5-isoksazolkarbonyl, 5-nitro-2-tiazoyl, 4-okso-2-tiazolinyl og 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl. Den mest foretrukne R_1 -substituent er formyl, metoksykarbonyl eller hydroksyacetyl.

Hvor heterosykliske ringer er de mettede derivater, er 25 den foretrukne R_2 -substituent hydrogen, fluor eller metyl.

De foretrukne R_3 - og R_4 -substituenter er uavhengig hydrogen eller fluor.

Den foretrukne R_5 -substituent er metyl.

De mest foretrukne forbindelser i denne serie frem- 30 stilles som de optisk rene enantiomerer med (S)-konfigurasjon i henhold til Cahn-Ingold-Prelog-nomenklaturen ved C5 av oksazolidinonringen. Optisk rent materiale kan fremstilles ved et utall av asymmetriske synteser. Eksempelvis vil behandling av intermediær forbindelse 12 i reaksjonsskjema B med en egnet 35 base, etterfulgt av tilsetning av (R)-glysidylbutyrat, gi det tilsvarende oksazolidinon i optisk ren form med den krevde (S)-konfigurasjon ved 5-stillingen av oksazolidinonringen. Selv om (S)-enantiomeren av denne serie av forbindelser er foretrukket

da den er farmakologisk aktiv som et antibakterielt middel, er den racemiske modifikasjon også anvendbar på samme måte som den rene (S)-enantiomer, idet forskjellen er at dobbelt så mye racemisk materiale er nødvendig for å fremkalle den samme
5 antibakterielle effekt.

De mest foretrukne forbindelser er

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karbobenzyloksy)-(3-metyl)-3-azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;
10

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karboksymetyl)-3-(3-metyl)-azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(metoksyacetyl)-3-(3-metyl)-azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-3-(3-metyl)azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;
15

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(dikloracetyl)-3-(3-metyl)-azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(3-metoksypropionyl)-3-(3-metyl)azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;
20

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(3-hydroksypropionyl)-3-(3-metyl)azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(4-oksopentanoyl)-3-(3-metyl)azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-acetyl-3-(3-metyl)azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;
25

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(2-fluoretyl)-3-(3-metyl)-azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(cyanmetyl)-3-(3-metyl)azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;
30

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(5-nitro-2-tiazolyl)-3-(3-metyl)azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(metansulfonyl)-3-(3-metyl)-azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(benzyloksyacetyl)-3-(3-metyl)azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;
35

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(hydroksyacetyl)-3-(3-metyl)-azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;

- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karbobenzyloksy)-3-azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- 5 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karboksymetyl)-3-azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-3-azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(hydroksyacetyl)-3-pyrrolidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- 10 (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-3-pyrrolidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (5S)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-pyrrolidinkarboksylsyremetylester;
- 15 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[3-fluor-4-(dihydrotien-3-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-(2,5-dihydro-1-oksido-3-tienyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- 20 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(4,5-dihydro-1-oksido-3-tienyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-(2,5-dihydro-1,1-dioksido-3-tienyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- 25 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(4,5-dihydro-1,1-dioksido-3-tienyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinkarboksylsyrefenylmetylester;
- 30 (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloksy)acetyl]-4-piperidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-4-piperidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- 35 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloksy)acetyl]-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (hydroksyacetyl) -4-piperidinyll] -3-fluorfenyll] -2-okso-5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- [1- [(benzyloksy) acetyl] -4-piperidinyll] -3,5-difluorfenyll] -2-okso-5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

5 (S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (hydroksyacetyl) -4-piperidinyll] -3,5-difluorfenyll] -2-okso-5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (indol-2-karbonyl) -4-piperidinyll] -3-fluorfenyll] -2-okso-5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

10 (S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (isoksazol-5-karbonyl) -4-piperidinyll] -3-fluorfenyll] -2-okso-5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (metylsulfonyl) -4-piperidinyll] -3-fluorfenyll] -2-okso-5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

(S) - (-) -4- [4- [5- [(acetylamino) metyll] -2-okso-3-oksazolidinyll] -2-fluorfenyll] -1-piperidinkarboksylsyremetyylester;

15 (S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (cyanmetyl) -4-piperidinyll] -3-fluorfenyll] -2-okso-5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (2-fluoretyl) -4-piperidinyll] -3-fluorfenyll] -2-okso-5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

20 (S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (formyl) -4-piperidinyll] -3-fluorfenyll] -2-okso-5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

(S) - (-) -4- [4- [5- [(2,2-dikloracetyl) amino] metyll] -2-okso-3-oksazolidinyll] -2-fluorfenyll] -1-piperidinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester;

25 (S) - (-) -2,2-diklor-N- [[2-okso-3- [3-fluor-4- (4-piperidinyll) fenyll] -5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

(S) - (-) -2,2-diklor-N- [[2-okso-3- [3-fluor-4- [1- [(acetoksy) acetyl] -4-piperidinyll] fenyll] -5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

30 (S) - (-) -2,2-diklor-N- [[2-okso-3- [3-fluor-4- [1- (hydroksyacetyl) -4-piperidinyll] fenyll] -5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

(S) - (-) -N- [[2-okso-3- [3-fluor-4- [1- [(acetoksy) acetyl] -4-piperidinyll] fenyll] -5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- (3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl) -3-fluorfenyll] -2-okso-5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

35 (S) - (-) -N- [[3- [4- [tetrahydro-2H-pyran-4-yl] -3-fluorfenyll] -2-okso-5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- (3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl) -3-fluorfenyll] -2-okso-5-oksazolidinyll] metyll] acetamid;

- (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid;
- (S)-(-)-N-[[3-[3-fluor-4-(tetrahydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid;
- 5 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[tetrahydro-2H-pyran-4-yl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-
- 10 2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S-oksid;
- 15 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S-oksid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-(tetrahydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-okso-2-tiazolinyl)-4-piperi-
- 20 dinyll]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-okso-2-tiazolinyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-4-
- 25 piperidinyll]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- 30 (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]-metyl]acetamid;
- 35 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (formyl) -3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl] -3-fluorfenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S) - (-) -4- [4- [5- [(acetylamino)metyl] -2-okso-3-oksazolidinyl] -2-fluorfenyl] -3,6-dihydro-1(2H) -pyridinkarboksylsyremetylester;

(S) - (-) -N- [[2-okso-3- [4- (3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl) fenyl] -5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S) - (-) -N- [[2-okso-3- [4- [1- [(acetoksy) acetyl] -3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl] fenyl] -5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (hydroksyacetyl) -3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl] fenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (formyl) -3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl] fenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S) - (-) -4- [4- [5- [(acetylamino)metyl] -2-okso-3-oksazolidinyl] fenyl] -3,6-dihydro-1(2H) -pyridinkarboksylsyremetylester;

(S) -N- [[2-okso-3- [3-fluor-4- [1- [(acetoksy) acetyl] -5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl] fenyl] -5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S) -N- [[3- [4- [1- (hydroksyacetyl) -5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl] -3-fluorfenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S) -N- [[2-okso-3- [3-fluor-4- [1- [(acetoksy) acetyl] -2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl] fenyl] -5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (hydroksyacetyl) -2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl] -3-fluorfenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S) - (-) -N- [[2-okso-3- [3-fluor-4- [1- [(acetoksy) acetyl] -2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl] fenyl] -5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (hydroksyacetyl) -2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl] -3-fluorfenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(5S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (hydroksyacetyl) heksahydro-1H-azepin-4-yl] -3-fluorfenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S) -N- [[2-okso-3- [3-fluor-4- [1- [(acetoksy) acetyl] -3,4-dihydro-2H-pyridin-5-yl] fenyl] -5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-3,4-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid,

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-formyl-4-fluor-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid,

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karboksymetyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(5S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(hydroksyacetyl)-3-pyrrolidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(5S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-3-pyrrolidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(5S)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-pyrrolidinkarboksylsyremetylester;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-2,2-diklor-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-(hydroksyacetyl)-4-piperidinyl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)-acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid;

(S)-(-)-N-[[3-[3-fluor-4-(tetrahydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- (3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl) fenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl] metyl] acetamid-S,S-dioksid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- [tetrahydro-2H-pyran-4-yl] fenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl] metyl] acetamid;

5 (S) - (-) -N- [[3- [4- (3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl) fenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl] metyl] acetamid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- (3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl) fenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl] metyl] acetamid-S-oksid;

10 (5S) -N- [[3- [3-fluor-4- (2,5-dihydro-1-oksido-3-tien-yl) fenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl] metyl] acetamid;

(S) -N- [[3- [3-fluor-4- (2,5-dihydro-1,1-dioksido-3-tienyl) fenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl] metyl] acetamid;

15 (S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (hydroksyacetyl) -2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl] -3-fluorfenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl] -metyl] acetamid;

(S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (4-okso-2-tiazolinyl) -3,6-dihydro-2H-pyridin-5-yl] -3-fluorfenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl] metyl] -acetamid;

20 (S) - (-) -N- [[3- [4- [1- (5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl) -3,6-dihydro-2H-pyridin-5-yl] -3-fluorfenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl] -metyl] acetamid eller

(S) -N- [[3- [3-fluor-4- [1- (formyl) -3-azetidinyll] fenyl] -2-okso-5-oksazolidinyl] metyl] acetamid.

Reaksjonsskjema A illustrerer metoder for fremstilling
25 av forbindelser av formel (I) som har et heterosyklusholdig nitrogen. Som vist i reaksjonsskjema A, kan nøkkelmellomproduktet **1** anvendes for å fremstille derivater ved reaksjoner kjent innen faget. Eksempelvis gir acylering **2** og **3**, den etterfølgende avbeskyttelse av **2** gir **2'**, alkylering gir **5** (substituentene innbefatter hydroksy, nitro, halogen, aryl og sulfonyl; struktur **5** omfatter også produkter med en heteroatomisk kjerne), sulfonylering gir **6**, og alkoksyacylering gir **4**.
30

En metode for fremstilling av forbindelser av mellomprodukt **1** med et 4-leddet, heterosyklusholdig nitrogen i en
35 sterkt enantiomerisk anriket form er vist i reaksjonsskjema B. Det første trinn innbefatter behandling av struktur **7** med etylcyanacetat i nærvær av en egnet base, slik som natriumhydrid eller kaliumkarbonat, ved en temperatur i området på -10 °C til

100 °C. Den etterfølgende alkylering under anvendelse av alkylhalogenider eller tosylater gir nitrilderivat **8**. Nitrilderivat **8** reduseres deretter ved katalytisk hydrogenering i nærvær av en egnet katalysator slik som palladium-på- karbon, W-
5 2 Raney-nikkel eller platina-på-sulfidkarbon, i et egnet løsningsmiddel slik som etylacetat, THF, metanol eller kombinasjoner derav, for å gi aminoanilin **9**, som etter behandling med en egnet base, fortrinnsvis metyl- eller etyl-Grignard, gir laktamet **10**. Reduksjon av **10** ved anvendelse av et egnet
10 reduksjonsmiddel, slik som LAH eller boran, gir azetidin **11**, som omsatt med benzyklorformiat ved en temperatur i området fra -10 °C til 10 °C, gir de tilsvarende benzyلكarbamatderivater **12**. Behandling av **12** med n-butyllitium i et egnet løsningsmiddel slik som THF, ved en temperatur i området på -78 °C til -40 °C,
15 etterfulgt av dråpevis tilsetning av kommersielt tilgjengelig (R)-glysidylbutyrat, vil gi det tilsvarende oksazolidinon **13** i enantiomerisk anrikt form ved 5-stillingen av oksazolidinonringen. Som vist i reaksjonsskjema B, kan forbindelse **13** omdannes til det tilsvarende alkyl- eller arylsulfonat **14** ved
20 behandling med alkyl- eller arylsulfonylchlorid i nærvær av trietylamin eller pyridin (hvor R' er C₁₋₄-alkyl eller (u)substituert fenyl). Det resulterende sulfonat **14** behandles deretter med et alkalimetallazid slik som natrium- eller kaliumazid, i et aprotisk, dipolart løsningsmiddel slik som DMF eller N-metylpyrrolidinon (NMP), med en eventuell katalysator slik som 18-
25 krone-6, ved en temperatur i området på 50 °C til 90 °C for å gi azidderivatene. Azidderivatene kan reduseres til det tilsvarende amin **15** ved hydrogenering i nærvær av en palladium-, platina- eller nikkelkatalysator i et egnet løsningsmiddel slik som
30 etylacetat, THF eller metanol. Alternativt kan amin **15** fremstilles ved behandling av **14** med et egnet løsningsmiddel slik som metanol og/eller THF som er mettet med ammoniakk, og oppvarming av blandingen til 100 °C i et forseglet rør. Reaksjonen forløper over timer, f.eks. 40-70 timer. Amin **15** acyleres
35 deretter med et syreklorid eller anhydrid i nærvær av en base slik som pyridin eller trietylamin ved temperaturer varierende fra -40 °C til 40 °C for å gi N-acyloksazolidinon **16**. Sluttelig gir katalytisk hydrogenering av **16** i nærvær av en edelmetall-

katalysator slik som palladium-på-karbon eller palladium-hydroksid-på-karbon, azetidin 17. Azetidin 17 kan anvendes for å fremstille derivatforbindelser vist i reaksjonsskjema A.

En andre metode for fremstilling av forbindelser av mellomprodukt 1 med et 4-leddet, heterosyklusholdig nitrogen hvori R_2 er H, i en sterkt enantiomerisk anrikt form, er vist i reaksjonsskjema C. Det første trinn innbefatter omsetning av struktur 18 med et beskyttet anilin 19 i nærvær av en egnet base slik som sek.-butyllitium, i et egnet løsningsmiddel slik som THF, ved et temperaturområde på $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for å gi forbindelser 20. Omsetning av 20 med benzyklorformiat ved $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gir forbindelse 21 som omsettes videre ved $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ for å gi forbindelse 22. Behandling av 22 med overskudd av trietylsilan og trifluoreddiksyre i et egnet løsningsmiddel slik som metylenklorid ved et temperaturområde på $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gir forbindelse 23. De gjenværende syntesetrinn som fører til struktur 17, er lik prosedyrene vist i reaksjonsskjema B.

Reaksjonsskjema D viser en metode for fremstilling av forbindelser av mellomprodukt 1 som har et 5-leddet, heterosyklusholdig nitrogen. Som vist i reaksjonsskjema D, innbefatter det første trinn kobling av vinyltributyltinn 24 (kommersielt tilgjengelig) og forbindelse 25. Forbindelsen 25 kan fremstilles i henhold til prosedyrene beskrevet i PCT/US92/08267 og PCT/US93/09589. Koblingen finner sted i nærvær av palladiumkatalysator for å gi forbindelse 26. Reaksjonen utføres ved en høy temperatur i flere timer, f.eks. tilbakeløpskokning i 5-8 timer. Forbindelsen 26 behandles deretter med en løsning av N-benzyl-N-(metoksymetyl)trimetylsilylmetylamin (fremstilt i henhold til litteraturen fra kommersielt tilgjengelig materiale) og trifluoreddiksyre i et egnet løsningsmiddel for å gi 27. Reaksjonen forløper over flere timer, f.eks. 8-17 timer. N-benzylgruppen av 27 fjernes deretter ved katalytisk hydrogenering i nærvær av en edelmetallkatalysator slik som palladium-på-karbon eller palladiumhydroksid-på-karbon, for å gi 28. Forbindelsen 28 kan anvendes for å fremstille derivatforbindelsene vist i reaksjonsskjema A. Ved å følge en lignende prosedyre og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av forskjellige vinyltributylstannylderivater istedenfor struktur 24, kan et utall

andre heterosykliske derivater av forbindelse 26 erholdes som illustrert i eksempel 80.

Alternativt er en annen metode for fremstilling av forbindelser av mellomprodukt 1 og som har et 5-leddet, heterosyklusholdig nitrogen, vist i reaksjonsskjema E. Som vist i reaksjonsskjema E, gir nukleofil, aromatisk substitusjon av 7 med dimetylmalonat (kommersielt tilgjengelig) adduktet 29. Reaksjonen forløper i et egnet løsningsmiddel slik som THF, ved en temperatur i området på -100 °C til 60 °C. Forbindelsen 29 alkyleres lett ved en reaksjon kjent innen faget for å gi nitril 30. Katalytisk reduksjon av 30 i nærvær av en palladium-, platina- eller nikkelkatalysator i et egnet løsningsmiddel slik som metanol, omdanner både nitro og nitril til aminer med ledsagende, intramolekylær syklisering for å gi laktamet 31. Laktam 31 dekarboksyleres deretter for å gi 32 som etter reduksjon med et egnet reduksjonsmiddel slik som litiumaluminiumhydrid eller boran, i et egnet løsningsmiddel slik som THF eller eter, gir forbindelse 33. De gjenværende syntesetrinn som fører til struktur 34, er lik prosedyrene vist i reaksjonsskjema B.

Ved å følge den generelle prosedyre som er vist i reaksjonsskjema D for fremstilling av forbindelse 26 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 6-(tributylstannyl)-3,4-dihydro-2H-dihydropyran istedenfor struktur 24, fremstilles følgende forbindelse:

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid.

En metode for fremstilling av forbindelser av formel (I) som har en 5-leddet heterosyklus inneholdende et svovelatom, oksygenatom, sulfongruppe eller sulfoksidgruppe i sterkt enantiomerisk anrikt form hvori R₃ eller R₄ er halogen, er vist i reaksjonsskjema F. Som vist i reaksjonsskjema F, omsettes struktur 35 (hvori X er O eller S) med et beskyttet anilin 19 i nærvær av en egnet base slik som sek.-butyllitium, i et egnet løsningsmiddel, slik som THF, ved et temperaturområde på -40 °C til -78 °C for å gi forbindelser 36. Omsetning av 36 med benzyklorformiat ved 0 °C til 25 °C gir forbindelse 37. Den etterfølgende elimineringsreaksjon kjent innen faget gir regioisomerer 38 og 39 som en blanding. Ved å følge den gener-

elle prosedyre vist i reaksjonsskjema B, erholdes forbindelser **40** og **41** som en blanding. I det tilfelle hvor X er S, kan svovelgruppen oksideres med et egnet oksidasjonsmiddel slik som N-metylmorfolin-N-oksid og osmiumtetroksid i et egnet løsningsmiddel, slik som blandinger av vann og aceton, eller med NaIO_4 i et egnet løsningsmiddel, slik som blandinger av vann og metanol, for å gi de tilsvarende sulfoner og sulfoksider. Når det er ønskelig, kan dobbeltbindingen i den heterosykliske ring reduseres ved katalytisk hydrogenering i nærvær av en egnet katalysator og et egnet løsningsmiddel. I det tilfelle hvor X er O, SO eller SO_2 , kan enn videre den regioisomere blanding av **40** og **41** separeres ved kromatografi som illustrert i eksempel 68 og 69.

En metode for fremstilling av forbindelser som har en 6-leddet heterosyklus inneholdende et nitrogenatom, svovelatom, oksygenatom, sulfongruppe eller sulfoksidgruppe hvor R_3 og R_4 er hydrogen, er vist i reaksjonsskjema G. Som vist i reaksjonsskjema G, innbefatter det første trinn kondensasjon av strukturer **42** og **43** (hvori X er O, S eller N) for å gi forbindelse **44**. I det tilfelle hvor X er et nitrogenatom, skal aminogruppen beskyttes med en egnet beskyttende gruppe slik som karbobenzyl-oksy (CBz). Den beskyttende gruppe fjernes eventuelt etter syntesen for å gi forbindelser **46** eller **47** (hvori X er NH) som kan anvendes for å fremstille derivatforbindelsene vist i reaksjonsskjema A. Reaksjonen av **42** med **43** finner sted i et egnet løsningsmiddel slik som THF, ved en egnet temperatur slik som -78°C til -40°C , i nærvær av en litiumbase slik som n-butyllitium. Den etterfølgende elimineringsreaksjon kjent innen faget, gir forbindelse **45**. De gjenværende syntesetrinn som fører til forbindelsen **46**, er lik de prosedyrer som er vist i reaksjonsskjema B. Når det er ønskelig, kan dobbeltbindingen i den heterosykliske ring reduseres for å gi **47** ved katalytisk hydrogenering; og når X er et svovelatom, kan svovelgruppen oksideres for å gi de tilsvarende sulfoner og sulfoksider som beskrevet ovenfor for reaksjonsskjema F.

Reaksjonsskjema H viser en metode for fremstilling av forbindelser som har en 6-leddet heterosyklus hvori substituentene R_3 og/eller R_4 er halogen. Som vist i reaksjonsskjema H,

omsettes struktur 48 (X er O, S eller NR, hvori R er en egnet beskyttende gruppe) med et beskyttet anilin 19 i nærvær av en egnet base, slik som sek.-butyllitium i et egnet løsningsmiddel, slik som THF, ved en temperatur i området -40 °C til -78 °C, etterfulgt av tilsetning av sinkklorid og en egnet katalysator, slik som tetrakis(trifenylfosfin)palladium, med ytterligere omsetning ved tilbakeløpstemperaturen for å gi forbindelse 49. I det tilfelle hvor X er nitrogen, kan eventuelt struktur 49 reduseres til de mettede derivater ved dette punkt og videre- føres, eller struktur 49 kan acyleres ved reaksjonen kjent innen faget, for å gi struktur 50. De gjenværende syntesetrinn som fører til forbindelse 51, er lik prosedyrene vist i reaksjonsskjema B. I det tilfelle hvor X er et svovelatom, kan svovelgruppen av struktur 51 oksideres for å gi de tilsvarende sulfoner og sulfoksider som beskrevet ovenfor. Hvor i tillegg X er O, NR eller SO₂, kan struktur 51 reduseres til mettede derivater ved katalytisk hydrogenering i nærvær av en egnet katalysator og et egnet løsningsmiddel for å gi de mettede derivater 52. I det tilfelle hvor X er et nitrogenatom, beskyttes, som angitt ovenfor, aminogruppen under fremstillingen med en egnet beskyttende gruppe. I dette tilfelle er den foretrukne, beskyttende gruppe 1,1-dimetyletylkarbamat (BOC). Den beskyttende gruppe fjernes etter syntesen, og den resulterende forbindelse kan anvendes for å fremstille derivatforbindelsene vist i reaksjonsskjema A.

Reaksjonsskjema I viser en metode for fremstilling av forbindelser av mellomprodukt 1 som har en delvis mett 6-leddet heterosyklus inneholdende nitrogen i sterkt enantiomerisk anriket form. Som vist i reaksjonsskjema I, innbefatter det første trinn kobling av struktur 53 og struktur 54 for å gi forbindelser 55 og 56. Triflatgruppen av struktur 53 kan være ved den ene eller andre side av dobbeltbindingen hvori begge lett fremstilles fra de tilsvarende kommersielt tilgjengelige ketoner. Struktur 54 kan fremstilles i henhold til prosedyrene beskrevet i PCT/US92/08267 og PCT/US93/09589. Reaksjonen finner sted over noen få dager, f.eks. 1-5 dager, i nærvær av en egnet katalysator slik som tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0). Den aminobeskyttende gruppe av 55 fjernes ved behandling med jodtri-

metylsilan, og den av 56 fjernes ved behandling med enten trifluoreddiksyre eller jodtrimetylsilan for å gi de tilsvarende forbindelser 57 og 58. Forbindelser 57 og 58 kan anvendes for å fremstille derivatforbindelsene vist i reaksjonsskjema A.

5 Ved å følge den generelle prosedyre som beskrevet ovenfor og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 7- eller 8-leddede ringer istedenfor den 6-leddede ring i struktur 53 kan forbindelser som har en 7- eller 8-leddet heterosyklus inneholdende nitrogen i sterkt anriket form, 10 fremstilles. Deres fremstillinger er illustrert ytterligere i detalj i eksempel 75 til 79.

En andre metode for fremstilling av forbindelser av mellomprodukt 1 som har en delvis mettet 6-leddet heterosyklus inneholdende nitrogen i sterkt enantiomerisk anriket form, er 15 vist i reaksjonsskjema J. Som vist i reaksjonsskjema J, omsettes struktur 59 med et beskyttet anilin 19 for å gi struktur 60. Den etterfølgende acyleringsreaksjon gir struktur 61 som behandles med en egnet syre for å gi en blanding av 62 og 63. Regioisomerene kan separeres ved kromatografi som beskrevet i eksempel 20 72 og 73 og videreføres. De beskyttende grupper fjernes deretter ved behandling med jodtrimetylsilan for å gi de ønskede forbindelser 64 og 57 som kan anvendes for å fremstille derivatforbindelsene vist i reaksjonsskjema A. Anvendelse av 4-ketoisomeren av struktur 59 tilveiebringer en alternativ rute til 4- 25 isomeren, struktur 58. Alternativt kan hydroksygruppen av struktur 61 eller dens 4-isomer erstattes med et fluoratom under anvendelse av et egnet middel slik som dietylaminosvoveltrifluorid i et egnet løsningsmiddel slik som metylenklorid. Elimineringstrinnet vist for struktur 61, utføres ikke i denne 30 situasjon. Denne erstatningsreaksjon er ytterligere beskrevet i detalj i eksempel 74.

Disse forbindelser er anvendbare for behandling av mikrobielle infeksjoner i mennesker og andre varmblodige dyr, både ved parenteral og oral administrering.

35 De farmasøytiske preparater kan fremstilles ved kombinasjon av forbindelsene av formel (I) ifølge oppfinnelsen med en fast eller væskeformig, farmasøytisk akseptabel bærer, og eventuelt med farmasøytisk akseptable adjuvanter og eksipienser

under anvendelse av standard og konvensjonelle teknikker. Faste preparatformer innbefatter pulvere, tabletter, dispergerbare granuler, kapsler, pastiller og stikkpiller. En fast bærer kan være minst én substans som også kan virke som et fortynnings-
5 middel, smaksgivende middel, oppløseliggjørende middel, smøremiddel, suspenderingsmiddel, bindemiddel, tablettoppbrytende middel og innkapslende middel. Inerte, faste bærere innbefatter magnesiumkarbonat, magnesiumstearat, talkum, sukker, laktose, pektin, dekstrin, stivelse, gelatin, cellulosematerialer,
10 lavtsmeltende voks, kakaosmør og lignende. Væskeformige preparater innbefatter løsninger, suspensjoner og emulsjoner. Eksempelvis kan det tilveiebringes løsninger av forbindelsene ifølge oppfinnelsen oppløst i vann og vann-propylenglykol og vann-polyetylenglykolsystemer, eventuelt inneholdende egnede
15 konvensjonelle fargestoffer, smaksgivende midler, stabilisatorer og fortykningsmidler.

Fortrinnsvis tilveiebringes det farmasøytiske preparat under anvendelse av konvensjonelle teknikker i enhetsdoseringsform inneholdende effektive eller egnede mengder av den aktive
20 komponent, dvs. forbindelsen av formel (I) ifølge oppfinnelsen.

Mengden av den aktive komponent, dvs. forbindelsen av formel (I) ifølge oppfinnelsen i det farmasøytiske preparat og enhetsdoseringsformen derav, kan variere vidt eller justeres vidt avhengig av den bestemte anvendelse, styrken av den bestemte forbindelse, den ønskede konsentrasjon. Generelt vil
25 mengden av aktiv komponent variere mellom 0,5 til 90 vekt% av preparatet.

I terapeutisk bruk for behandling eller bekjempelse av bakterielle infeksjoner i varmblodige dyr administreres forbindelsene eller de farmasøytiske preparater derav oralt
30 og/eller parenteralt i en dose for å oppnå og opprettholde en konsentrasjon, dvs. en mengde eller et blodnivå av den aktive komponent i det dyr som gjennomgår behandling som vil være antibakterielt effektiv. Generelt vil en slik antibakterielt
35 effektiv mengde eller dose av aktiv komponent være i området på ca. 0,1 til ca. 100, fortrinnsvis ca. 3,0 til ca. 50 mg/kg kroppsvekt/dag. Det skal forstås at dosene kan variere avhengig av pasientens krav, strengheten av den bakterieinfeksjon som

behandles og den bestemte forbindelse som anvendes. Det skal også forstås at den administrerte begynnelsesdose kan forøkes utover det øvre nivå for hurtig å oppnå det ønskede blodnivå, eller begynnelsesdosen kan være mindre enn den optimale, og den daglige dose kan økes progressivt under behandlingsforløpet avhengig av den bestemte situasjon. Om ønsket, kan den daglige dose også oppdeles i multiple doser for administrering, f.eks. 2-4 ganger pr. dag.

Forbindelsene av formel (I) ifølge oppfinnelsen administreres parenteralt, dvs. ved injeksjon, f.eks. ved intravenøs injeksjon eller ved andre parenterale administreringsruter. Farmasøytiske preparater for parenteral administrering vil generelt inneholde en farmasøytisk akseptabel mengde av forbindelsen av formel (I) eller et løselig salt (syreaddisjonssalt eller basesalt) oppløst i en farmasøytisk akseptabel, væskeformig bærer, slik som f.eks. vann for injeksjon og en buffer for å tilveiebringe en egnet, bufret, isotonisk løsning, f.eks. med en pH på 3,5-6. Egnede buffermidler innbefatter f.eks. trinatriumortofosfat, natriumbikarbonat, natriumsitrat, N-metylglukamin, L(+)-lysin og L(+)-arginin for å nevne noen få representative buffermidler. Forbindelsen ifølge formel (I) vil generelt bli oppløst i bæreren i en mengde tilstrekkelig til å tilveiebringe en farmasøytisk akseptabel injiserbar konsentrasjon i området på ca. 1 mg/ml til ca. 400 mg/ml løsning. Det resulterende væskeformige, farmasøytiske preparat administreres for å oppnå den ovenfor nevnte antibakterielt effektive doser mengde. Forbindelsene av formel (I) ifølge oppfinnelsen administreres fordelaktig oralt i fast og væskeformig doseringsform.

Antimikrobiell aktivitet ble testet *in vivo* under anvendelse av den murine utprøvningsprosedyre. Grupper av hunnmus (6 mus på 18-20 g hver) ble injisert intraperitonealt med bakterier som ble tint like før bruk og suspendert i hjerne-hjerteinfusjon med 4% ølgjær (*Staphylococcus aureus*) eller i hjerne-hjerteinfusjon (streptokokkarter). Antibiotisk behandling ved seks dosenivåer pr. legemiddel ble administrert 1 time og 5 timer etter infeksjon ved enten oral intubasjon eller subkutane ruter. Overlevelse ble observert daglig i 6 dager. ED₅₀-verdier basert på dødelighetsforhold, ble beregnet under

anvendelse av probitanalyse. De angjeldende forbindelser ble sammenlignet mot de velkjente antimikrobielle midler vancomycin og U-100592 som kontroller. Se "Upjohn Oxazolidinone Antibacterial Agent", plakater presentert ved 35th Interscience
s Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Dataene er vist i tabell 1 og tabell 2.

Tabell 1

Eks. nr.	ED ₅₀ (mg/kg)	Vancomycin ED ₅₀ (mg/kg)
3	5.00	3.00
4	>20.00	3.10
5	3.60	1.30
6	>20.00	5.00
10	20.00	2.00
11	>20.00	2.90
12	20.00	2.00
13	>10.00	1.50
16	17.00	3.60
19	6.80	1.80
21	>20.00	1.80
22	2.30	2.40
23	>20.00	1.60
24	>20.00	1.90
28	15.30	1.90
29	5.00	1.90
33	10.60	1.60
34	6.30	1.60
37	8.70	1.80
39	3.00	1.80
40	1.00	1.80
44	5.00	0.90
47	7.10	1.90

Tabell 2

Eks. nr.	ED ₅₀ (mg/kg)	U-100 592 ED ₅₀ (mg/kg)
5	45	2.80
	46	7.90
	48	17.50
10	49	2.40
	50	2.20
	51	2.80
	52	4.00
15	53	>20.00
	54	6.60
	55	2.30
20	56	4.40
	57	6.20
	59	4.2
25	60	3.1
	61	6.10
	62	12.0
30	63	4.90
	64	4.60
	67	13.3
35	68(a)	3.50
	69(a)	10.0
	71	13.4

74	10.3	4.40
76	>20	3.50
78	6.0	3.20
83	7.50	4.10
84	6.50	4.10

For ytterligere å illustrere arten av oppfinnelsen og måten for utøvelse av denne er de etterfølgende forsøksseksempler angitt.

Eksempel 1

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karbobenzyloksy)-(3-metyl)-3-azetidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Trinn 1: Etyl-1-cyan-1-(4-nitro-2-fluorfenyl)propionat

En flammetørket 1-liters 3-halset rundkolbe utstyrt med en magnetrørestav og tilsetningstrakt, ble fylt med 6,40 g natriumhydrid (0,160 mol, 60% oljedispersjon) etterfulgt av vasking med 3 x 40 ml pentan og tørking under romvakuum.

Hydridet ble suspendert i 100 ml tetrahydrofuran, avkjølt til 0 °C og behandlet med en løsning av etylcyanacetat (8,6 ml, 0,080 mol) i 150 ml THF i løpet av 15 minutter med gassutvikling. Den resulterende melkeaktige løsning av enolat ble omrørt i 5 minutter og ble deretter behandlet med en løsning av 3,4-difluornitrobenzen (I) (8,8 ml, 0,080 mol) i 150 ml THF med en umiddelbar orange farging. Kjølebadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50 °C i 18 timer. Den nå røde suspensjon ble avkjølt til romtemperatur og ble suksessivt behandlet med 100 g jodmetan (0,72 mol), 33 g kaliumkarbonat (0,24 mol) og 100 ml aceton. Den synlig uforandrede løsning ble oppvarmet til 60 °C i ytterligere 16 timer. Den nå brune suspensjon ble avkjølt til romtemperatur, ble filtrert gjennom en pute av "Celite", og filtratet ble konsentrert i vakuum. Det resulterende residuum ble fortynnet med 500 ml

vann og ekstrahert to ganger med 500 ml etylacetat. De kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket én gang med 300 ml saltvann, ble tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert under dannelse av 21,39 g av en brun olje. Dette urene materiale ble
 5 rensset ved LC på 850 g (230-400) silikagel og ble eluert med 20% etylacetat/heksan under dannelse av 18,14 g (100%) av tittelforbindelsen som en gul olje som krystalliserte spontant, smp. 56,0-57,0 °C; R_f 0,34 (20% etylacetat/heksan); IR (bar) 1752, 1534, 1423, 1355, 1248, 1239, 1213, 1099, 811, 741 cm^{-1} ;
 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (m, 1H, aromatisk), 8,03 (dd, 1H, $J=2,3$ Hz, $J=10,4$ Hz, aromatisk), 7,80 (dd, 1H, $J=7,6$ Hz, $J=8,6$ Hz, aromatisk), 4,33 (m, 2H, O- CH_2), 2,04 (s, 3H, CH_3), 1,28 (t, 3H, $J=7,2$ Hz, O- CH_2 - CH_3). HRMS beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_1 + \text{H}_1$: 267,0781. Funnet: 267,0799.

15

Trinn 2: Etyl-1-aminometyl-1-(4-amino-2-fluorfenyl)propionat

En løsning av etyl-1-cyan-1-(4-nitro-2-fluorfenyl)propionat (17,9 g, 67,3 mmol) i 500 ml absolutt etanol ble behandlet med Raney-nikkel (30,9 g av en 50% oppslemming i
 20 vann) og ble underkastet hydrogenering i en Parr-apparatur i 17 timer (1,75-2,1 kg/cm^2 H_2 , romtemperatur). Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom "Celite" (gjentatte EtOH-vaskinger) og konsentrert i vakuum (varmepistol, høyvakuum) under dannelse av tittelforbindelsen som en gyllen sirup
 25 (15,6 g, 97%). Dette materiale kunne renses ved kromatografi på silikagel under anvendelse av 15% metanol/etylacetat, men ble typisk brakt til det neste trinn uten ytterligere rensing: R_f 0,32 (15% MeOH/EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,00 (t, $J=8,5$, 1H, aromatisk), 6,45 (dd, $J=8,2$, 2,3, 1H, aromatisk), 6,36 (dd, $J=13,1$, 2,4, aromatisk), 4,18 (q, $J=7,0$, 3H, - CH_2CH_3), 3,76 (br
 30 s, 2H, NH_2), 3,06 (dd, $J=18,2$, 13,8, 2H, CH_2N), 1,52 (s, 3H, CCH_3), 1,21 (t, $J=7,1$, 2H, - CH_2CH_3); IR (væske) 1722, 1634, 1513, 1445, 1305, 1283, 1243, 1172, 1132, 845 cm^{-1} ; HRMS: beregnet ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_1\text{N}_2\text{O}_2$) 240,1274; funnet 240,1293.

35

Trinn 3: 3-metyl-3-(4-amino-2-fluorfenyl)azetidion

En løsning av etyl-1-aminometyl-1-(4-amino-2-fluorfenyl)propionat (2,1 g, 8,7 mmol) i 50 ml THF ble langsomt tilsatt via sprøyte til en kald (0 °C) løsning av metylmagnes-

iumbromid (15 ml av en 3 M løsning i eter, 45 mmol, fortynnet med 100 ml THF). Når tilsetningen var fullført, ble sprøyten skyllet med ytterligere 2 x 12 ml THF. Kjølebadet ble fjernet, og den beige løsning ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer
5 ved hvilket tidspunkt den ble helt over i ca. 500 ml vandig, mettet ammoniumklorid, og de flyktige bestanddeler ble fjernet i vakuum. Den resulterende, vandige fase ble ekstrahert tre ganger med t-butylmetyleter, og de kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket én gang med vann, én gang med saltvann,
10 ble tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert under dannelsen av 1,4 g av en gul sirup. Ekstraksjon av den vandige fase med etylacetat ga ytterligere 190 mg urent produkt. De således erholdte, urene produkter ble kombinert og kromatografert på silikagel under anvendelse av 50% etylacetat/heksan under dan-
15 nelse av tittelforbindelsen (1,0 g, 60%) som et blekt gult, fast materiale, smp. 125-127 °C; R_f 0,21 (50% EtOAc/heksan); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,46 (t, $J=8,3$, 1H, aromatisk), 6,43-6,35 (m, 2H, aromatisk), 5,77 (br s, 1H, NH), 3,75 (br s, 2H, NH_2), 3,54 (dd, $J=5,5$, 2,4, 1H, CH_2), 3,45 (d, $J=5,5$, 1H, CH_2), 1,64 (s,
20 3H, CH_3); IR (pulver) 3439, 3342, 3236, 1738, 1635, 1516, 1441, 1210, 1146, 631 cm^{-1} ; anal. beregn. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_1\text{N}_2\text{O}_2$; C 61,84, H 5,71, N 14,43. Funnet: C 62,13, H 5,81, N 14,36.

Trinn 4: 3-(4-amino-2-fluorfenyl)-3-metylazetidin

25 En flammetørket 2-liters 3-halset rundkolbe utstyrt med mekanisk rører, tilbakeløpskjøler og tilsetningstrakt, ble fylt med 300 ml tetrahydrofuran og 350 ml 1 M litiumaluminiumhydrid (0,35 mol) etterfulgt av avkjøling til 0 °C. Denne løsning ble behandlet med en løsning av 9,85 g 3-metyl-3-(4-
30 amino-2-fluorfenyl)-2-azetidinon (0,051 mol) i 210 ml THF med gassutvikling og gulfarging. Kjølebadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning med hurtig dannelsen av en hvit utfelling. Etter 20 timer ble den synlig uforandrede reaksjonsblanding avkjølt til romtemperatur,
35 og reaksjonen ble stanset ved suksessiv tilsetning av 13 ml vann, 12 ml 5 M natriumhydroksid og 47 ml vann. Den resulterende tykke, gelatinøse suspensjon ble fortynnet med 1 l etylacetat, filtrert gjennom en pute av "Celite", konsentrert og høyvakuumtørket under dannelsen av 9,82 g av tittelforbindelsen

som en lys orange sirup. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,78 (t, 1H, $J=8,5$ Hz, aromatisk), 6,37 (m, 2H, aromatisk), 4,06 (d, 2H, $J=8,2$ Hz, $\text{N-CH}_{2\text{a}}\text{s}$), 3,81 (bs, 3H, NHs), 3,58 (d, 2H, $J=8,2$ Hz, $\text{N-CH}_{2\text{b}}\text{s}$), 1,65 (s, 3H, CH_3).

5

Trinn 5: N-karbobenzyloksy-3-(N-karbobenzyloksy-3-fluoranilin-4-yl)-3-metylazetidin

En 500 ml rundkolbe utstyrt med en magnetrørestav og tilsetningstrakt, ble fylt med 85 ml vann, 38,4 g natriumbikarbonat (0,46 mol) og en løsning av 9,82 g 3-(4-amino-2-fluorfenyl)-3-metylazetidin (0,051 mol teoretisk) i 165 ml aceton. Den resulterende orange suspensjon ble avkjølt til 0 °C og behandlet med 43 ml benzyklorformiat (0,30 mol) med gassutvikling og hvor reaksjonsblandingen gikk over i en lysegul farge. Kjølebadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 65 timer. TLC indikerte ufullstendig forbruk av aminoanilinutgangsmaterialet, og ytterligere 12,8 g natriumbikarbonat (0,15 mol) og 14 ml benzyklorformiat (0,10 mol) ble tilsatt med ytterligere gassutvikling. Etter to timer ble reaksjonsblandingen fortynnet med 350 ml mettet natriumbikarbonat og ekstrahert tre ganger med 300 ml etylacetat. De kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket én gang med 200 ml vann, én gang med 200 ml saltvann, ble tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert under dannelsen av 29,86 g av en lysegul olje. Dette urene materiale ble renset ved LC på 850 g (230-400) silikagel og eluert med 25% etylacetat/heksan under dannelsen av 11,67 g (51%) av tittelforbindelsen som et lysegult, fast materiale. R_f 0,18 (25% etylacetat/heksan); IR (bar) 1735, 1707, 1693, 1600, 1534, 1455, 1424, 1414, 1221, 1081 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (m, 11H, aromatisk), 6,96 (m, 3H, aromatisk & NH), 5,19 (s, 2H, Ph-CH_2), 5,09 (s, 2H, Ph-CH_2), 4,30 (d, 2H, $J=8,2$ Hz, $\text{N-CH}_{2\text{a}}\text{s}$), 4,00 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, $\text{N-CH}_{2\text{b}}\text{s}$), 1,59 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 160,4 (d, $J_{\text{CF}}=245$ Hz), 156,6, 153,0, 138,1 (d, $J_{\text{CF}}=11$ Hz), 136,5, 135,7, 128,6, 128,4, 128,2, 127,9, 127,8, 127,5, 127,0, 126,9, 113,9, 106,6 (d, $J_{\text{CF}}=27$ Hz), 67,1, 66,6, 60,8, 60,2, 36,1, 28,2; anal. beregn. for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_1$: C 69,63, H 5,62, N 6,25. Funnet: C 69,37, H 5,69, N 5,87.

Trinn 6: (R)-(-)-N-karbobenzyloksy-3-metyl-3-[2-fluor-4-[5-hydroksymetyl-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyllazetid

En 500 ml rundkolbe inneholdende 11,48 g N-karbobenzyloksy-3-(N-karbobenzyloksy-3-fluoranilin-4-yl-3-metylazetid) (25,6 mmol), ble utstyrt med en magnetrørestav, ble fylt med 100 ml tetrahydrofuran (friskt destillert) og avkjølt til -78 °C. Denne lysegule, homogene løsning ble behandlet med 16,6 ml n-butyllitium (26,6 mmol) med en svak mørkning i farge. Karbamationet ble omrørt i 30 minutter ved denne reduserte temperatur etterfulgt av behandling med 3,8 ml R-glysidylbutyrat (26,6 mmol) uten noen observerbar forandring. Kjølebadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur i 16 timer. Den nå orange, blakke løsning ble fortynnet med 200 ml mettet ammoniumklorid og ekstrahert to ganger med 250 ml etylacetat. De kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket én gang med 200 ml mettet natriumbikarbonat, én gang med 300 ml saltvann, ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert under dannelsen av 15,72 g av tittel-forbindelsen som en orange olje. Dette urene materiale ble rensset ved LC på 530 g (230-400) silikagel og eluert med 80% etylacetat/heksan under dannelsen av 6,79 g (64%) av et lysegult, amorf, fast materiale. R_f 0,28 (80% etylacetat/heksan); [α]_D -35 ° (c 0,8967, metanol); IR (bar) 1754, 1708, 1516, 1454, 1429, 1415, 1358, 1228, 1194, 1076 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=13,0 Hz, aromatisk), 7,33 (m, 5H, aromatisk), 7,19 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,5 Hz, aromatisk), 7,03 (t, 1H, J=8,7 Hz, aromatisk), 5,09 (s, 2H, Ph-CH₂), 4,73 (m, 1H, metin), 4,30 (d, 2H, J=8,2 Hz, Ph-C-CH_{2a}s), 3,97 (m, 5H, Ph-C-CH_{2b}s, Ph-N-CH₂s, HO-CH_{2a}), 3,73 (m, 1H, HO-CH_{2b}), 2,80 (t, 1H, J=6,3 Hz, HO), 1,60 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 160,2 (d, J_{CF}=246 Hz), 156,5, 154,2, 138,0 (d, J_{CF}=11 Hz), 136,3, 128,2, 128,1, 127,8, 127,7, 126,9 (d, J_{CF}=7 Hz), 113,1 (d, J_{CF}=3 Hz), 106,2 (J_{CF}=27 Hz), 72,6, 66,5, 62,4, 60,1, 46,0, 35,9, 28,0; smeltesolvat = 3,8% etylacetat; anal. beregn. for C₂₂H₂₃N₂O₅F₁ pluss 3,8% etylacetat: C 63,41, H 5,73, N 6,50. Funnet: C 63,15, H 5,52, N 6,58. HRMS beregn. for C₂₂H₂₃N₂O₅F₁: 415,1169. Funnet: 415,1674.

Trinn 7: (R)-(-)-N-karbobenzyloksy-3-metyl-3-[2-fluor-4-[5-hydroksymetyl-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]azetidin-metonsulfuridester

En 500 ml rundkolbe inneholdende 6,55 g (R)-(-)-N-karbobenzyloksy-3-metyl-3-[2-fluor-4-[5-hydroksymetyl-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]azetidin (15,3 mmol) ble utstyrt med en magnetrørestav, ble fylt med 150 ml diklormetan og avkjølt til 0 °C. Denne lysegule, homogene løsning ble behandlet suksessivt med 3,2 ml trietylamin (23,0 mmol) og 1,4 ml metansulfon-ylklorid (18,4 mmol) uten noen observerbar forandring. Kjølebadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur i 1 time. Den visuelt uforandrede løsning ble fortynnet med 100 ml 0,5 N saltsyre, ble ristet, lagene ble separert, og det sure lag ble ekstrahert én gang med 100 ml diklormetan. De kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket én gang med 75 ml saltvann, ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert under dannelsen av 7,68 g (100%) av tittelforbindelsen som et lysegult, amorf, fast materiale. R_f 0,40 (80% etylacetat/heksan); IR (pulver) 1758, 1703, 1516, 1418, 1358, 1337, 1230, 1176, 1075, 965 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=12,8 Hz, aromatisk), 7,33 (m, 5H, aromatisk), 7,17 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,5 Hz, aromatisk), 7,06 (t, 1H, J=8,5 Hz, aromatisk), 5,10 (s, 2H, Ph-CH₂), 4,92 (m, 1H, metin), 4,50 (dd, 1H, J=3,6 Hz, J=11,7 Hz, MsO-CH_{2a}), 4,42 (dd, 1H, J=4,1 Hz, J=11,7 Hz, MsO-CH_{2b}), 4,31 (d, 2H, J=8,1 Hz, Ph-C-CH_{2a}s), 4,13 (t, 1H, J=9,2 Hz, Ph-N-CH_{2a}), 4,00 (d, 1H, J=8,5 Hz, Ph-C-CH_{2b}s), 3,94 (dd, 1H, J=6,2 Hz, J=9,2 Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3,10 (s, 3H, S-CH₃), 1,62 (s, 3H, C-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 160,3 (d, J_{CF}=247 Hz), 156,5, 153,3, 137,6 (d, J_{CF}=11 Hz), 136,4, 129,0, 128,8, 128,3, 127,9, 127,8, 127,3, 127,2 (d, J_{CF}=6 Hz), 113,3 (d, J_{CF}=3 Hz), 106,5 (d, J_{CF}=28 Hz), 69,4, 67,8, 66,6, 60,4, 46,2, 37,7, 36,1, 28,1; anal. beregn. for C₂₃H₅N₂O₇F₁S₁: C 56,09, H 5,12, N 5,69. Funnet: C 55,76, H 5,17, N 5,61.

35

Trinn 8: (R)-(-)-N-karbobenzyloksy-3-metyl-3-[2-fluor-4-[5-aminometyl-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]azetidin

To ovnstørkede 100 ml forseglbare rør utstyrt med magnetstaver, ble likt fylt med en løsning av 7,50 g (R)-(-)-

N-karbobenzyloksy-3-metyl-3-[2-fluor-4-[5-hydroksymetyl-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]azetidinmetonsulfuridester (15,2 mmol) i 75 ml metanol og 75 ml tetrahydrofuran (friskt destillert). Disse lysegule, homogene løsninger ble mettet med gassformig ammoniakk i løpet av 10 minutter og ble praktisk talt fargeløse, ble forseglet med teflonskrukorker og oppvarmet til 100 °C i 64 timer. Reaksjonsblandingen ble kombinert og konsentrert under dannelsen av tittelforbindelsen som et urent, gult skum.

10

Trinn 9: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karbobenzyloksy)-(3-metyl)-3-azetidinyll]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]-acetamid

Tittelforbindelsen ble fremstilt som følger: (R)-(-)-N-karbobenzyloksy-3-metyl-3-[2-fluor-4-[5-aminometyl-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]azetidin ble fortynnet med 220 ml diklormetan, ble avkjølt til 0 °C og suksessivt behandlet med 3,7 ml pyridin (46 mmol) og 1,8 ml eddiksyreanhydrid (19 mmol) uten noen observerbar forandring. Kjølebadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur i 16 timer. Den visuelt uforandrede løsning ble konsentrert til et gult skum, ble fortynnet på nytt med 50 ml diklormetan og filtrert for å fjerne det gjenværende, uløselige bunnfall. Filtratet ble renset ved LC på 340 g (230-400) silikagel og ble eluert med 2,5% metanol/etylacetat under dannelsen av 5,85 g (84%) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karbobenzyloksy)-(3-metyl)-3-azetidinyll]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid som et fargeløst, glassaktig materiale. R_f 0,24 (2,5% metanol/etylacetat); $[\alpha]_D$ -19 ° (c 0,9971, metanol); IR (pulver) 1754, 1706, 1676, 1516, 1430, 1415, 1357, 1227, 1194, 1075 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (dd, 1H, $J=2,1$ Hz, $J=12,9$ Hz, aromatisk), 7,33 (m, 5H, aromatisk), 7,13 (dd, 1H, $J=2,2$ Hz, $J=8,5$ Hz, aromatisk), 7,04 (t, 1H, $J=8,5$ Hz, aromatisk), 6,56 (bt, 1H, $J=6,2$ Hz, NH), 5,10 (s, 2H, Ph- CH_2), 4,79 (m, 1H, metin), 4,30 (d, 2H, $J=8,2$ Hz, Ph-C- CH_2), 4,01 (m, 3H, Ph-C- CH_2), 3,78 (dd, 1H, $J=6,7$ Hz, $J=9,1$ Hz, Ph-N- CH_2), 3,64 (m, 2H, NH- CH_2), 2,02 (s, 3H, O=C- CH_3), 1,60 (s, 3H, Ph-C- CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 171,2, 160,3 (d, $J_{\text{CF}}=246$ Hz), 156,6, 154,2, 137,9 (d, $J_{\text{CF}}=11$ Hz), 136,5, 128,9 (d, $J_{\text{CF}}=14$ Hz,

128,4, 127,9, 127,2 (d, $J_{CF}=7$ Hz), 113,2 (d, $J_{CF}=2$ Hz), 106,4 (d, $J_{CF}=28$ Hz), 72,0, 66,6, 60,7, 60,3, 47,3, 41,7, 36,1, 28,1, 22,9, anal. beregn. for $C_{24}H_{26}N_3O_5F_1$: C 63,29, H 5,75, N 9,23. Funnet: C 62,98, H 5,96, N 8,98.

5

Eksempel 2

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidinyll]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid

En 500 ml Parr-kolbe ble fylt med en løsning av
 10 5,83 g (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karbobenzylloksy)-(3-metyl)-3-azetidinyll]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid (12,8 mmol) i 100 ml metanol og 1,17 g 10% palladium-på-karbon. Den sorte suspensjon ble anbrakt under 2,8 kg/cm² hydrogen med risting i 4 timer, og hvor trykket forble konstant ved
 15 1,9 kg/cm². Parr-kolben ble fjernet fra hydrogenatoren, reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en pute av "Celitt" og ble konsentrert under dannelsen av 4,05 g (99%) av et off-hvitt, amorft, fast materiale. En 1,00 g porsjon av dette materiale ble renset ved LC på 100 g (230-400) silikagel og
 20 eluert med 2:17:83 NH₄OH/metanol/diklormetan under dannelsen av 776 mg av tittelforbindelsen som et fargeløst, glassaktig materiale. R_f 0,26 (2:17:83 NH₄OH/metanol/diklormetan); $[\alpha]_D$ -23 °C (c 0,9015, metanol); IR (pulver) 1752, 1662, 1630, 1554, 1515, 1483, 1435, 1412, 1227, 1194 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (dd, 1H, $J=2,2$ Hz, $J=12,8$ Hz, aromatisk), 7,12 (dd, 1H, $J=2,2$ Hz, $J=8,5$ Hz, aromatisk), 6,99 (t, 1H, $J=8,6$ Hz, aromatisk), 6,33 (bt, 1H, $J=6$ Hz, O=C-NH), 4,78 (m, 1H, metin), 4,04 (m, 3H, Ph-C-CH_{2a}s, Ph-N-CH_{2a}), 3,78 (dd, 1H, $J=6,8$ Hz, $J=9,1$ Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3,66 (m, 2H, NH-CH_{2s}), 3,56 (d, 2H, $J=7,8$ Hz, Ph-C-CH_{2b}s), 2,40 (bs, 1H, NH), 2,02 (s, 3H, O=C-CH₃), 1,67 (s, 3H, Ph-C-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171,2, 160,0 (d, $J_{CF}=246$ Hz), 154,2, 137,3 (d, $J_{CF}=11$ Hz), 130,8 (d, $J_{CF}=15$ Hz), 126,9 (d, $J_{CF}=7$ Hz), 113,2, 106,3 (d, $J_{CF}=27$ Hz), 71,9, 58,0, 47,3, 41,7, 40,5, 27,3, 22,9; K.F. vann = 0,89%,
 30 anal. beregn. for C₁₆H₂₀N₃O₃F₁ med 0,89% vann: C 59,27, H 6,32, N 12,96. Funnet: C 59,07, H 6,45, N 12,89. HRMS beregn. for C₁₆H₂₀H₃O₃+ H₁: 322,1567. Funnet: 322,1569.

Eksempel 3

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karboksymetyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En ovnstørket 25 ml rundkolbe utstyrt med magnetrør-
 5 stav, ble fylt med 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (0,75 mmol), 8 ml diklormetan og ble avkjølt til 0 °C. Den fargeløse, men svakt blakke løsning ble behandlet med 0,16 ml trietylamin (1,1 mmol) og 70 µl metylklorformiat (0,90 mmol)
 10 hvorved reaksjonsblandingen ble klar. Kjølebadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av 2 timer. Den visuelt uforandrede løsning ble fortynnet med 30 ml diklormetan, ble vasket én gang med 20 ml vann, én gang med 15 ml saltvann, ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsen-
 15 trert under dannelsen av 267 mg av et hvitt skum. Dette urene materiale ble renset ved LC på 18 g (230-400) silikagel og eluert med 5% metanol/diklormetan under dannelsen av 219 mg (77%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum. R_f 0,30 (5% metanol/diklormetan); [α]_D -21 ° (c 1,0194, metanol); IR (pul-
 20 ver) 1755, 1706, 1676, 1631, 1517, 1394, 1227, 1208, 1195, 1076 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=12,9 Hz, aromatisk), 7,14 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,5 Hz, aromatisk), 7,05 (t, 1H, J=8,6 Hz, aromatisk), 6,35 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4,80 (m, 1H, metin), 4,28 (d, 2H, J=8,2 Hz, CO₂-N-
 25 CH_{2a}s), 4,04 (t, 1H, J=9,0 Hz, Ph-N-CH_{2a}), 3,97 (d, 2H, J=8,4 Hz, CO₂-N-CH_{2b}s), 3,77 (dd, 1H, J=6,7 Hz, J=9,1 Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3,68 (m, 5H, NH-CH₂s, OCH₃), 2,03 (s, 3H, O=C-CH₃), 1,61 (s, 3H, Ph-C-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 170,9, 160,2 (d, J_{CF}=246 Hz), 157,1, 154,0, 137,8 (d, J_{CF}=11 Hz, 128,5 (d, J_{CF}=15 Hz), 127,0 (d, J_{CF}=7 Hz), 113,1 (d, J_{CF}=3 Hz), 106,3 (d, J_{CF}=27 Hz), 71,8, 60,4, 52,1, 47,2, 41,7, 35,9, 28,0, 22,9; K.F. vann = 1,19%, anal. beregn. for C₁₈H₂₂N₃O₅F₁ pluss 1,19% vann: C 56,31, H 5,91, N 10,94. Funnet: C 56,27, H 5,93, N 10,93.

35

Eksempel 4

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(metoksyacetyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En ovnstørket 25 ml rundkolbe utstyrt med magnetrør-

stav, ble fylt med 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidiny]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]metyl]acetamid (0,75 mmol), 8 ml diklormetan og avkjølt til 0 °C. Den fargeløse, men svakt opake løsning ble behandlet med 0,16 ml trietylamin (1,1 mmol) og 85 µl metoksyacetylklorid (0,90 mmol) med en røkaktig/uklar utvikling. Kjølebadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av 2 timer. Den nå klare, fargeløse løsning ble fortynnet med 25 ml diklormetan, vasket én gang med 15 ml vann, én gang med 15 ml saltvann, ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert under dannelsen av 294 mg av et hvitt skum. Dette urene materiale ble renset ved LC på 27 g (230-400) silikagel og ble eluert med 7% metanol/diklormetan under dannelsen av 240 mg (81%) av tittelforbindelsen som et hvitt, amorf, fast materiale. R_f 0,23 (7% metanol/diklormetan); [α]_D -20 ° (c 0,9736, metanol); IR (pulver) 1754, 1662, 1654, 1632, 1517, 1437, 1412, 1226, 1194, 1122 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (dd, 1H, J=2,1 Hz, J=13,0 Hz, aromatisk), 7,15 (dd, 1H, J=2,1 Hz, J=8,5 Hz, aromatisk), 7,07 (t, 1H, J=8,5 Hz, aromatisk), 6,47 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4,80 (m, 1H, metin), 4,51 (d, 1H, J=9,0 Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4,35 (d, 1H, J=9,7 Hz, Ph-C-CH_{2b}), 4,25 (d, 1H, J=9,2 Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4,05 (m, 4H, O=C-CH₂S, Ph-C-CH_{2b}, Ph-N-CH_{2a}), 3,66 (m, 1H, Ph-N-CH_{2b}), 3,66 (m, 2H, NH-CH₂S), 2,03 (s, 3H, O=C-CH₃), 1,63 (s, 3H, Ph-C-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171,2, 169,7, 160,4 (d, J_{CF}=246 Hz), 154,2, 138,2 (d, J_{CF}=11 Hz), 128,4 (d, J_{CF}=14 Hz), 127,3 (d, J_{CF}=6 Hz), 113,4, 106,6 (d, J_{CF}=28 Hz), 72,1, 71,5, 62,4, 59,5, 59,2, 47,5, 41,9, 36,9, 28,3, 23,1; K.F. vann = 2,03%, anal. beregn. for C₁₉H₂₄N₃O₅F₁ pluss 2,03% vann: C 56,83, H 6,25, N 10,47. Funnet: C 56,99, H 6,34, N 10,49. HRMS beregn. for C₁₉H₂₄N₃O₅F₁: 394,1778. Funnet: 394,1784.

Eksempel 5

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-3-(3-metyl)azetidiny]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]metyl]acetamid

En ovnstørket 25 ml rundkolbe utstyrt med en magnetrørestav, ble fylt med 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidiny]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]metyl]acetamid (0,75 mmol), 8 ml diklormetan og avkjølt til 0 °C. Den farge-

løse, men ubetydelig blakke løsning ble behandlet med 0,16 ml trietylamin (1,1 mmol) og 73 µl etylformiat (0,90 mmol) uten noen observerbar forandring. Kjølebadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av 16 timer. TLC-analyse av den nå klare løsning indikerte ufullstendig forbruk av (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid. Reaksjonsblandingen ble behandlet med ytterligere 0,14 ml etylformiat (1,8 mmol) og 8,0 ml 1 N natriumhydroksid under kraftig omrøring i 5 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 10 ml vann og ekstrahert to ganger med 25 ml diklormetan. De kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket én gang med 20 ml vann, én gang med 20 ml saltvann, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert under dannelsen av 253 mg av et hvitt skum.

Dette urene materiale ble rensert ved LC på 18 g (230-400) silikagel og ble eluert med 6% metanol/diklormetan under dannelsen av 145 mg (55%) av tittelforbindelsen som et hvitt, amorf, fast materiale. R_f 0,25 (7% metanol/diklormetan); $[\alpha]_D$ -20 ° (c 0,9949, metanol); IR (pulver) 1754, 1666, 1631, 1548, 1516, 1478, 1433, 1414, 1227, 1195 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H, CHO), 7,47 (dd, 1H, J=2,0 Hz, J=13,0 Hz, aromatisk), 7,16 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,5 Hz, aromatisk), 7,07 (t, 1H, J=8,6 Hz, aromatisk), 6,33 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4,80 (m, 1H, metin), 4,42 (d, 1H, J=8,2 Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4,30 (d, 1H, J=9,9 Hz, Ph-C-CH_{2b}), 4,15 (d, 1H, J=8,3 Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4,05 (m, 2H, Ph-C-CH_{2b}, Ph-N-CH_{2a}), 3,79 (dd, 1H, J=6,8 Hz, J=9,1 Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3,67 (m, 2H, NH-CH_{2s}), 2,03 (s, 3H, O=C-CH₃), 1,64 (s, 3H, Ph-C-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171,1, 162,3, 160,3 (d, J_{CF}=246 Hz), 154,1, 138,2 (d, J_{CF}=11 Hz), 127,9 (d, J_{CF}=14 Hz), 127,1 (d, J_{CF}=6 Hz), 113,3, 106,4 (d, J_{CF}=27 Hz), 71,9, 59,6, 58,2, 47,3, 41,7, 37,6, 28,0, 23,0; HRMS beregn. for C₁₇H₂₀N₃O₄F₁: 349,1438. Funnet: 349,1444.

Eksempel 6

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(dikloracetyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En ovnstørket 25 ml rundkolbe utstyrt med magnetrørstav, ble fylt med 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

(0,75 mmol), 8 ml diklormetan og ble avkjølt til 0 °C. Den fargeløse, men ubetydelig blakke løsning ble behandlet med 0,16 ml trietylamin (1,1 mmol) og 87 µl dikloracetylchlorid (0,90 mmol) med en røkaktig/blakk utvikling. Kjølebadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av 3 timer. Den nå klare, fargeløse løsning ble fortynnet med 15 ml vann og ekstrahert to ganger med 25 ml diklormetan. De kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket én gang med 15 ml saltvann, ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert under dannelse av 353 mg av et brunt skum. Dette urene materiale ble rensset ved LC på 25 g (230-400) silikagel og eluert med 5% metanol/diklormetan under dannelse av 243 mg (75%) av tittelforbindelsen som et offhvitt, amorft, fast materiale. R_f 0,26 (5% metanol/diklormetan); [α]_D -18 ° (c 0,9862, metanol); IR (pulver) 1752, 1666, 1631, 1545, 1517, 1440, 1412, 1288, 1227, 1193 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dd, 1H, J=2,1 Hz, J=13,0 Hz, aromatisk), 7,18 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,5 Hz, aromatisk), 7,08 (t, 1H, J=8,6 Hz, aromatisk), 6,52 (bt, 1H, J=6,1 Hz, NH), 4,81 (m, 1H, metin), 4,70 (d, 1H, J=8,9 Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4,48 (d, 1H, J=9,1 Hz, Ph-C-CH_{2b}), 4,41 (d, 1H, J=10,1 Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4,13 (d, 1H, J=10,0 Hz, Ph-C-CH_{2b}), 4,06 (t, 1H, J= 9,0 Hz, Ph-N-CH_{2a}), 3,79 (dd, 1H, J=6,7 Hz, J=9,1 Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3,67 (m, 2H, NH-CH_{2s}), 2,03 (s, 3H, O=C-CH₃), 1,67 (s, 3H, Ph-C-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171,3, 163,1, 160,3 (d, J_{CF}=246 Hz), 154,2, 138,4 (d, J_{CF}=11 Hz), 127,6 (d, J=15 Hz), 127,1 (d, J_{CF}=6 Hz), 113,4, 106,6 (d, J_{CF}=27 Hz), 72,1, 64,6, 63,1, 60,3, 47,4, 41,8, 36,9, 28,2, 23,0; K.F. vann = 1,3%. Anal. Beregn. for C₁₈H₂₀N₃O₄F₁Cl₂ pluss 1,3% vann: C 49,36, H 4,75, N 9,60. Funnet: C 48,97, H 4,80, N 9,53. HRMS beregn. for C₁₈H₂₀N₃O₄F₁Cl₂: 432,0893. Funnet: 432,0900.

Eksempel 7

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(3-metoksypropionyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]]metyl]acetamid

En ovnstørket 10 ml rundkolbe utstyrt med magnetrørstav, ble fylt med 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]]metyl]acetamid (0,75 mmol), 4 ml diklormetan, 81 µl 3-metoksypropionsyre

(0,83 mmol), 0,13 ml destillert diethylcyanfosfonat (0,83 mmol) og ble avkjølt til 0 °C. Den fargeløse løsning ble behandlet med 0,11 ml trietylamin (0,78 mmol) og antok en lyserød farge. Kjølebadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet

5 til romtemperatur i løpet av 66 timer. Den nå rødbrune løsning ble fortynnet med 20 ml diklormetan og ble vasket én gang med 15 ml vann, én gang med 15 ml saltvann, ble tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert under dannelsen av 297 mg av et rødt skum. Dette urene materiale ble renset ved LC på 18 g (230-

10 400) silikagel og eluert med 7% metanol/diklormetan under dannelsen av 216 mg av et offhvitt, amorf, fast materiale. ^1H NMR indikerte at dette materiale var forurenset med 10% (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl-3-(3-metyl)azetidiny]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]metyl]acetamid som ble fjernet ved katalytisk

15 hydrogenolyse med 22 mg 10% palladium-på-karbon i 30 ml tetrahydrofuran inneholdende 10 dråper konsentrert saltsyre. Det resulterende, urene materiale ble rekromatografert på 13 g (230-400) silikagel og eluert med 7% metanol/diklormetan under dannelsen av 135 mg (44% totalt utbytte) av tittelforbindelsen

20 som et offhvitt, amorf, fast materiale. R_f 0,23 (7% metanol/diklormetan); $[\alpha]_D$ -19 ° (c 0,8324, metanol); IR (pulver) 1755, 1644, 1630, 1548, 1516, 1440, 1410, 1226, 1192, 1115 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (dd, 1H, $J=2,0$ Hz, $J=12,9$ Hz, aromatisk), 7,15 (dd, 1H, $J=2,2$ Hz, $J=8,5$ Hz, aromatisk), 7,07

25 (t, 1H, $J=8,5$ Hz, aromatisk), 6,29 (bt, 1H, $J=6$ Hz, NH), 4,80 (m, 1H, metin), 4,42 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, Ph-C- CH_2a), 4,30 (d, 1H, $J=9,6$ Hz, Ph-C- CH_2b), 4,15 (d, 1H, $J=8,2$ Hz, Ph-C- CH_2a), 4,04 (m, 2H, Ph-C- CH_2b , Ph-N- CH_2a), 3,79 (dd, 1H, $J=6,7$ Hz, $J=9,1$ Hz, Ph-N- CH_2b), 3,67 (m, 4H, NH- CH_2s , O- CH_2s), 3,34 (s, 3H, OCH_3),

30 2,36 (kvrt. 2H, $J=6,2$ Hz, O-(CH_2)- CH_2s), 2,03 (s, 3H, O=C- CH_3); 1,61 (s, 3H, Ph-C- CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 171,5, 171,1, 162,5 (d, $J_{\text{CF}}=246$ Hz), 154,2, 138,1 (d, $J_{\text{CF}}=11$ Hz), 128,5 (d, $J_{\text{CF}}=15$ Hz), 127,3 (d, $J_{\text{CF}}=6$ Hz), 113,4, 106,5 (d, $J_{\text{CF}}=28$ Hz), 72,0, 68,4, 61,6, 58,9, 47,5, 41,9, 35,6, 32,2, 28,6, 23,1;

35 HRMS beregn. for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1$: 407,1856. Funnet: 407,1855.

Eksempel 8

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(3-hydroksypropionyl)-3-(3-metyl)-
azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid

En 10 ml gjenvinningskolbe utstyrt med magnetrører,
 5 ble fylt med 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid (0,75 mmol) og
 1,5 ml vann og ble deretter avkjølt til 0 °C. Den fargeløse,
 men svakt blakke løsning ble behandlet med 52 µl β-propiolak-
 ton (0,75 mmol) uten noen observerbar forandring. Kjølebadet
 10 ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemp-
 eratur i 2 timer. Den visuelt uforandrede reaksjonsblanding
 ble fortynnet med 10 ml saltvann og ekstrahert to ganger med
 20 ml diklormetan. De kombinerte, organiske bestanddeler ble
 tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert under dannelsen av
 15 232 g av et offhvitt skum. Dette urene materiale ble rensset
 ved LC på 17 g (230-400) silikagel og eluert med 7% metan-
 ol/diklormetan under dannelsen av 178 g (60%) av tittelforbin-
 delsen som et hvitt, amorf, fast materiale. R_f 0,30 (10%
 metanol/diklormetan); [α]_D -19 ° (c 0,9248, metanol); IR (pul-
 20 ver) 3288, 1754, 1630, 1554, 1517, 1436, 1412, 1289, 1227,
 1193 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (dd, 1H, J=2,1 Hz,
 J=13,0 Hz, aromatisk), 7,14 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,5 Hz, aro-
 matisk), 7,07 (t, 1H, J=8,6 Hz, aromatisk), 6,55 (bt, 1H,
 J=6 Hz, NH), 4,81 (m, 1H, metin), 4,41 (d, 1H, J=8,3 Hz, Ph-C-
 25 CH_{2a}), 4,32 (d, 1H, J=9,6 Hz, Ph-C-CH_{2b}), 4,12 (d, 1H, J=8,4 Hz,
 Ph-C-CH_{2a}), 4,05 (m, 2H, Ph-C-CH_{2b}, Ph-N-CH_{2a}), 3,88 (bs, 2H, HO-
 CH_{2s}), 3,80 (dd, 1H, J=6,8 Hz, J=9,1 Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3,67 (m,
 2H, NH-CH_{2s}), 3,46 (bs, 1H, HO), 2,37 (kvrt. 2H, J=5,6 Hz, HO-
 (CH₂)-CH_{2s}), 2,03 (s, 3H, O=C-CH₃); 1,63 (s, 3H, Ph-C-CH₃);
 30 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 172,8, 171,2, 160,3 (d, J_{CF}=246 Hz),
 154,1, 138,1 (d, J_{CF}=11 Hz), 128,0 (d, J_{CF}=14 Hz), 127,1 (d,
 J_{CF}=6 Hz), 113,3, 106,5 (d, J_{CF}=27 Hz), 72,0, 61,4, 58,8, 58,3,
 47,3, 41,8, 35,7, 32,9, 28,2, 23,0; HRMS beregn. for
 C₁₉H₂₄N₃O₅F₁: 394,1778. Funnet: 394,1788.

35

Eksempel 9

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(4-oksopentanoyl)-3-(3-metyl)azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid

En ovnstørket 10 ml rundkolbe utstyrt med magnetrøre-

stav, ble fylt med 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]]metyl]acetamid (0,75 mmol), 4 ml diklormetan, 100 µl levulinsyre (0,98 mmol), 216 mg EDC·HCl (1,13 mmol), 18 mg dimetylamino-pyridin (0,15 mmol) og ble avkjølt til 0 °C. Den fargeløse løsning ble behandlet med 0,31 ml trietylamin (2,25 mmol) og antok en blek, gul farge. Kjølebadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av 16 timer. Den visuelt uforandrede løsning ble fortynnet med 20 ml vann og ble ekstrahert to ganger med 25 ml diklormetan. De kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket én gang med 20 ml mettet natriumbikarbonat, 15 ml saltvann, ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert under dannelse av 332 mg av en lysegul sirup. Dette urene materiale ble renset ved LC på 20 g (230-400) silikagel og eluert med 5% metanol/diklormetan under dannelse av 256 mg av et offhvitt, amorft, fast materiale. ¹H NMR indikerte at dette materiale var forurenset med 8% (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]]metyl]acetamid ble fjernet ved katalytisk hydrogenolyse med 26 mg 10% palladium-på-karbon i 30 ml tetrahydrofuran inneholdende 10 dråper konsentrert saltsyre. Det resulterende urene materiale ble rekromatografert på 15 g (230-400) silikagel og ble eluert med 5% metanol/diklormetan under dannelse av 116 mg (37% totalt utbytte) av tittelforbindelsen som et hvitt, amorft, fast materiale. R_f 0,16 (5% metanol/diklormetan); [α]_D -19 ° (c 0,9205, metanol); IR (pulver) 1754, 1716, 1631, 1548, 1517, 1440, 1411, 1227, 1193, 1166 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (dd, 1H, J=2,1 Hz, J=13,0 Hz, aromatisk), 7,15 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,5 Hz, aromatisk), 7,07 (t, 1H, J=8,5 Hz, aromatisk), 6,32 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4,80 (m, 1H, metin), 4,46 (d, 1H, J=8,1 Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4,27 (d, 1H, J=9,4 Hz, Ph-C-CH_{2b}), 4,19 (d, 1H, J=8,3 Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4,01 (m, 2H, Ph-C-CH_{2b}, Ph-N-CH_{2a}), 3,79 (dd, 1H, J=6,8 Hz, J=9,1 Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3,68 (m, 2H, NH-CH_{2s}), 2,80 (t, 2H, J=6,5 Hz, CH₃CO-CH_{2s}), 2,35 (m, 2H, N-CO-CH₂), 2,19 (s, 3H, (CH₂)-CO-CH₃), 2,03 (s, 3H, NCO-CH₃), 1,63 (s, 3H, Ph-C-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 207,3, 172,0, 170,9, 160,5 (d, J_{CF}=246 Hz), 153,9, 137,8 (d, J_{CF}=11 Hz), 128,2 (d, J_{CF}=14 Hz), 127,0 (d, J_{CF}=6 Hz), 113,1, 106,2 (d, J_{CF}=28 Hz), 71,7, 61,3,

58,6, 47,1, 41,6, 37,6, 35,5, 29,7, 28,0, 24,6, 22,8; K.F.
vann = 1,67%. Anal. beregn. for $C_{21}H_{26}N_3O_5F_1$ pluss 1,67% vann:
C 59,13, H 6,33, N 9,85. Funnet: C 59,04, H 6,38, N 9,80. HRMS
beregn. for $C_{21}H_{26}N_3O_5F_1$: 419,1856. Funnet: 419,1854.

5

Eksempel 10

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-acetyl-3-(3-metyl)azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]]metyl]acetamid

En ovnstørket 25 ml rundkolbe utstyrt med magnetrør-
stav, ble fylt med 75 mg (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azet-
10 idiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]]metyl]acetamid
(0,23 mmol), 5 ml diklormetan og ble avkjølt til 0 °C. Den
fargeløse, men svakt blakke løsning ble behandlet med 49 µl
trietylamin (0,35 mmol) og 20 µl acetylchlorid (0,28 mmol) og
15 antok en lysegul farge. Kjølebadet ble fjernet, og reaksjons-
blandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av 3 timer.
Den nå klare løsning ble fortynnet med 10 ml vann og ble eks-
trahert to ganger med 20 ml diklormetan. De kombinerte, organ-
iske bestanddeler ble vasket én gang med 15 ml saltvann, ble
20 tørket over $MgSO_4$, filtrert og konsentrert under dannelse av
96 mg av et offhvitt skum. Dette urene materiale ble kombinert
med 28900-RLH-017 og renset ved LC på 10 g (230-400) silikagel
og eluert med 7% metanol/diklormetan under dannelse av 143 mg
av tittelforbindelsen som et hvitt, amorf, fast materiale. R_f
25 0,24 (7% metanol/diklormetan); $[\alpha]_D -21^\circ$ (c 0,9238, metanol);
IR (pulver) 1754, 1646, 1631, 1552, 1517, 1435, 1413, 1288,
1227, 1193 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (dd, 1H,
J=2,1 Hz, J=13,1 Hz, aromatisk), 7,14 (dd, 1H, J=2,2 Hz,
J=8,6 Hz, aromatisk), 7,07 (t, 1H, J=8,5 Hz, aromatisk), 6,40
30 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4,80 (m, 1H, metin), 4,39 (d, 1H,
J=7,9 Hz, Ph-C- CH_{2a}), 4,30 (d, 1H, J=9,5 Hz, Ph-C- CH_{2b}), 4,11
(d, 1H, J=8,2 Hz, Ph-C- CH_{2b}), 4,02 (m, 2H, Ph-C- CH_{2b} , Ph-N- CH_{2a}),
3,79 (dd, 1H, J=6,8 Hz, J=9,1 Hz, Ph-N- CH_{2b}), 3,66 (m, 2H, NH-
CH $_2$ s), 2,03 (s, 3H, HNCO-CH $_3$), 1,90 (s, 3H, NCO-CH $_3$), 1,62 (s,
35 3H, Ph-C-CH $_3$); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 171,0, 170,8, 160,3 (d,
J_{CF}=246 Hz), 154,0, 138,0 (d, J_{CF}=11 Hz), 128,2 (d, J_{CF}=14 Hz),
127,1 (d, J_{CF}=6 Hz), 113,2, 106,3 (d, J_{CF}=27 Hz), 71,8, 61,7,
58,7, 47,3, 41,7, 35,2, 28,1, 22,9, 18,6; K.F. vann = 1,83%.
Anal. beregn. for $C_{18}H_{22}N_3O_4F_1$ pluss 1,83% vann: C 58,41, H 6,20,

N 11,35. Funnet: C 58,43, H 6,45, N 11,27. HRMS beregn. for $C_{18}H_{22}N_3O_4F_1$: 363,1594. Funnet: 363,1585.

Eksempel 11

5 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(2-fluoretyl)-3-(3-metyl)azetidinyll]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid

En ovnstørket 10 ml gjenvinningskolbe utstyrt med magnetrørestav og tilbakeløpskjøler, ble fylt med 262 mg 2-fluor-1-tosyletanol (1,2 mmol), 321 mg (S)-N-[[3-[3-fluor-4-
10 [3-metyl-3-azetidinyll]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]-acetamid (1,0 mmol), 7,0 ml acetonitril og 415 mg pulverformet kaliumkarbonat (3,0 mmol). Den resulterende, hvite suspensjon ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 16 timer. Den visuelt uforandrede reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur,
15 flyktige bestanddeler ble fjernet i vakuum, det resulterende residuum ble fortynnet med 20 ml vann og ekstrahert to ganger med 20 ml diklormetan. De kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket én gang med 20 ml saltvann, ble tørket over $MgSO_4$, filtrert og konsentrert under dannelsen av 394 mg av en lyse-
20 brun sirup. Dette urene materiale ble renset ved LC på 19 g (230-400) silikagel og ble eluert med 7% metanol/diklormetan under dannelsen av 260 mg (71%) av tittelforbindelsen som et lyst ferskenfarget, amorft, fast materiale. R_f 0,30 (7% metanol/diklormetan); $[\alpha]_D$ -21 ° (c 0,95445, metanol); IR (pulver)
25 1753, 1660, 1630, 1550, 1515, 1481, 1435, 1411, 1225, 1195 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (dd, 1H, $J=2,2$ Hz, $J=12,7$ Hz, aromatisk), 7,11 (dd, 1H, $J=2,3$ Hz, $J=8,5$ Hz, aromatisk), 6,98 (t, 1H, $J=8,6$ Hz, aromatisk), 6,32 (bt, 1H, $J=6$ Hz, NH), 4,79 (m, 1H, metin), 4,47 (d, 2H, $J=4,8$ Hz, $J_{HF}=47,4$ Hz, F- CH_2), 4,04 (t, 1H, $J=9,0$ Hz, Ph-N- CH_{2a}), 3,77 (dd, 1H, $J=6,8$ Hz, $J=9,2$ Hz, Ph-N- CH_{2b}), 3,66 (m, 4H, HN- CH_{2s} , N- CH_{2as}), 3,34 (d, 2H, $J=7,2$ Hz, N- CH_{2bs}), 2,75 (dt, 2H, $J=4,9$ Hz, $J_{HF}=28,2$ Hz, F- CH_2-CH_2), 2,03 (s, 3H, O=C- CH_3), 1,64 (s, 3H, Ph-C- CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 170,8, 159,9 (d, $J_{CF}=245$ Hz),
35 153,9, 137,0 (d, $J_{CF}=11$ Hz), 131,1 (d, $J_{CF}=16$ Hz), 127,0 (d, $J_{CF}=7$ Hz), 113,2 (d, $J_{CF}=3$ Hz), 106,2 (d, $J_{CF}=28$ Hz), 82,6 (d, $J_{CF}=166$ Hz), 71,7, 66,0, 58,5 (d, $J_{CF}=19$ Hz), 47,2, 41,6, 36,8, 27,1, 22,8; K.F. vann = 1,05%, anal. beregn. for $C_{18}H_{23}N_3O_3F_2$ pluss 1,66% vann: C 57,87, H 6,39, N 11,25. Funnet:

C 57,67, H 6,43, N 11,18. HRMS beregn. for $C_{18}H_{13}N_3O_3F_2$: 368,1786. Funnet 368,1789.

Eksempel 12

5 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(cyanmetyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]]metyl]acetamid

En ovnstørket 10 ml gjenvinningskolbe utstyrt med magnetrørestav og tilbakeløpskjøler, ble fylt med 321 mg (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]]metyl]acetamid (1,0 mmol), 7,0 ml acetonitril, 76 μ l kloracetonitril (1,2 mmol) og 415 mg pulverformet kaliumkarbonat (3,0 mmol). Den resulterende, hvite suspensjon ble oppvarmet til tilbakeløpskokning og mørknet raskt til en brun farge. TLC etter 20 minutter indikerte praktisk talt fullstendig forbruk av (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]]metyl]acetamid, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Den visuelt uforandrede reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur, flyktige bestanddeler ble fjernet i vakuum, det resulterende residuum ble fortynnet med 20 ml vann og ekstrahert to ganger med 20 ml diklormetan. De kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket én gang med 20 ml saltvann, ble tørket over $MgSO_4$, filtrert og konsentrert under dannelsen av 340 mg av et gult skum. Dette urene materiale ble renset ved LC på 24 g (230-400) silikagel og ble eluert med 5% metanol/diklormetan under dannelsen av 271 mg (75%) av tittelforbindelsen som et hvitt, amorft, fast materiale. R_f 0,30 (5% metanol/diklormetan); $[\alpha]_D$ -22 ° (c 0,9252, metanol); IR (pulver) 1752, 1661, 1631, 1546, 1516, 1480, 1434, 1412, 1227, 1195 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (dd, 1H, $J=2,3$ Hz, $J=12,8$ Hz, aromatisk), 7,13 (dd, 1H, $J=2,2$ Hz, $J=8,5$ Hz, aromatisk), 6,99 (t, 1H, $J=8,6$ Hz, aromatisk), 6,30 (bt, 1H, $J=6$ Hz, NH), 4,79 (m, 1H, metin), 4,03 (t, 1H, $J=9,0$ Hz, Ph-N- CH_{2a}), 3,77 (dd, 1H, $J=6,8$ Hz, $J=9,1$ Hz, Ph-N- CH_{2b}), 3,66 (m, 2H, HN- CH_2 s), 3,55 (s, 4H, N- CH_2 s), 3,49 (s, 2H, NC- CH_2), 2,02 (s, 3H, O=C- CH_3), 1,64 (s, 3H, Ph-C- CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 171,1, 159,9 (d, $J_{CF}=246$ Hz), 154,1, 137,4 (d, $J_{CF}=11$ Hz), 129,7 (d, $J_{CF}=15$ Hz), 126,9 (d, $J_{CF}=7$ Hz), 114,8, 113,3, 106,2 (d, $J_{CF}=28$ Hz), 71,8, 63,3, 47,2, 43,9, 41,6, 36,5, 26,9, 22,8; K.F. vann = 1,42%; anal. beregn. for

$C_{18}H_{21}N_4O_3F_1$ pluss 1,42% vann: C 59,14, H 5,95, N 15,33. Funnet: C 58,96, H 5,88, N 15,33. HRMS beregn. for $C_{18}H_{21}N_4O_3F_1$: 360,1598. Funnet: 360,1610.

5 Eksempel 13

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(5-nitro-2-tiazolyl)-3-(3-metyl)azetidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En ovnstørket 10 ml rundkolbe utstyrt med magnetrørstov, ble fylt med 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (0,75 mmol), 4 ml dimetylsulfoksid og 188 mg 2-brom-5-nitro-tiazol. Denne gylne, homogene løsning ble behandlet med 207 mg pulverformet kaliumkarbonat (1,5 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Den nå mørkebrune suspensjon ble fortynnet med 40 ml diklormetan og vasket med 3 x 15 ml vann, én gang med 15 ml saltvann, ble tørket over $MgSO_4$, filtrert og konsentrert under dannelse av 280 mg av et orange skum. Dette urene materiale ble rensset ved LC på 18 g (230-400) silikagel og ble eluert med 5% metanol/diklormetan under dannelse av 191 mg (56%) av tittelforbindelsen som et gult, fast materiale. Dette materiale ble omkrystallisert fra etylacetat/heksan under dannelse av 88 mg av et gult, fast materiale, smp. 182-185 °C (dek.); R_f 0,29 (5% metanol/diklormetan); $[\alpha]_D^{20}$ -20 ° (c 0,4062, DMSO); IR (pulver) 1747, 1771, 1572, 1517, 1498, 1475, 1439, 1282, 1228, 1199 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (dd, 1H, $J=2,1$ Hz, $J=13,1$ Hz, aromatisk), 7,20 (dd, 1H, $J=2,2$ Hz, $J=8,5$ Hz, aromatisk), 7,12 (t, 1H, $J=8,5$ Hz, aromatisk), 4,79 (m, 1H, metin), 4,51 (d, 2H, $J=8,9$, Ph-C- CH_2 s), 4,24 (d, 2H, $J=9,4$ Hz, Ph-C- CH_2 s), 4,07 (t, 1H, $J=9,0$ Hz, Ph-N- CH_{2a}), 3,79 (dd, 1H, $J=7,0$ Hz, $J=9,5$ Hz, Ph-N- CH_{2b}), 3,62 (m, 2H, NH- CH_2 s), 2,01 (s, 3H, O=C- CH_3), 1,75 (s, 3H, Ph-C- CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$); 201,0 171,9, 171,8, 160,1 (d, $J_{CF}=247$ Hz), 154,6, 145,5, 138,4 (d, $J_{CF}=11$ Hz), 127,1, 126,9 (d, $J_{CF}=6$ Hz), 113,5, 106,5 (d, $J_{CF}=27$ Hz), 72,2, 64,0, 47,4, 41,7, 38,1, 28,0, 22,4; K.F. vann = 0,59%. Anal. beregn. for $C_{19}H_{20}N_5O_5F_1S_1$ pluss 0,59% vann: C 50,48, H 4,53, N 15,49. Funnet: C 50,26, H 4,69, N 15,29.

Eksempel 14(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(metansulfonyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]]metyl]acetamid

En ovnstørket 15 ml rundkolbe utstyrt med magnetrør-
 5 stav, ble fylt med 241 mg (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]]metyl]acetamid (0,75 mmol), 8 ml diklormetan og avkjølt til 0 °C. Den fargeløse, men svakt blakke løsning ble behandlet 0,16 ml trietylamin (1,1 mmol) og 70 µl metansulfonylchlorid (0,90 mmol) uten
 10 noen synlig forandring. Kjølebadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av 3 timer. Den nå klare løsning ble konsentrert til en fargeløs sirup. Dette urene materiale ble rensert ved LC 18 g (230-400) silikagel og ble eluert med 5% metanol/etylacetat under dannelsen av
 15 234 mg (78%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum. R_f 0,30 (5% metanol/etylacetat); $[\alpha]_D -9^\circ$ (c 0,9701, metanol); IR (pulver) 1753, 1664, 1631, 1517, 1436, 1412, 1333, 1228, 1194, 1151 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (dd, 1H, $J=2,2$ Hz, $J=13,0$ Hz, aromatisk), 7,16 (m, 1H, aromatisk), 7,00 (t, 1H, $J=8,6$ Hz, aromatisk), 6,30 (bt, 1H, $J=6$ Hz, NH), 4,80 (m, 1H, metin), 4,24 (d, 2H, $J=7,4$ Hz, Ms-N-CH_{2a} s), 4,05 (t, 1H, $J=9,0$ Hz, Ph-N-CH_{2a}), 3,88 (d, 2H, $J=7,6$ Hz, Ms-N-CH_{2b} s), 3,79 (m, 1H, Ph-N-CH_{2b}), 3,66 (m, 2H, NH-CH_2 s), 2,87 (s, 3H, S-CH_3), 2,03 (s, 3H, O=C-CH_3), 1,68 (s, 3H, Ph-C-CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 171,2, 160,2 (d, $J_{\text{CF}}=246$ Hz), 154,2, 138,3 (d, $J_{\text{CF}}=11$ Hz), 128,2 (d, $J_{\text{CF}}=15$ Hz), 126,9 (d, $J_{\text{CF}}=6$ Hz), 113,5 (d, $J_{\text{CF}}=3$ Hz), 106,5 (d, $J_{\text{CF}}=28$ Hz), 72,0, 60,8, 47,4, 41,8, 36,2, 35,0, 27,4, 23,1; smeltesolvat = 0,3% etylacetat; K.F. vann = 1,05%; anal. beregn. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1\text{S}_1$ pluss 0,3% etylacetat og
 30 1,05% vann: C 50,59, H 5,62, N 10,38. Funnet: C 50,50, H 5,81, N 10,29. HRMS beregn. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1\text{S}_1$: 400,1342. Funnet: 400,1352.

Eksempel 15
 35 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(benzyloksyacetyl)-3-(3-metyl)azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]]metyl]acetamid

En ovnstørket 25 ml rundkolbe utstyrt med magnetrørstav, ble fylt med 313 mg (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidiny]]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]]metyl]acetamid

(0,97 mmol), 10 ml diklormetan og ble avkjølt til 0 °C. Den fargeløse, men svakt blakke løsning ble behandlet med 0,27 ml trietylamin (2,0 mmol) og 0,23 ml benzyloksyacetylchlorid (1,5 mmol) og hvor reaksjonsblandingen ble klar og antok en
 5 blek gul farge. Kjølebadet ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av 16 timer. Den visuelt uforandrede løsning ble fortynnet med 15 ml mettet natriumbikarbonat og ekstrahert to ganger med 20 ml diklormetan. De kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket én gang med
 10 15 ml saltvann, ble tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert under dannelse av 521 av et lysegult skum. Dette urene materiale ble rensed ved LC på 27 g (230-400) silikagel og eluert med 10% metanol/etylacetat under dannelse av 370 g (81%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum. R_f 0,29 (10% metanol/-etylacetat); $[\alpha]_D$ -17 ° (c 0,9516, metanol); IR (pulver) 1754, 1654, 1631, 1548, 1516, 1438, 1411, 1226, 1193, 1122 cm^{-1} ;
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (dd, 1H, $J=2,2$ Hz, $J=13,0$ Hz, aromatisk), 7,33 (m, 5H, aromatisk), 7,15 (dd, 1H, $J=2,2$ Hz, $J=8,5$ Hz, aromatisk), 7,04 (t, 1H, $J=8,6$ Hz, aromatisk), 6,42
 20 (bt, 1H, $J=6$ Hz, NH), 4,79 (m, 1H, metin), 4,57 (s, 2H, Ph-CH_2), 4,50 (d, 1H, $J=9,0$ Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4,33 (d, 1H, $J=9,7$ Hz, Ph-C-CH_{2b}), 4,23 (d, 1H, $J=9,2$ Hz, Ph-C-CH_{2b}), 4,04 (m, 4H, Ph-C-CH_{2a} , O-CH_2 , Ph-N-CH_{2a}), 3,79 (dd, 1H, $J=6,8$ Hz, $J=9,0$ Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3,66 (m, 2H, NH-CH_2), 2,02 (s, 3H, O=C-CH_3), 1,61 (s,
 25 3H, Ph-C-CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 171,1, 169,6, 160,3 (d, $J_{\text{CF}}=246$ Hz), 154,1, 138,1 (d, $J_{\text{CF}}=11$ Hz), 137,0, 128,4, 128,2, 128,0, 127,9, 127,2 (d, $J_{\text{CF}}=6$ Hz), 113,3, 106,5 (d, $J_{\text{CF}}=26$ Hz), 73,3, 71,9, 69,0, 62,4, 59,4, 47,4, 41,8, 36,7, 28,2, 23,0; HRMS beregn. for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1$: 470,2091. Funnet: 470,2101.

30

Eksempel 16

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(hydroksyacetyl)-3-(3-metyl)azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En 250 ml Parr-kolbe ble fylt med en løsning av
 35 310 mg (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(benzyloksyacetyl)-3-(3-metyl)-azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (0,66 mmol) i 30 ml metanol og 31 mg 10% palladium-på-karbon. Den sorte suspensjon ble anbrakt under 2,8 kg/cm^2 hydrogen med risting i 16 timer og hvor trykket forble konstant. Reaksjonen

ble overvåket ved TLC-analyse med flere ytterligere ekvivalenter 10% palladium-på-karbon (300 mg totalmengde) og forlenget tid (5 dager) for fullt ut å forbruke (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(benzyloksyacetyl)-3-(3-metyl)azetidiny]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en pute av "Celite" og konsentrert under dannelsen av 221 mg (88%) av tittelforbindelsen som et offhvitt, amorft, fast materiale. R_f 0,21 (15% metanol/etylacetat); $[\alpha]_D$ -20 ° (c 0,9432, metanol); IR (pulver) 1754, 1655, 1632, 1552, 1517, 1481, 1435, 1412, 1227, 1192 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (d, 1H, $J=2,1$ Hz, $J=13,0$ Hz, aromatisk), 7,15 (dd, 1H, $J=2,2$ Hz, $J=8,5$ Hz, aromatisk), 7,07 (t, 1H, $J=8,6$ Hz, aromatisk), 6,37 (bt, 1H, $J=6$ Hz, NH), 4,80 (m, 1H, metin), 4,38 (m, 2H, Ph-C- $\text{CH}_{2a\&b}$), 4,01 (m, 5H, Ph-C- $\text{CH}_{2a\&b}$, HO- CH_2 , Ph-N- CH_{2a}), 3,79 (dd, 1H, $J=6,8$ Hz, $J=9,1$ Hz, Ph-N- CH_{2b}), 3,68 (m, 2H, HN- CH_2s), 2,03 (s, 3H, O=C- CH_3), 1,65 (s, 3H, Ph-C-CH) 171,3, 170,9, 160,1 (d, $J_{\text{CF}}=246$ Hz), 153,9, 138,1 (d, $J_{\text{CF}}=11$ Hz), 127,6 (d, $J_{\text{CF}}=14$ Hz), 126,9 (d, $J_{\text{CF}}=6$ Hz), 113,1, 106,3 (d, $J_{\text{CF}}=28$ Hz), 71,8, 60,1, 59,3, 58,5, 47,1, 41,6, 37,0, 28,0, 22,8; HRMS beregn. for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1$: 379,1543. Funnet: 379,1542.

Eksempel 17

(S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidiny]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

25 Trinn 1: 4-hydroksy-4-[4-[[[(fenylmetoksy)karbonyllamino]fenyl]-1-piperidinkarboksy]syrefenylmetylester

Til en løsning av 5,00 g N-(karbobenzyloksy)-4-bromanilin i 80 ml tørt tetrahydrofuran ved -78 °C under N_2 ble det tilsatt dråpevis n-butyllitium (21,4 ml, 1,6 M i heksan) i løpet av 5 minutter. Den resulterende gule løsning ble omrørt ved -78 °C i 30 minutter og ble deretter behandlet med en løsning av 3,99 g N-(karbobenzyloksy)-4-piperidon i 17 ml tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer under hvilket tidspunkt reaksjonstemperaturen fikk stige til 0 °C, og reaksjonen ble stanset med 30 ml mettet, vandig ammoniumklorid. Blandingen ble deretter fortynnet med 100 ml vann, lagene ble separert, den vandige fase ble ekstrahert med dietyleter, og den kombinerte, organiske fase ble vasket med 50 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og

konsentrert under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på silikagel (230-400 mesh, 350 g) og ble eluert med etylacetat/heksan (25/75), og de fraksjoner som hadde en $R_f = 0,38$ ved TLC (etylacetat/heksan, 50/50), ble samlet og konsentrert
5 under redusert trykk under dannelsen av tittelforbindelsen, smp. 156-158 °C.

Trinn 2: 3,6-dihydro-4-[4-[[[(fenylmetoksy)karbonyl]amino]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenylmetylester

10 En løsning av 4-hydroksy-4-[4-[[[(fenylmetoksy)karbonyl]amino]fenyl]-1-piperidinkarboksylysyrefenylmetylester (eksempel 17, trinn 1, 2,50 g) i tørt metylenklorid under N_2 ble behandlet med 0,84 ml trifluoreddiksyre, ble omrørt ved omgivende temperatur i 3 timer, ble fortynnet med 25 ml mettet,
15 vandig kaliumkarbonat for å nøytralisere overskuddet av trifluoreddiksyre, og lagene ble separert. Den organiske fase ble vasket med 20 ml vann og 20 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble kromatografert på silikagel (230-400 mesh,
20 300 g) og eluert med en gradient av etylacetat/heksan (20/80-50/50). Samling av fraksjoner med en $R_f = 0,69$ ved TLC (etylacetat/heksan, 50/50) og fjerning av løsningsmidlet under redusert trykk ga tittelforbindelsen, smp. 146-148 °C.

25 Trinn 3: (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenylmetylester

En løsning av 3,6-dihydro-4-[4-[[[(fenylmetoksy)karbonyl]amino]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenylmetylester
30 (eksempel 17, trinn 2, 0,500 g) i 5,7 ml tørt tetrahydrofuran ved -78 °C under N_2 ble behandlet med n-butyllitium (0,73 ml, 1,6 M i heksan) dråpevis i løpet av 5 minutter. Den resulterende blanding ble omrørt ved -78 °C i 45 minutter og ble deretter behandlet dråpevis med (R)-(-)-glysidylbutyrat. Den resulterende
35 løsning fikk oppvarmes til omgivende temperatur i løpet av ca. 45 minutter og ble omrørt i ytterligere 20 timer, hvorefter reaksjonen ble stanset med 10 ml mettet, vandig ammoniumklorid, ble fortynnet med 20 ml vann og ekstrahert med 2 x 15 ml etylacetat. Den kombinerte, organiske fase ble vasket

med 10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av det urene produkt som ble kromatografert på silikagel (230-400 mesh, 40 g) og ble eluert med metanol/metylenklorid (1/99). Samling og konsentrering av fraksjonene med en R_f = 0,37 ved TLC (metanol/kloroform, 5/95) ga tittelforbindelsen, smp. 131,5-133,5 °C.

Trinn 4: (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[(metylsulfonyl)oksy]-metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylsyrefenylmetylester

En løsning av (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylsyrefenylmetylester (eksempel 17, trinn 3, 970 mg) og 0,50 ml trietylamin i 9,5 ml tørt metylenklorid ved 0 °C under N_2 ble dråpevis behandlet med 0,20 ml metansulfonylklorid. Den resulterende blanding ble omrørt ved 0 °C i 1 time, ble fortynnet med 40 ml metylenklorid, ble vasket med 10 ml vann, 10 ml mettet, vandig natriumbikarbonat og 10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av tittelforbindelsen, smp. 166-168 °C.

Trinn 5: (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinkarboksylsyrefenylmetylester

En blanding av (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[(metylsulfonyl)oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylsyrefenylmetylester (eksempel 17, trinn 4, 935 mg) og 4 ml konsentrert, vandig ammoniumhydroksid i 4 ml isopropanol og 4 ml tetrahydrofuran ble anbrakt i et forseglet rør og ble nedsenket i et oljebad opprettholdt ved 95 °C i 18 timer. Blandingen ble deretter fortynnet med 40 ml metylenklorid, ble vasket med 20 ml saltvann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under dannelsen av 5-aminometyl-2-oksazolidinonmellomprodukt (R_f = 0,34 ved TLC, metanol/kloroform, 10/90). En løsning av 783 mg av dette mellomprodukt og 1,55 ml pyridin i 19 ml tørt metylenklorid ved 0 °C under N_2 ble behandlet med 0,90 ml eddiksyreanhydrid, og den resulterende løsning ble oppvarmet til omgivende temperatur under om-

røring i 1,5 timer. Blandingen ble deretter fortynnet med 20 ml metylenklorid, ble vasket med 10 ml vann, 2 x 10 ml mettet, vandig natriumbikarbonat og 10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av det urene produkt som ble kromatografert på silikagel (230-400 mesh, 75 g) og eluert med en gradient av metanol/metylenklorid (1/99-2/98). Samling og konsentrering av fraksjonene med en $R_f = 0,26$ ved TLC (metanol/kloroform, 5/95) ga tittelforbindelsen, smp. 166-169 °C.

10

Trinn 6: (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]-5-ok-sazolidinyl]metyl]acetamid

En blanding av (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinkarbonsytsyrefenylmetylester (eksempel 17, trinn 5, 625 mg) og 300 mg 10% palladium-på-karbon i 100 ml metanol ble ristet på en Parr-apparatur under en hydrogenatmosfære på 2,8 kg/cm² i 1 time og ved 1,4 kg/cm² i 16 timer, katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom "Celite", og filtratet ble konsentrert under redusert trykk under dannelse av tittelforbindelsen, smp. 169-171 °C.

20

Eksempel 18

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloksy)acetyl]-4-piperidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

25

En blanding av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 17, 300 mg) og 0,20 ml trietylamin i 19 ml tørt metylenklorid ved 0 °C under N₂ ble behandlet med 0,18 ml benzyloksyacetylchlorid, og den resulterende løsning ble omrørt ved 0 °C i 1 time og ved omgivende temperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket med 2 x 10 ml vann, 10 ml mettet, vandig natriumbikarbonat og 10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av det urene produkt som ble kromatografert på silikagel (230-400 mesh, 45 g) og ble eluert med en gradient av metanol/metylenklorid (1/99-2/98). Samling og konsentrering av fraksjonene med en $R_f = 0,28$ ved TLC (metanol/kloroform, 5/95) ga tittelforbindelsen, NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,45, 7,35, 7,18,

35

6,26, 4,75, 4,63, 4,22, 4,04, 3,78, 3,70, 3,60, 3,09, 2,70, 2,02, 1,85, 1,60 δ.

Eksempel 19

5 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-4-piperidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid

En blanding av (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloksy)-acetyl]-4-piperidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]-acetamid (eksempel 18, 207 mg) og 100 mg 10% palladium-på-karbon i 9 ml metanol ble ristet på en Parr-apparatur under en hydrogenatmosfære på 2,8 kg/cm² i 20 timer, katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom "Celite", og filtratet ble konsentrert under redusert trykk under dannelsen av det urene produkt som ble kromatografert på silikagel (230-400 mesh, 20 g) og ble eluert med en gradient av metanol/metylenklorid (5/95-10/90). Samling og konsentrering av fraksjonene med en R_f = 0,26 ved TLC (metanol/kloroform, 10/90) og omkrystallisering fra metylenklorid/dietyleter ga tittelforbindelsen, smp. 155-157 °C.

20

Eksempel 20

(S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyll)-3-fluorfenyll]-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid

Trinn 1: 1-(3-fluorfenyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-dihydrosilasyklopentan

25

En løsning av 22,9 ml friskt destillert diisopropylamin i 175 ml tørt tetrahydrofuran ved -78 °C under N₂ ble behandlet dråpevis med n-butyllitium (1,6 M i heksan, 109 ml) i løpet av 15 minutter, og den resulterende blanding ble omrørt ved -78 °C i 45 minutter og ble deretter tilsatt i løpet av 10 minutter via sprøyte til en løsning av 8,00 ml 3-fluor-anilin i 166 ml tørt tetrahydrofuran ved -78 °C under N₂. Den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt ved -78 °C i 50 minutter og ble deretter behandlet med en løsning av 18,3 g 1,1,4,4-tetrametyl-1,4-diklordisilylen i 85 ml tørt tetrahydrofuran. Blandingen fikk langsomt oppvarmes til omgivende temperatur i løpet av 4 timer under omrøring og ble deretter vasket med 2 x 200 ml vann og 100 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk

under dannelse av tittelforbindelsen, NMR (CDCl₃, 400 MHz)
7,12, 6,65, 6,58, 0,86, 0,24 δ.

Trinn 2: 3,6-dihydro-4-[[trifluormetyl)sulfonyl]oksy]-1(2H)-pyridinkarboksytsyre-1,1-dimetyletylester

En løsning av 8,70 ml friskt destillert diisopropylamin i 133 ml tørt tetrahydrofuran ved -78 °C under N₂ ble behandlet dråpevis med n-butyllitium (1,6 M i heksan, 41,5 ml) i løpet av 10 minutter, og den resulterende blanding ble omrørt ved -78 °C i 1 time og ble deretter behandlet med en løsning av 12,0 g 1-(1,1-dimetyletoksykarbonyl)-4-piperidon i 120 ml tørt tetrahydrofuran dråpevis i løpet av 10 minutter. Den resulterende blanding ble omrørt ved -78 °C i 40 minutter og ble deretter behandlet med en løsning av 22,0 g N-fenyltrifluormetansulfonimid i 62 ml tørt tetrahydrofuran i løpet av 5 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 10 minutter og ved 0 °C i 4 timer, og reaksjonen ble deretter stanset med 200 ml vann. Lagene ble separert, den vandige fase ble ekstrahert med 100 ml dietyleter, og den kombinerte, organiske fase ble vasket med 50 ml saltvann, ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av tittelforbindelsen, NMR (CDCl₃, 400 MHz) 5,77, 4,05, 3,64, 2,45, 1,48 δ.

Trinn 3: 3,6-dihydro-4-[4-amino-2-fluorfenyl]-1(2H)-pyridinkarboksytsyre-1,1-dimetyletylester

En løsning av 1-(3-fluorfenyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilasyklopentan (eksempel 20, trinn 1, 19,1 g) i 150 ml tørt tetrahydrofuran ved -78 °C under N₂ ble dråpevis behandlet med sek.-butyllitium (1,3 M i sykloheksan, 60,3 ml) i løpet av 10 minutter, og den resulterende blanding ble omrørt ved -78 °C i 2,25 timer. En løsning av sinkklorid (0,5 M i tetrahydrofuran, 150 ml) ble deretter tilsatt i løpet av 15 minutter, og blandingen fikk oppvarmes til omgivende temperatur i løpet av 1 time under omrøring. En løsning av 3,6-dihydro-4-[[trifluormetyl)sulfonyl]oksy]-1(2H)-pyridinkarboksytsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 20, trinn 2, 20,8 g) i 63 ml tørt tetrahydrofuran og 1,45 g tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) ble tilsatt, og blandingen ble av-

gasset, ble oppvarmet til tilbakeløpskokning, ble kokt under tilbakeløpskjøling i 5 minutter, avkjølt til omgivende temperatur og omrørt i 12 timer. Blandingen ble deretter fortynnet med 150 ml vann, lagene ble separert, den vandige fase ble ekstrahert med 2 x 100 ml dietyleter, og den kombinerte, organiske fase ble vasket med 100 ml vann og 100 ml saltvann, ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble deretter oppløst i 630 ml metanol og behandlet med 17,3 g vannfritt kaliumkarbonat, og blandingen ble omrørt ved omgivende temperatur i 40 minutter, ble konsentrert under redusert trykk, fortynnet med 100 ml vann og ekstrahert med 2 x 150 ml dietyleter. Den kombinerte, organiske fase ble vasket med 50 ml vann og 50 ml saltvann, ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av det urene produkt som ble kromatografert på silikagel (230-400 mesh, 1 kg) og eluert med en gradient av etylacetat/heksan (15/85-50/50). Samling og konsentrering av fraksjoner med en $R_f = 0,17$ ved TLC (etylacetat/heksan, 25/75) ga tittelforbindelsen, smp. 123-125 °C.

Trinn 4: 4-[4-[[4-(fenylmetoksy)karbonyl]amino-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester]

En blanding av 3,6-dihydro-4-[4-amino-2-fluorfenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 20, trinn 3, 11,44 g) og 4 g 10% palladium-på-karbon i 400 ml metanol i fire Parr-kolber ble ristet på en Parr-apparatur under en hydrogenatmosfære på 2,8 kg/cm² i 2 timer, katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom "Celite", og filtratet ble konsentrert under redusert trykk under dannelsen av 4-[4-amino-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylestermellomproduktet. En blanding av 11,17 g av dette mellomprodukt og 6,57 g natriumbikarbonat i 390 ml tørt tetrahydrofuran ble behandlet med 5,86 ml benzyklorformiat, og den resulterende blanding ble omrørt ved omgivende temperatur i 15 timer og vasket med 200 ml vann. Den vandige fase ble ekstrahert med 150 ml metylenklorid, og den kombinerte, organiske fase ble vasket med 50 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av det urene produkt som ble kromatografert på sili-

kagel (70-230 mesh, 800 g) og ble eluert med en gradient av etylacetat/heksan (15/85-25/75). Samling og konsentrering av fraksjoner med en $R_f = 0,38$ ved TLC (etylacetat/heksan, 25/75) ga tittelforbindelsen, smp. 96-98 °C.

5

Trinn 5: (R)-(-)-4-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester

En løsning av 4-[4-[[fenylmetoksy)karbonyl]amino-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 20, trinn 4, 0,500 g) i 5,7 ml tørt tetrahydrofuran ved -78 °C under N_2 ble dråpevis behandlet med n-butyllitium (0,73 ml, 1,6 M i heksan) i løpet av 5 minutter. Den resulterende blanding ble omrørt ved -78 °C i 45 minutter og ble deretter dråpevis behandlet med (R)-(-)-glysidylbutyrat. Den resulterende løsning fikk oppvarmes til omgivende temperatur i løpet av ca. 45 minutter og ble omrørt i ytterligere 20 timer, hvorefter reaksjonen ble stanset med 10 ml mettet, vandig ammoniumklorid, blandingen ble fortynnet med 20 ml vann og ekstrahert med 2 x 15 ml etylacetat. Den kombinerte, organiske fase ble vasket med 10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av det urene produkt som ble kromatografert på silikagel (230-400 mesh, 40 g) og ble eluert med metanol/metylenklorid (1/99). Samling og konsentrering av disse fraksjoner med en $R_f = 0,37$ ved TLC (metanol/kloroform, 5/95) ga tittelforbindelsen, smp. 120-122 °C.

30

Trinn 6: (R)-(-)-4-[4-[5-[[metylsulfonyl)oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester

35

En løsning av (R)-(-)-4-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 20, trinn 5, 970 mg) og 0,50 ml trietylamin i 9,5 ml tørt metylenklorid ved 0 °C under N_2 ble dråpevis behandlet med 0,20 ml metansulfonylklorid. Den resulterende blanding ble omrørt ved 0 °C i 1 time, ble fortynnet med 40 ml metylenklorid, vasket med 10 ml vann, 10 ml mettet, vandig natriumbikarbonat og 10 ml saltvann, ble tørket over

vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av tittelforbindelsen, smp. 163-165 °C.

Trinn 7: (R)-(-)-4-[4-[5-(azidometyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester

En blanding av (R)-(-)-4-[4-[5-[(metylsulfonyl)-oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 20, trinn 6, 13,83 g) og 7,62 g natriumazid i 117 ml tørt dimetylformamid under N₂ ble omrørt ved 60 °C i 5 timer og ved omgivende temperatur i 16 timer. Blandingen ble deretter fortynnet med 200 ml etylacetat, ble vasket med 8 x 100 ml vann og 100 ml saltvann, ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av tittelforbindelsen, smp. 109-110 °C.

Trinn 8: (S)-(-)-4-[4-[5-(aminometyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester

En løsning av (R)-(-)-4-[4-[5-(azidometyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 20, trinn 7, 12,05 g) i 96 ml tørt tetrahydrofuran under N₂ ble behandlet med 8,29 g trifenyldifosfin i løpet av 5 minutter, og den resulterende blanding ble omrørt ved omgivende temperatur i 2 timer. Blandingen ble deretter behandlet med 3,1 ml vann, ble oppvarmet til 40 °C, omrørt ved 40 °C i 5 timer og ved omgivende temperatur i 12 timer og ble deretter konsentrert under redusert trykk under dannelsen av en viskøs olje som ble kromatografert på silikagel (70-230 mesh, 500 g) og ble eluert med en gradient av metanol/metylenklorid (2,5/97,5-15/85). Samling og konsentrering av disse fraksjoner med en R_f = 0,26 ved TLC (metanol/kloroform, 10/90) ga tittelforbindelsen, smp. 136-137 °C.

Trinn 9: (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester

En løsning av (S)-(-)-4-[4-[5-(aminometyl)-2-okso-3-

oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 20, trinn 8, 9,45 g) i 96 ml tørt metylenklorid under N₂ ble behandlet med 5,82 ml pyridin og 3,40 ml eddiksyreanhydrid, og den resulterende blanding ble
 5 omrørt ved omgivende temperatur i 4 timer, ble fortynnet med 25 ml metylenklorid, vasket med 25 ml vann, 25 ml mettet, vandig natriumbikarbonat og 25 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av det urene produkt som deretter ble kromatografert
 10 på silikagel (230-400 mesh, 350 g) og ble eluert med en gradient av metanol/kloroform (2,5/97,5-7,5/92,5). Samling og konsentrering av disse fraksjoner med en R_f = 0,51 ved TLC (metanol/kloroform, 10/90) ga tittelforbindelsen, smp. 144-146 °C.

15

Trinn 10: (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En løsning av (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-
 20 fenylmetyler (eksempel 20, trinn 9, 10,44 g) i 100 ml tørt metylenklorid ved 0 °C under N₂ ble behandlet med 24,0 ml trifluoreddiksyre i løpet av 1 minutt, og den resulterende blanding ble omrørt ved 0 °C i 1,75 time, ble konsentrert under redusert trykk, ble fortynnet med 100 ml vann, avkjølt i et
 25 isbad, justert til pH 11 med mettet, vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med metanol/metylenklorid (5/95, 6 x 100 ml). Den kombinerte, organiske fase ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av tittelforbindelsen, smp. 163-164 °C.

30

Eksempel 21

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloksy)acetyl]-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel
 35 18 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 20) istedenfor (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]-acetamid og rense det urene produkt ved triturerering med kloro-

form/dietyleter og filtrering, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 147-149 °C.

Eksempel 22

5 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-4-piperidinyl]-3-fluor-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En blanding av (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloksy)-acetyl]-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]acetamid (eksempel 21, 5,00 g) og 2,8 g 20% palladium-
10 hydroksid-på-karbon i 500 ml metanol ble omrørt under en hydrogenatmosfære (ballong) i 4 timer, katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom "Celite", og filtratet ble konsentrert under redusert trykk, ble trituret med metylenklorid/-dietyleter og filtrert under dannelsen av tittelforbindelsen,
15 smp. 182-183 °C.

Eksempel 23

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(indol-2-karbonyl)-4-piperidinyl]-3-fluor-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

20 En løsning av 79 mg indol-2-karboksytsyre og 80 mg 1,1'-karbonyldiimidazol i 2,0 ml tørt tetrahydrofuran ble omrørt ved omgivende temperatur i 1 time, og en løsning av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 20, 150 mg) i 6,0 ml tørt
25 tetrahydrofuran ble tilsatt. Blandingen ble deretter omrørt ved omgivende temperatur i 19 timer, ble konsentrert under redusert trykk, fortynnet med 20 ml metylenklorid, vasket med 10 ml mettet, vandig natriumbikarbonat, 10 ml vann og 10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av det urene produkt
30 som ble kromatografert på silikagel (70-230 mesh, 10 g) og eluert med metanol/metylenklorid (7,5/92,5). Samling og konsentrering av disse fraksjoner med en $R_f = 0,67$ ved TLC (metanol/kloroform, 10/90) og omkrystallisering fra kloroform/dietyleter ga tittelforbindelsen, smp. 223-225 °C.
35

Eksempel 24

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(isoksazol-5-karbonyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En løsning av 79 mg isoksazol-5-karboksylsyre og
5 80 mg 1,1'-karbonyldiimidazol i 2,0 ml tørt tetrahydrofuran
ble omrørt ved omgivende temperatur i 1 time, og en løsning av
(S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 20, 150 mg) i 6,0 ml tørt tetrahydrofuran ble tilsatt. Blandingen ble deretter omrørt
10 ved omgivende temperatur i 19 timer, ble konsentrert under
reduisert trykk, ble fortynnet med 20 ml metylenklorid, vasket
med 10 ml mettet, vandig natriumbikarbonat, 10 ml vann og
10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og
konsentrert under redusert trykk under dannelsen av det urene
15 produkt som ble kromatografert på silikagel (70-230 mesh,
10 g) og eluert med metanol/metylenklorid (7,5/92,5). Samling
og konsentrering av disse fraksjoner med en $R_f = 0,67$ ved TLC
(metanol/kloroform, 10/90) og omkrystallisering fra kloro-
form/dietyleter ga tittelforbindelsen, smp. 290-292 °C.

20

Eksempel 25

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(metylsulfonyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En løsning av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidin-
25 yl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 20,
125 mg) og 60 µl pyridin i 1,9 ml tørt metylenklorid ved 0 °C
ble behandlet med 32 µl metansulfonylklorid, og den resulter-
ende blanding ble omrørt ved 0 °C i 1 time og ved omgivende
temperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter for-
30 tynnet med 30 ml metylenklorid, ble vasket med 10 ml vann og
10 ml saltvann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsen-
trert under redusert trykk, og residuet ble omkrystallisert
fra metylenklorid/dietyleter under dannelsen av tittelforbin-
delsen, smp. 240-242 °C.

35

Eksempel 26

(S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylysyremetylester

En blanding av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidin-

yl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 20, 150 mg) og 75 mg natriumbikarbonat i 6 ml tørt tetrahydrofuran ved 0 °C under N₂ ble behandlet med 38 µl metylklorformiat, og den resulterende blanding ble omrørt ved 0 °C i 1 time. Reak-
 5 sjonsblandingen ble deretter fortynnet med 20 ml etylacetat, ble vasket med 10 ml vann og 10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk, og residuet ble omkrystallisert fra metylenklorid/dietyleter under dannelse av tittelforbindelsen, smp. 165-166 °C.

10

Eksempel 27

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(cyanmetyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En blanding av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidin-
 15 yl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 20, 150 mg), 31 µl kloracetonitril og 124 mg vannfritt kaliumkarbonat i 4 ml tørr acetonitril under N₂ ble omrørt ved omgivende temperatur i 20 timer, ble fortynnet med 20 ml metylenklorid, vasket med 10 ml vann og 10 ml saltvann, ble tørket over vann-
 20 fritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk, og residuet ble omkrystallisert fra metylenklorid/dietyleter under dannelse av tittelforbindelsen, smp. 165-167 °C.

Eksempel 28

25 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(2-fluoretyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 27 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 2-fluoretyl-4-toluensulfonsyreester istedenfor kloracetonitril
 30 og rensing av det urene produkt ved kromatografi på silikagel (70-230 mesh, 30 g) og eluering med metanol/metylenklorid, ble forbindelsen erholdt, smp. 155-157 °C.

Eksempel 29

35 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En blanding av (S)-(-)-3-[[2-okso-3-[4-(4-piperidin-yl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 20, 150 mg), 171 mg 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-

hydroklorid og 34 µl maursyre i 6 ml tørt tetrahydrofuran ble omrørt ved omgivende temperatur i 1 time, ble fortynnet med 10 ml metylenklorid, vasket med 10 ml vann og 10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under
 5 redusert trykk, og residuet ble omkrystallisert fra metylenklorid/dietyleter under dannelsen av tittelforbindelsen, smp. 186-187 °C.

Eksempel 30

10 (S)-(-)-4-[4-[5-[(2,2-dikloracetyl)amino]metyl]-2-okso-3-ok-sazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-di-metyletylester

En løsning av (S)-(-)-4-[4-[5-(aminometyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-di-
 15 metyletylester (eksempel 20, trinn 8, 400 mg) i 4,1 ml tørt metylklorid ved 0 °C under N₂ ble behandlet med 0,21 ml trietylamin og 0,11 ml dikloracetylklorid, og den resulterende blanding ble omrørt ved 0 °C i 3 timer, ble fortynnet med 10 ml metylenklorid, vasket med 10 ml vann, 10 ml mettet, van-
 20 dig natriumbikarbonat og 10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av det urene produkt som deretter ble kromatografert på silikagel (70-230 mesh, 50 g) og ble eluert med metanol/-kloroform (5/95). Samling og konsentrering av disse fraksjoner
 25 med en R_f = 0,53 ved TLC (metanol/kloroform, 10/90), triturer-ing med metylenklorid/dietyleter og filtrering ga tittelforbindelsen, smp. 168-170 °C.

Eksempel 31

30 (S)-(-)-2,2-diklor-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-(4-piperidinyl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 20, trinn 10), og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-4-[4-[5-[(2,2-dikloracetyl)amino]-
 35 metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 39) istedenfor (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetyl-amino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyrefenylmetylester, ble tittelforbindelsen erholdt, NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,37, 7,22, 7,10,

5,99, 5,29, 4,83, 4,07, 3,78, 3,71, 3,30, 2,98, 2,83, 2,09, 1,81 δ .

Eksempel 32

5 (S)-(-)-2,2-diklor-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)-acetyl]-4-piperidinyl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 18 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-2,2-diklor-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-(4-piperidinyl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 31) istedenfor
 10 (S)-(-)-3-N-[4-(4-piperidinyl)fenyl]-5-acetamidometyl-2-oksazolidinon og acetoksyacetylklorid istedenfor benzyloksyacetylklorid, ble tittelforbindelsen erholdt, NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,42, 7,15, 6,24, 4,77, 4,04, 3,77, 3,68, 3,20, 3,07, 2,71,
 15 2,20, 2,02, 1,88, 1,68 δ .

Eksempel 33

(S)-(-)-2,2-diklor-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(hydroksy)-acetyl]-4-piperidinyl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

20 En blanding av (S)-(-)-2,2-diklor-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-4-piperidinyl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 32, 110 mg) og 60 mg vannfritt kaliumkarbonat i 8,8 ml metanol ble omrørt under N₂ ved omgivende temperatur i 1 time og ble deretter konsentrert under
 25 redusert trykk og ble kromatografert på silikagel (70-230 mesh, 10 g) og ble eluert med metanol/kloroform (10/90). Samling og konsentrering av disse fraksjoner med en R_f = 0,41 ved TLC (metanol/kloroform, 10/90), rensing på nytt ved radialkromatografi (2 000 μ silikagelplate) og eluering med
 30 metanol/metylenklorid, og triturerering med kloroform/dietyleter ga tittelforbindelsen, NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,46, 7,39, 7,15, 5,99, 4,84, 4,74, 4,22, 4,09, 3,77, 3,61, 3,10, 2,79, 1,89, 1,65 δ .

Eksempel 34

(S)-(-)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-4-piperidinyl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 18 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av

(S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorfenyl]-5-oksa-
zolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 20) istedenfor (S)-(-)-N-
[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]-
acetamid og acetoksyacetylklorid istedenfor benzyloksyacetyl-
5 klorid, ble tittelforbindelsen erholdt, NMR (CDCl₃, 400 MHz)
7,42, 7,15, 6,24, 4,77, 4,04, 3,77, 3,68, 3,20, 3,07, 2,71,
2,20, 2,02, 1,88, 1,68 δ.

Eksempel 35

10 (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)-3,5-difluorfenyl]-5-
oksazolidinyl]metyl]acetamid

Trinn 1: 1-(3,5-difluorfenyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-
disilasyklopentan

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 1 i
15 eksempel 20 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved an-
vendelse av 3,5-difluoranilin istedenfor 3-fluoranilin, ble
tittelforbindelsen erholdt, NMR (CDCl₃, 400 MHz) 6,38, 6,31,
0,87, 0,17 δ.

20 Trinn 2: 3,6-dihydro-4-[4-amino-2,6-difluorfenyl]-1(2H)-pyri-
dinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 3 i
eksempel 20 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved an-
vendelse av 1-(3,5-difluorfenyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-
25 disilasyklopentan (eksempel 35, trinn 1) istedenfor 1-(3-
fluorfenyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilasyklopentan,
ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 134-135 °C.

30 Trinn 3: 4-[4-[[(fenylmetoksy)karbonyllamino-2,6-difluorfen-
yl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 4 i
eksempel 20 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved an-
vendelse av 3,6-dihydro-4-[4-amino-2,6-difluorfenyl]-1(2H)-
pyridinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 35, trinn
35 2) istedenfor 3,6-dihydro-4-[4-amino-2-fluorfenyl]-1(2H)-pyri-
dinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester og ved rensing av det
urene produkt ved triturerings med etylacetat/heksan og fil-
trering, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 153-155 °C.

Trinn 4: (R)-(-)-4-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]-2,6-difluorfenyl]-1-piperidinkarboksytsyre-1,1-dimetyletylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 3 i eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 4-[4-[[fenylmetoksy]karbonyl]amino-2,6-difluorfenyl]-1-piperidinkarboksytsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 35, trinn 3) istedenfor 3,6-dihydro-4-[4-[[fenylmetoksy]karbonyl]amino]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksytsyrefenylmetyler, ble tittelforbindelsen erholdt, NMR (CDCl₃, 400 MHz), 7,11, 4,75, 4,22, 3,96, 3,75, 3,06, 2,76, 2,50, 1,98, 1,65, 1,48 δ.

Trinn 5: (R)-(-)-4-[4-[5-[[metylsulfonyl]oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2,6-difluorfenyl]-1-piperidinkarboksytsyre-1,1-dimetyletylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 4 i eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (R)-(-)-4-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]-2,6-difluorfenyl]-1-piperidinkarboksytsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 35, trinn 4) istedenfor (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksytsyrefenylmetyler, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 125-126 °C.

Trinn 6: (R)-(-)-4-[4-[5-(azidometyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]-2,6-difluorfenyl]-1-piperidinkarboksytsyre-1,1-dimetyletylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 7 i eksempel 20 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (R)-(-)-4-[4-[5-[[metylsulfonyl]oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2,6-difluorfenyl]-1-piperidinkarboksytsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 35, trinn 5) istedenfor (R)-(-)-4-[4-[5-[[metylsulfonyl]oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksytsyre-1,1-dimetyletylester, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 125-127 °C.

Trinn 7: (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksa-
zolidinyl]-2,6-difluorfenyl]-1-piperidinkarboksyl-
syre-1,1-dimetyletylester

En blanding av (R)-(-)-4-[4-[5-(azidometyl)-2-okso-3-
5 oksazolidinyl]-2,6-difluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-1,1-
dimetyletylester (eksempel 35, trinn 6, 1,51 g) og 367 mg 10%
palladium-på-karbon i 35 ml metanol ble omrørt under en hydro-
genatmosfære (ballong) i 18 timer, katalysatoren ble fjernet
ved filtrering gjennom "Celite", og filtratet ble konsentrert
10 under redusert trykk under dannelsen av 5-aminometyl-2-oksa-
zolidinonmellomprodukt ($R_f = 0,10$ ved TLC, metanol/kloroform,
5/95). En løsning av 1,28 g av dette mellomprodukt og 2,51 ml
pyridin i 31 ml tørt metylenklorid ved 0 °C under N_2 ble be-
handlet med 1,47 ml eddiksyreanhydrid, og den resulterende
15 løsning fikk oppvarmes til omgivende temperatur under omrøring
i løpet av 1,5 timer. Blandingen ble deretter fortynnet med
15 ml metylenklorid, ble vasket med 10 ml vann, 2 x 10 ml met-
tet, vandig natriumbikarbonat og 10 ml saltvann, ble tørket
over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert
20 trykk under dannelsen av det urene produkt som ble kromatogra-
fert på silikagel (70-230 mesh, 150 g) og ble eluert med en
gradient av metanol/metylenklorid (1/99-4/96). Samling og kon-
sentrering av disse fraksjoner med en $R_f = 0,31$ ved TLC (metan-
ol/kloroform, 5/95), triturerer med dietyleter og filtrering
25 ga tittelforbindelsen, NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), 7,06, 6,56, 4,78,
4,22, 4,00, 3,74, 3,65, 3,05, 2,75, 2,02, 1,96, 1,64, 1,47 δ .

Trinn 8: (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)-3,5-difluor-
fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

30 En blanding av (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-
2-okso-3-oksazolidinyl]-2,6-difluorfenyl]-1-piperidinkarboks-
ylsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 35, trinn 7, 847 mg) og
12 ml trifluoreddiksyre opprettholdt ved 0 °C under N_2 , ble
omrørt i 2 timer og ble deretter konsentrert under redusert
35 trykk for å fjerne overskudd av trifluoreddiksyre. Residuet
ble fortynnet med 70 ml mettet, vandig kaliumkarbonat og 50 ml
metylenklorid, og lagene ble separert. Den vandige fase ble
ekstrahert med 2 x 50 ml metylenklorid, og den kombinerte,
organiske fase ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, ble

konsentrert under redusert trykk, trituret med dietyleter og omkrystallisert fra etylacetat under dannelsen av tittelforbindelsen, NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,08, 6,10, 4,78, 4,00, 3,74, 3,64, 3,19, 3,07, 2,72, 2,03, 1,99, 1,68 δ.

5

Eksempel 36

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloksy)acetyl]-4-piperidinyll]-3,5-difluorfenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 18 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av
10 (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyll)-3,5-difluorfenyll]-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid (eksempel 35) istedenfor (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyll)fenyll]-5-oksazolidinyll]metyl]-acetamid, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 169-171 °C.

15

Eksempel 37

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-4-piperidinyll]-3,5-difluorfenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid

En blanding av (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloksy)-
20 acetyl]-4-piperidinyll]-3,5-difluorfenyll]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid (eksempel 36, 207 mg) og 100 mg 10% palladium-på-karbon i 9 ml metanol ble ristet på en Parr-apparatur under en hydrogenatmosfære på 2,8 kg/cm² i 20 timer, katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom "Celite", og filtratet ble konsentrert under redusert trykk under dannelsen av
25 det urene produkt som ble kromatografert på silikagel (230-400 mesh, 20 g) og ble eluert med en gradient av metanol/-metylenklorid (5/95-10/90). Samling og konsentrering av disse fraksjoner med en R_f = 0,26 ved TLC (metanol/kloroform, 10/90)
30 og omkrystallisering fra metylenklorid/dietyleter ga tittelforbindelsen, NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,07, 6,80, 4,78, 4,69, 4,18, 3,99, 3,74, 3,63, 3,60, 3,16, 3,06, 2,90, 2,72, 2,00, 1,97, 1,75 δ.

35

Eksempel 38

(S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Trinn 1: (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridin-
5 karboksylsyre-1,1-dimetyletylester

En blanding av (S)-(-)-N-[[3-[4-trimetylstannyl-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (690 mg), 3,6-dihydro-4-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]oksy]-1(2H)-pyridin-
10 karboksylsyre-1,1-dimetyletylester (trinn 2 i eksempel 20, 500 mg), 14 mg tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) og 37 mg trifenylarsin i 7,5 ml N-metyl-2-pyrrolidinon ble avgasset, ble omrørt under N₂ ved omgivende temperatur i 4,5 dager, ble fortynnet med etylacetat, vasket med 3 x 40 ml vann og 20 ml
15 saltvann, ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på silikagel (230-400 mesh, 120 g) og ble eluert med en gradient av metanol/metylenklorid (1/99-2/98), og de fraksjoner som hadde en R_f = 0,27 ved TLC (metanol/kloroform, 2 x 5/95), ble
20 oppsamlet og konsentrert under dannelse av tittelforbindelsen, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,39, 7,22, 7,13, 7,01, 5,92, 4,82, 4,06, 3,80, 3,67, 3,61, 2,47, 2,03, 1,49 δ.

Trinn 2: (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

25 En løsning av (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridin-karboksylsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 38, trinn 1, 1,00 g) i 9,2 ml tørt metylenklorid ved 0 °C under N₂ ble be-
30 handlet med 2,3 ml trifluoreddiksyre i løpet av 1 minutt, og den resulterende blanding ble omrørt ved 0 °C i 3 timer og ble langsomt tilsatt til 30 ml mettet, vandig kaliumkarbonat for å nøytralisere overskudd av trifluoreddiksyre. Den resulterende oppslemming ble filtrert, og bunnfallet ble kromatografert på
35 silikagel (70-230 mesh, 60 g) og ble eluert med ammoniumhydroksid/metanol/metylenklorid (0,25/19,75/80). De fraksjoner som hadde en R_f = 0,08 ved TLC (metanol/kloroform, 20/80), ble oppsamlet og konsentrert under redusert trykk under dannelse av tittelforbindelsen, ¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) 7,47, 7,33,

7,25, 6,02, 4,80, 4,15, 3,83, 3,58, 3,47, 3,04, 2,46, 1,98 δ.

Eksempel 39

(S)-(-)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-3,6-di-
 5 hydro-2H-pyridin-4-yl]]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 18 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluor-fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 38) istedenfor
 10 (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]-5-oksazolidin-yl]metyl]acetamid og acetoksyacetylklorid istedenfor benzylok-syacetylklorid, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 188-191 °C.

15 Eksempel 40

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-
yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En blanding av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-
 [(acetoksy)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]]fenyl]-5-oksa-
 20 zolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 39, 475 mg) og 303 mg vann-fritt kaliumkarbonat i 44 ml metanol ble omrørt under N₂ ved omgivende temperatur i 1,5 timer og ble deretter justert til pH 7 med vandig saltsyre (1 M) og ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på silikagel (230-
 25 400 mesh, 40 g) og ble eluert med en gradient av metanol/-kloroform (5/95-10/90), og de fraksjoner som hadde en R_f = 0,21 ved TLC (metanol/kloroform, 10/90), ble oppsamlet og konsentrert under redusert trykk. Det resulterende skum ble deretter trituret med metylenklorid/dietyleter, og bunnfallet ble fil-
 30 trert under dannelsen av tittelforbindelsen, anal. beregn. for C₁₉H₂₂N₃O₅F: C 58,31, H 5,67, N 10,74. Funnet: C 58,15, H 5,64, N 10,72.

Eksempel 41

35 (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(fenylmetyl)-3-pyrrolidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Trinn 1: (S)-(-)-N-[[3-[4-etenyl-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksa-
zolidinyl]metyl]acetamid

En blanding av 5,45 g (S)-(-)-N-[[3-[4-jod-3-fluor-

fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid, 5,48 g vinyltributyltinn og 303 mg bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid i 72 ml 1,4-dioksan under N₂ ble avgasset, oppvarmet til tilbake-løpstemperaturen og kokt under tilbakeløpskjøling i 7 timer og
 5 ble deretter avkjølt til omgivende temperatur og omrørt i 12 timer. Blandingen ble deretter fortynnet med 40 ml etylacetat og 50 ml vann, og lagene ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med 2 x 30 ml etylacetat, og den kombinerte, organiske fase ble vasket med 40 ml saltvann, ble tørket over
 10 vannfritt magnesiumsulfat, konsentrert under redusert trykk og tritureert med dietyleter. Det resulterende bunnfall ble filtrert under dannelsen av tittelforbindelsen, smp. 165-166 °C.

Trinn 2: (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(fenylmetyl)-3-pyrrolidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

15 En løsning av (S)-(-)-N-[[3-[4-vinyl-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 41, trinn 1, 3,50 g) og 0,23 ml trifluoreddiksyre i tørt metylenklorid under N₂ ble behandlet med en løsning av 6,10 g N-benzyl-N-
 20 (metoksymetyl)trimetylsilylmetylamin i 50 ml tørt metylenklorid dråpevis i løpet av 4,5 timer, og den resulterende løsning ble omrørt ved omgivende temperatur i 17 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket med 30 ml mettet, vandig natriumbikarbonat, 30 ml vann og 30 ml saltvann, ble tørket
 25 over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av et residuum som ble kromatografert på silikagel (230-400 mesh, 350 g) og ble eluert med en gradient av metanol/metylenklorid (1/99-10/90). Samling og konsentrering av disse fraksjoner med en R_f = 0,19 ved TLC (metanol/-
 30 kloroform, 10/90) og triturerings med metanol/dietyleter ga tittelforbindelsen, NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,35, 7,25, 7,13, 6,08, 4,78, 4,03, 3,76, 3,69, 3,62, 2,97, 2,78, 2,56, 2,33, 2,02, 1,85 δ.

35 Eksempel 42

(5S)-N-[[3-[3-fluor-4-(3-pyrrolidinyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En blanding av (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(fenylmetyl)-3-pyrrolidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

(eksempel 41, 1,09 g) og 545 mg 20% palladiumhydroksid-på-karbon i 30 ml metanol ble ristet på Parr-apparatur under en hydrogenatmosfære på 2,8 kg/cm² i 1,5 time og ved 0,7 kg/cm² i 18 timer. Katalysatoren ble deretter fjernet ved filtrering
5 gjennom "Celite", og filtratet ble konsentrert under redusert trykk under dannelsen av tittelforbindelsen, NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,39, 7,24, 7,11, 6,35, 4,78, 4,04, 3,77, 3,67, 3,44, 3,37, 3,18, 3,11, 2,88, 2,21, 2,02, 1,86 δ.

10 Eksempel 43

(5S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-[(benzyloksy)acetyl]-3-pyrrolidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 18 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av
15 (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-(3-pyrrolidinyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 42) istedenfor (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid, ble tittelforbindelsen erholdt, HRMS beregn. for C₂₅H₂₈N₃O₅F: 470,2091. Funnet: 470,2106.

20

Eksempel 44

(5S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(hydroksyacetyl)-3-pyrrolidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel
25 22 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-[(benzyloksy)acetyl]-3-pyrrolidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 43) istedenfor (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloksy)acetyl]-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid,
30 ble tittelforbindelsen erholdt, FAB-HRMS beregn. for C₁₈H₂₂N₃O₅F + H: 380,1622. Funnet: 380,1625.

Eksempel 45

(5S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-3-pyrrolidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

35

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 29 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-(3-pyrrolidinyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 44) istedenfor (S)-(-)-N-

[[2-okso-3-[4-(4-piperidiny1)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidiny1]-metyl]acetamid, ble tittelforbindelsen erholdt, HRMS beregn. for $C_{17}H_{20}FN_3O_4$: 349,1438. Funnet: 349,1444.

5 Eksempel 46

(5S)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidiny1]-2-fluorfenyl]-1-pyrrolidinkarboksylysyremetyylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 26 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av
 10 (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-(3-pyrrolidiny1)fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny1]metyl]acetamid (eksempel 44) istedenfor (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidiny1)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidiny1]-metyl]acetamid, ble tittelforbindelsen erholdt, HRMS beregn. for $C_{18}H_{22}FN_3O_5$: 379,1543. Funnet: 379,1546.

15

Eksempel 47

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidiny1]metyl]acetamid

Trinn 1: 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl-trifluormetansulfonsyre-
ester

20

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 2 i eksempel 20 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av tetrahydropyran-4-on istedenfor 1-(1,1-dimetyl-etoksykarbonyl)-4-piperidon, ble tittelforbindelsen erholdt,
 25 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 5,82, 4,27, 3,90, 2,47 δ .

Trinn 2: 3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzenamin

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 3 i eksempel 20 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl-trifluormetansulfonsyre-
 30 ester (eksempel 47, trinn 1) istedenfor 3,6-dihydro-4-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]oksy]-1(2H)-pyridinkarboksylysyre-1,1-dimetyletylester, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 86-88 °C.

35 Trinn 3: 3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzenamin-
karboksylysyrefenylmetyylester

En blanding av 3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-benzenamin (eksempel 47, trinn 2, 2,28 g) og 1,98 g natriumbikarbonat i 59 ml tetrahydrofuran ble behandlet med 1,85 ml

benzylklorformiat, og den resulterende oppslemning ble omrørt ved omgivende temperatur i 6 timer. Blandingen ble deretter vasket med 50 ml vann, den vandige fase ble ekstrahert med 50 ml metylenklorid, og den kombinerte, organiske fase ble vasket med 25 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble deretter kromatografert på silikagel (70-230 mesh, 80 g) og eluert med etylacetat/heksan (15/85), og de fraksjoner som hadde en $R_f = 0,45$ ved TLC (etylacetat/heksan, 25/75), ble oppsamlet og konsentrert under dannelse av tittelforbindelsen, smp. 75-76 °C.

Trinn 4: (R)-(-)-3-[3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-5-hydroksymetyl-2-oksazolidinon

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 3 i eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzenaminkarboksytsyrefenylmetyler (eksempel 47, trinn 3) istedenfor 3,6-dihydro-4-[4-[[fenylmetoksy]karbonyl]amino]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksytsyrefenylmetyler, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 127-130 °C.

Trinn 5: (R)-(-)-[3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-5-[[metylsulfonyl]oksy]metyl]-2-oksazolidinon

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 4 i eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (R)-(-)-3-[3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-5-hydroksymetyl-2-oksazolidinon (eksempel 47, trinn 4) istedenfor (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksytsyrefenylmetyler, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 166-169 °C (de-komp.).

Trinn 6: (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluor-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 5 i eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (R)-(-)-3-[3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-5-[[metylsulfonyl]oksy]metyl]-2-oksazolidinon (eks-

empel 47, trinn 5), ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 148-151 °C.

Eksempel 48

5 (S)-(-)-N-[[3-[4-[tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En blanding av (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 47, 1,00 g) og 637 mg 10% palladium-på-karbon i
10 60 ml metanol ble ristet på en Parr-apparatur under en hydrogenatmosfære ved 2,8 kg/cm² i 3 timer, katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom "Celite", og filtratet ble konsentrert under redusert trykk under dannelsen av tittelforbindelsen, smp. 191-192 °C.

15

Eksempel 49

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Trinn 1: 3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl-trifluormetansulfonsyre-ester

20

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 2 i eksempel 20 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av tetrahydro-2H-tiopyran-4-on istedenfor 1-(1,1-dimyletetylsykarbonyl)-4-piperidon, ble tittelforbindelsen erholdt,
25 NMR (CDCl₃, 400 MHz) 6,01, 3,30, 2,86, 2,62 δ.

Trinn 2: 3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)benzenamin

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 3 i eksempel 20 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl-trifluormetansulfonsyreester (eksempel 49, trinn 1) istedenfor 3,6-dihydro-4-
30 [[(trifluormetyl)sulfonyl]oksy]-1(2H)-pyridinkarboksylsyre-1,1-dimyletylester, ble tittelforbindelsen erholdt, NMR (CDCl₃, 400 MHz) 6,98, 6,40, 6,35, 5,94, 3,73, 3,31, 2,84,
35 2,62 δ.

Trinn 3: 3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)benzenamin-karboksylsyrefenylmylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 3 i

eksempel 47 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)benzenamin (eksempel 49, trinn 2) istedenfor 3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzenamin, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 99-101 °C.

Trinn 4: (R)-(-)-3-[3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-fenyl]-5-hydroksymetyl-2-oksazolidinon

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 3 i eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)benzenaminkarboksylysyrefenylmetylester (eksempel 49, trinn 3) istedenfor 3,6-dihydro-4-[4-[[[(fenylmetoksy)karbonyl]amino]-fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenylmetylester, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 119-122 °C.

Trinn 5: (R)-(-)-3-[3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-fenyl]-5-[[[(metylsulfonyl)oksy]metyl]-2-oksazolidinon

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 4 i eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (R)-(-)-3-[3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-5-hydroksymetyl-2-oksazolidinon (eksempel 49, trinn 4) istedenfor (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenylmetylester, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 138-141 °C.

Trinn 6: (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 5 i eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (R)-(-)-3-[3-fluor-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-5-[[[(metylsulfonyl)oksy]metyl]-2-oksazolidinon (eksempel 49, trinn 5) istedenfor (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[[(metylsulfonyl)oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenylmetylester, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 187-189 °C.

Eksempel 50

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid

En løsning av (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tio-
 5 pyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acet-
 amid (eksempel 49, 300 mg) i vann/acetone (25%, 17 ml) ble be-
 handlet med 301 mg N-metylmorfolin-N-oksidi etterfulgt av os-
 miumtetroksid (2,5 vekt% i t-butanol, 0,54 ml), og den resul-
 terende blanding ble omrørt ved omgivende temperatur over nat-
 10 ten. Blandingen ble deretter tilsatt 10 ml mettet, vandig
 natriumbisulfitt og ble ekstrahert med 2 x 20 ml metylen-
 klorid. Den kombinerte, organiske fase ble vasket med 10 ml
 saltvann, ble tørket over natriumsulfat og konsentrert under
 redusert trykk under dannelse av det urene produkt som deret-
 15 ter ble kromatografert på silikagel (70-230 mesh, 30 g) og ble
 eluert med en gradient av metanol/metylenklorid (3/97-5/95).
 Samling av fraksjoner med en $R_f = 0,49$ ved TLC (metanol/kloro-
 form, 10/90) og triturerings med metylenklorid/dietyleter ga
 tittelforbindelsen, smp. 181-182 °C.

20

Eksempel 51

(S)-(-)-N-[[3-[3-fluor-4-(tetrahydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel
 25 48 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-
 2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid (eksempel
 50) istedenfor (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-
 fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid og omkrys-
 30 tallisering av produktet fra metylenklorid/dietyleter, ble
 tittelforbindelsen erholdt, smp. 199-200 °C.

Eksempel 52

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-
 35 oksazolidinyl]metyl]acetamid

Trinn 1: 4-[4-(hydroksey)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]benzenamin-
 karboksylsyrefenylmetylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 1 i
 eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved an-

vendelse av tetrahydropyran-4-on istedenfor N-(karbobenzyl-
oksy)-4-piperidon, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 143-
145 °C.

5 Trinn 2: 4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzenaminkarboksylsyre-
fenylmetylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 2 i
eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved an-
vendelse av 4-[4-(hydroksy)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]benzen-
10 aminkarboksylsyrefenylmetylester (eksempel 52, trinn 1)
istedenfor 4-hydroksy-4-[4-[[(fenylmetoksy)karbonyl]amino]-
fenyl]-1-piperidinkarboksylsyrefenylmetylester og omkrystal-
lisering av det urene produkt fra etylacetat/heksan, ble tit-
telforbindelsen erholdt, smp. 145-148 °C.

15

Trinn 3: (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-5-
hydroksymetyl-2-oksazolidinon

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 3 i
eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved an-
20 vendelse av 4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzenaminkarboksyl-
syrefenylmetylester (eksempel 52, trinn 2) istedenfor 3,6-
dihydro-4-[4-[[(fenylmetoksy)karbonyl]amino]fenyl]-1(2H)-pyri-
dinkarboksylsyrefenylmetylester og triturerer av det urene
produkt med etylacetat/heksan (50/50), ble tittelforbindelsen
25 erholdt, anal. beregn. for C₁₅H₁₇NO₄: C 65,44, H 6,22, N 5,09.
Funnet: C 65,05, H 6,04, N 4,91.

Trinn 4: (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-5-
[[(metylsulfonyl)oksymetyl]-2-oksazolidinon

30

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 4 i
eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved an-
vendelse av (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-5-
hydroksymetyl-2-oksazolidinon (eksempel 52, trinn 3) isteden-
for (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-3-ok-
35 sazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylsyrefenylmetylester,
ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 182-184 °C.

Trinn 5: (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 5 i eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-5-[[[(metylsulfonyl)oksy]metyl]-2-oksazolidinon (eksempel 52, trinn 4) istedenfor (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[[(metylsulfonyl)oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylsyrefenylmetylester, ble tittelforbindelsen erholdt, NMR (CDCl₃, 400 MHz), 7,45, 7,36, 6,63, 6,09, 4,77, 4,31, 4,05, 3,92, 3,80, 3,65, 2,48, 2,01 δ.

Eksempel 53

(S)-(-)-N-[[3-[4-[tetrahydro-2H-pyran-4-yl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 48 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 52) istedenfor (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 185-187 °C.

Eksempel 54

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Trinn 1: 4-[4-(hydroksey)tetrahydro-2H-tiopyran-4-yl]benzenaminkarboksylsyrefenylmetylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 1 i eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av tetrahydro-2H-tiopyran-4-on istedenfor N-(karbobenzyl-oksy)-4-piperidon og omkrystallisering av produktet fra etylacetat/heksan, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 152-154 °C.

Trinn 2: 4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)benzenaminkarboksylsyrefenylmetylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 2 i eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved an-

vendelse av 4-[4-(hydroksy)tetrahydro-2H-tiopyran-4-yl]benzenamin-
 karboksylsyrefenylmetylester (eksempel 54, trinn 1) istedenfor
 4-hydroksy-4-[4-[[(fenylmetoksy)karbonyl]amino]fenyl]-1-
 piperidinkarboksylsyrefenylmetylester og triturerering av det
 5 urene produkt med dietyleter eller omkrystallisering fra etyl-
 acetat/heksan, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 150-
 152 °C.

10 Trinn 3: (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-5-
hydroksymetyl-2-oksazolidinon

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 3 i
 eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved an-
 vendelse av 4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)benzenamin-
 karboksylsyrefenylmetylester (eksempel 54, trinn 2) istedenfor 3,6-
 15 dihydro-4-[4-[[(fenylmetoksy)karbonyl]amino]fenyl]-1(2H)-pyri-
 dinkarboksylsyrefenylmetylester og triturerering av det urene
 produkt med metanol/metylenklorid, ble tittelforbindelsen er-
 holdt, smp. 182-184 °C (dekom.).

20 Trinn 4: (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-5-
[[(metylsulfonyl)oksy]metyl]-2-oksazolidinon

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 4 i
 eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved an-
 vendelse av (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-
 25 5-hydroksymetyl-2-oksazolidinon (eksempel 54, trinn 3)
 istedenfor (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-
 3-oksazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylsyrefenylmetyl-
 ester og triturerering av den urene produkt med metylenklorid/-
 dietyleter (25/75), ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 171-
 30 174 °C (dekom.).

Trinn 5: (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fen-
yl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

35 Ved å følge den generelle prosedyre ifølge trinn 5 i
 eksempel 17 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved an-
 vendelse av (R)-(-)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-
 5-[[(metylsulfonyl)oksy]metyl]-2-oksazolidinon (eksempel 54,
 trinn 4) istedenfor (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[(metylsul-
 fonyl)oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridin-

karboksylsyrefenylmetylester og acetonitril istedenfor isopropanol, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 169-173 °C (de-komp.).

5 Eksempel 55

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 50 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av
 10 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 54) istedenfor (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid og triturerer av produktet med etylacetat/metylenklorid, ble tittelforbindelsen er-
 15 holdt, smp. 185-187 °C.

Eksempel 56

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 29 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av
 (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 38) istedenfor
 (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid, ble tittelforbindelsen erholdt, smp.
 25 148-151 °C.

Eksempel 57

(S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinkarboksylsyremetylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 26 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av
 (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 38) istedenfor
 35 (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid, ble tittelforbindelsen erholdt, NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,35, 7,18, 7,10, 6,85, 5,89, 4,78, 4,08, 4,02, 3,78, 3,71, 3,64, 2,45, 2,00 δ.

Eksempel 58

(S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Trinn 1: (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 38 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-N-[[3-[4-(trimetylstannyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid istedenfor (S)-(-)-N-[[3-[4-(trimetylstannyl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid, ble tittelforbindelsen erholdt, NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,45, 7,35, 6,55, 6,00, 4,77, 4,05, 3,80, 3,63, 2,49, 2,01, 1,48 δ.

Trinn 2: (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En løsning av (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 58, trinn 1, 0,92 g) i tørt metylenklorid (8,8 ml) ved 0 °C under N₂ ble behandlet med 2,2 ml trifluorediksyre i løpet av 1 minutt, og den resulterende blanding ble omrørt ved 0 °C i 4 timer og ble langsomt tilsatt til 30 ml mettet, vandig kaliumkarbonat ved 0 °C for å nøytralisere overskudd av trifluorediksyre. Blandingen ble deretter fortynnet med 50 ml vann og 50 ml saltvann, ble ekstrahert med metanol/metylenklorid (3 x 150 ml, 25/75), og den kombinerte, organiske fase ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av tittelforbindelsen, smp. 164-166 °C (dekomp.).

Eksempel 59

(S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-[1-[(acetoksy)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 18 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 58) istedenfor (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid og acetoksyacetylchlorid istedenfor benzyloksyacetyl-

klorid, ble tittelforbindelsen erholdt, HRMS beregn. for $C_{21}H_{25}N_3O_6$: 415,1743. Funnet: 415,1752.

Eksempel 60

5 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 40 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-[1-[(acetoksy)acetyl]-3,6-dihydro-2H-
10 pyridin-4-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 59) istedenfor (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)-acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]-metyl]acetamid, ble tittelforbindelsen erholdt, HRMS (FAB) beregn. for $C_{19}H_{23}N_3O_5 + H$: 374,1716. Funnet: 374,1713.

15

Eksempel 61

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel
20 29 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 58) istedenfor (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 149-
25 152 °C.

Eksempel 62

(S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinkarboksylsyremetylester

30 Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 26 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 58) istedenfor (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 142-
35 145 °C.

Eksempel 63

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S-oksid

En løsning av 192 mg natriumperjodat i vann ved 0 °C
 5 ble behandlet med en oppslemming av (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]acetamid (eksempel 49, 300 mg) i 10 ml metanol, og den resulterende blanding fikk langsomt oppvarmes til omgivende temperatur i løpet av tilnærmet 1 time og ble omrørt over nat-
 10 ten. Blandingen ble deretter konsentrert for å fjerne metanolen, ble fortynnet med 20 ml vann og ekstrahert med 3 x 30 ml metanol/kloroform, 5/95. Den kombinerte, organiske fase ble vasket med 20 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av
 15 det urene produkt som deretter ble kromatografert på silikagel (30 g, 70-230 mesh) og ble eluert med metanol/metylenklorid (5/95). De fraksjoner som hadde en $R_f = 0,39$ ved TLC (metanol/kloroform, 10/90), ble oppsamlet og konsentrert, og residuet ble omkrystallisert fra metylenklorid/dietyleter under dann-
 20 else av tittelforbindelsen, smp. 150-151 °C.

Eksempel 64

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S-oksid

25 Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 63 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 54) istedenfor (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-
 30 okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 158-162 °C (dekomp.).

Eksempel 65

(S)-(-)-N-[[3-[4-(tetrahydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid

En blanding av (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid (eksempel 55, 75 mg) og 44 mg 10% palladium-på-karbon i 20 ml tetrahydrofuran ble omrørt under en hydrogenatmosfære

(ballong) i 1 time, katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom "Celite", filtratet ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble omkrystallisert fra metylenklorid/dietyleter under dannelsen av tittelforbindelsen, smp. 190-192 °C (dekomp.).

Eksempel 66

3-(4-amino-2-fluorfenyl)pyrrolidin

Trinn 1: 2-(2-fluor-4-nitrofenyl)dimetylmalonat

10 En flammetørket 500 ml rundkolbe utstyrt med en rørestav og tilsetningstrakt, ble fylt med natriumhydrid (4,0 g, 0,10 mol). Denne oljedispersjon ble vasket tre ganger med 30 ml pentan, ble tørket under romvakuum, fortynnet med 50 ml friskt destillert tetrahydrofuran og avkjølt til 0 °C. Den grå
15 suspensjon ble dråpevis behandlet med en 100 ml THF-løsning av dimetylmalonat (5,7 ml, 50 mmol) med rikelig gassutvikling. Den resulterende tykke suspensjon ble behandlet med en 100 ml THF-løsning av 3,4-difluornitrobenzen, antok hurtig en gyllen farge og ble oppvarmet til 50 °C i 16 timer. Ved dette tids-
20 punkt ble den dype vinrøde, homogene løsning avkjølt til romtemperatur, ble tilsatt 300 ml 1 M saltsyre, og flyktige bestanddeler ble fjernet i vakuum. Det resulterende, vandige, sure residuum ble ekstrahert tre ganger med 200 ml etylacetat hvor de kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket én gang
25 med 200 ml saltvann, ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert under dannelsen av 13,58 g av et brunt, fast materiale. Dette materiale ble triturerert med en blanding av etylacetat/heksan/diklormetan under dannelsen av 7,60 g av tittel-
forbindelsen som et lysegult, fast materiale. Filtratet ble
30 konsentrert og renses ved Prep 500 HPLC på en enkelt silikagelpatron og ble eluert med 25% etylacetat/heksan under dannelsen av ytterligere 3,95 g av tittelforbindelsen. Totalt ut-
bytte 10,60 g (78%), smp. 108-109 °C; R_f 0,38 (25% etylacetat/-heksan); IR (pulver) 1744, 1736, 1532, 1438, 1357, 1345, 1273,
35 1243, 1232, 812 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (dt, 1H, J=2,2 & J=7,8 Hz, aromatisk), 7,99 (ddd, 1H, J=2,3 & 9,4 Hz, aromatisk), 7,74 (dd, 1H, J=7,1 & J=8,6 Hz, aromatisk), 5,08 (s, 1H, metin), 3,81 (s, 6H, metyl); anal. beregn. for C₁₁H₁₀N₁O₆F₁: C 48,74, H 3,72, N 5,17. Funnet: C 48,74, H 3,84,

N 5,14.

Trinn 2: 2-(2-fluor-4-nitrofenyl)-2-(cyanmetyl)dimetylmalonat

En ovnstørket 100 ml rundkolbe utstyrt med en røre-
stav og tilbakeløpskjøler, ble fylt med 2-(2-fluor-4-nitrofenyl)dimetylmalonat (eksempel 66, trinn 1, 3,25 g, 12,0 mmol) og
60 ml aceton. Denne gule, homogene løsning ble behandlet med
en enkel porsjon av pulverformet kaliumkarbonat (4,98 g,
36 mmol) og antok umiddelbart en rød farge. Denne suspensjon
ble tilsatt til bromacetonitril (1,3 ml, 18 mmol) og ble opp-
varmet til tilbakeløpskokning i 16 timer. Ved dette tidspunkt
ble den nå brune suspensjon avkjølt til romtemperatur, ble
fortynnet med 100 ml 1 M saltsyre og ekstrahert to ganger med
150 ml etylacetat. De kombinerte, organiske bestanddeler ble
vasket én gang med 100 ml saltvann, ble tørket over MgSO_4 ,
filtrert og konsentrert under dannelse av 4,10 g av et urent,
brunt skum. Dette materiale ble renset ved Prep 500 HPLC på en
enkelt silikagelpatron og ble eluert med 30% etylacetat/heksan
under dannelse av 3,60 g av et offhvitt, fast materiale. Dette
materiale ble omkrystallisert fra etylacetat/heksan under dan-
nelse av 3,14 g (84%) av tittelforbindelsen som hvite nåler,
smp. 137-138 °C; R_f 0,26 (30% etylacetat/heksan); IR (pulver)
1749, 1730, 1527, 1355, 1290, 1276, 1262, 1234, 812, 739 cm^{-1} ;
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,12 (ddd, 1H, $J_{\text{HF}}=0,8$, $J=2,2$, $J=8,6$ Hz,
aromatisk), 8,01 (dd, 1H, $J=2,3$ & 10,8 Hz, aromatisk), 7,48
(dd, 1H, $J=7,5$ & $J=8,7$ Hz, aromatisk), 3,92 (s, 6H, metyl),
3,34 (s, 2H, metin); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 166,5, 159,5
($J_{\text{CF}}=253$ Hz), 148,7, 130,2 ($J_{\text{CF}}=3$ Hz), 129,9 ($J_{\text{CF}}=13$ Hz), 119,4
($J_{\text{CF}}=3$ Hz), 11,9 ($J_{\text{CF}}=28$ Hz), 58,0, 54,1, 24,2; anal. beregn.
for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_1$: C 50,33, H 3,57, N 9,03. Funnet: C 50,23,
H 3,73, N 9,06.

Trinn 3: 2-(4-amino-2-fluorfenyl)-2-karbometoksyppyrrolidinon

En 500 ml Parr-kolbe ble fylt med en løsning av 2-(2-fluor-4-nitrofenyl)-2-(cyanmetyl)dimetylmalonat (eksempel 66,
trinn 2, 1,236 g, 4,0 mmol) i 100 ml metanol og 1,17 g 10%
palladium-på-karbon. Den sorte suspensjon ble anbrakt under
2,8 kg/cm^2 hydrogen og under risting i 64 timer. Parr-kolben
ble fjernet fra hydrogenatoren, reaksjonsblandingen ble fil-

trert gjennom en pute av "Celitt" og konsentrert under dannelse av 1,02 g av et hvitt skum. Dette materiale ble renset ved LC på 70 g (230-400) silikagel og ble eluert med etylacetat under dannelse av 824 mg (82%) av forbindelsen som et
 5 hvitt, amorf, fast materiale. R_f 0,20 (75% etylacetat/hexan); IR (pulver) 3359, 3233, 1738, 1695, 1694, 1634, 1515, 1254, 1276, 1128 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,15 (t, 1H, $J=9,0$ Hz, aromatisk), 6,58 (bs, 1H, O=C-NH), 6,41 (m, 2H, aromatisk), 3,80 (bs, 2H, NH_2), 3,77 (s, 3H, CH_3), 3,49 (m, 1H, N-
 10 CH_{2a}), 3,25 (m, 2H, C- CH_2s), 2,28 (m, 1H, N- CH_{2b}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 173,6, 170,9, 161,4 ($J_{\text{CF}}=245$ Hz), 147,7 ($J_{\text{CF}}=11$ Hz), 128,9 ($J_{\text{CF}}=5$ Hz), 115,7 ($J_{\text{CF}}=14$ Hz), 110,2, 102,5, ($J_{\text{CF}}=25$ Hz), 56,9, 53,2, 39,4, 34,3; K.F. vann = 0,87%; anal. beregn. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_1$ med 0,87% vann: C 56,64, H 5,25,
 15 N 11,01. Funnet: C 56,78, H 5,34, N 11,01. HRMS beregn. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_1$: 252,0910. Funnet: 252,0902.

Trinn 4: 2-(4-amino-2-fluorfenyl)-2-karbometoksypyrrolidinon

En 100 ml gjenvinningskolbe inneholdende 2-(4-amino-
 20 2-fluorfenyl)-2-karbometoksypyrrolidinon (eksempel 66, trinn 3, 930 mg, 3,7 mmol) ble fylt med 26 ml DMSO og natriumcyanid (542 mg, 11,1 mmol). Denne rosafargede suspensjon ble oppvarmet til 150 °C i 30 minutter og ble rød/brun i farge med noe gassutvikling. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen
 25 avkjølt til romtemperatur, DMSO ble fjernet under redusert trykk (ca. 60 °C, 0,1 mmHg), og det resulterende residuum ble fortynnet med 30 ml saltvann og ekstrahert tre ganger med 30 ml diklormetan. De kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket én gang med 15 ml saltvann, ble tørket over MgSO_4 ,
 30 filtrert og konsentrert under dannelse av 521 mg av en rød/brun olje. TLC indikerte gjenværende produkt i saltvannslagene, og disse ble kombinert og ekstrahert tre ganger med 30 ml etylacetat. Disse kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket én gang med 15 ml saltvann, ble tørket over MgSO_4 , fil-
 35 trert og konsentrert under dannelse av ytterligere 230 mg av en rød/brun olje. Disse urene ekstrakter ble renset ved LC på 49 g (230-400) silikagel og ble eluert med 5% metanol/etylacetat under dannelse av 628 mg (88%) av tittelforbindelsen som et lysegult, fast materiale, smp. 157-160 °C; R_f 0,24

(etylacetat); IR (pulver) 3465, 3363, 1680, 1630, 1614, 1515, 1447, 1285, 830, 828 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (bs, 1H, O=C-NH), 6,85 (t, 1H, $J=8,4$ Hz, aromatisk), 6,31 (m, 2H, aromatisk), 5,28 (bs, 2H, NH_2), 3,48 (t, 1H, $J=9,4$ Hz, Ph-CH),
 5 3,24 (m, 2H, C- CH_2s), 2,35 (m, 1H, N- CH_{2a}), 1,95 (m, 1H, N- CH_{2b}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 178,8, 161,9 ($J_{\text{CF}}=244$ Hz), 147,5 ($J_{\text{CF}}=11$ Hz), 130,4 ($J_{\text{CF}}=6$ Hz), 115,7 ($J_{\text{CF}}=15$ Hz), 111,1 ($J_{\text{CF}}=2$ Hz), 102,3 ($J_{\text{CF}}=25$ Hz), 41,5, 40,5, 30,1; HRMS beregn. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_1\text{F}_1 + \text{H}$: 195,0134. Funnet: 195,0937.

10

Trinn 5: 3-(4-amino-2-fluorfenyl)pyrrolidin

En 100 ml rundkolbe utstyrt med rørestav og tilbake-
 løpskjøler ble fylt med 2-(4-amino-2-fluorfenyl)-2-karbometok-
 sypyrrolidinon (eksempel 66, trinn 4, 430 mg, 2,2 mmol) og
 15 22 ml friskt destillert THF etterfulgt av avkjøling til 0 °C. Denne lysegule, homogene løsning ble behandlet med en 1 M løs-
 ning av litiumaluminiumhydrid (11 ml, 11 mmol) og antok øye-
 blikkelig en blakk, lys rosafarge med rikelig gassutvikling. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og ble
 20 deretter oppvarmet til tilbakeløpskokning med dannelsen av et gelatinøst bunnfall. Etter 20 timer ble den nå grønn/gule, tykke suspensjon suksessivt tilsatt 0,42 ml vann, 0,38 ml 5 N
 natriumhydroksid og 1,5 ml vann. Den resulterende tykke, gelatinøse suspensjon ble fortynnet med etylacetat, filtrert
 25 gjennom en pute av "Celite" og konsentrert under dannelsen av 392 mg av en gul olje. Dette materiale ble rensert ved LC på 25 g (230-400) silikagel og eluert med 2:17:81 mettet
 NH_4OH :metanol:diklormetan under dannelsen av 295 mg (74%) av tittelforbindelsen som en lysegul olje. Dette materiale ble
 30 oppløst i en blanding av metanol/etylacetat og behandlet med gassformig HCl uten noen observerbar forandring. Denne løsning ble konsentrert under dannelsen av et ferskenfarget skum som
 mislyktes i å omkrystallisere fra mange forskjellige løsnings-
 middelkombinasjoner. R_f 0,20 (2:17:81 mettet NH_4OH :metanol:di-
 35 klormetan); IR (pulver) 3139, 3042, 3016, 2766, 2562, 1514, 1485, 1444, 1266, 1108 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (t, 1H, $J=8,2$ Hz, aromatisk), 6,39 (m, 2H, aromatisk), 3,70 (bs, 2H, Ph- NH_2s), 3,27 (m, 2H, metin, N- CH_{2a} -CH), 3,11 (m, 2H, N- CH_{2b} -CH), 2,80 (dd, 1H, $J=6,2$ & 8,9 Hz, N- CH_{2b} -CH), 2,30 (bs,

1H, NH), 2,14 (m, 1H, N-CH₂-CH_{2a}), 1,81 (m, 1H, N-CH₂-CH_{2b});
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 161,4 (J_{CF}=243 Hz), 146,0 (J_{CF}=11 Hz),
 128,4 (J_{CF}=7 Hz), 119,9 (J_{CF}=152 Hz), 110,5 (J_{CF}=2 Hz), 102,1
 (J_{CF}=26 Hz), 53,6, 47,0, 38,1, 32,9; anal. beregn. for
 5 C₁₀H₁₃N₂F₁: C 47,45, H 5,93, N 11,07. Funnet: C 47,10, H 6,10,
 N 10,74. HRMS beregn. for C₁₀H₁₃N₂F₁: 180,1063. Funnet: 180,1060.

Eksempel 67

(S)-(-)-N-[[3-[3-fluor-4-(dihydrotien-3-yl)fenyl]-2-okso-5-

10 oksazolidinyl]metyl]acetamid

Trinn 1: 3-fluor-4-[3-(hydroksy)tetrahydrotiofen-3-yl]benzen-
aminkarboksylysyrefenylmetylester

En løsning av 1-(3-fluorfenyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-
 aza-2,5-disilasyklopentan (eksempel 20, trinn 1, 1,00 g) i
 15 16 ml tørt tetrahydrofuran ved -78 °C under N₂ ble behandlet
 med sek.-butyllitium (1,3 M i sykloheksan, 3,30 ml) dråpevis i
 løpet av 2 minutter, og den resulterende blanding ble be-
 handlet ved -78 °C i 2 timer. Blandingen ble deretter be-
 handlet med en løsning av 423 mg tetrahydrotiofen-3-on i
 20 4,1 ml tørt tetrahydrofuran dråpevis i løpet av 2 minutter og
 ble omrørt ved -78 °C, idet kjølebadet fikk avta over en
 4 timers periode. Blandingen ble deretter tilsatt 25 ml met-
 tet, vandig ammoniumklorid, ble fortynnet med 25 ml vann,
 lagene ble separert, og den kombinerte, organiske fase ble
 25 vasket med 20 ml saltvann, tørket over vannfritt natriumsulfat
 og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble oppløst i
 16 ml metanol og behandlet med 1,09 g vannfritt kaliumkar-
 bonat, og blandingen ble omrørt ved omgivende temperatur i
 30 minutter, ble konsentrert under redusert trykk, fortynnet
 30 med 20 ml vann og ekstrahert med 2 x 20 ml dietyleter. Den
 kombinerte, organiske fase ble vasket med 10 ml saltvann,
 tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under
 redusert trykk under dannelse av urent 3-fluor-4-[3-(hydr-
 oksy)tetrahydrotiofen-3-yl]benzenaminmellomprodukt (R_f = 0,37
 35 ved TLC, etylacetat/heksan (50/50)). En løsning av dette mel-
 lomprodukt i 16 ml tetrahydrofuran og 8 ml vann ble behandlet
 med 662 mg natriumbikarbonat og 0,56 ml benzylklorformiat, og
 den resulterende blanding ble omrørt ved omgivende temperatur
 i 4 timer, ble fortynnet med 8 ml vann, lagene ble separert,

og den organiske fase ble vasket med 10 ml saltvann, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på silikagel (230-400 mesh, 150 g) og ble eluert med etylacetat/heksan (25/75), og fraksjonene med en $R_f = 0,19$ ved TLC (etylacetat/heksan, 25/75) ble samlet og konsentrert under dannelsen av tittelforbindelsen, smp. 134-135 °C.

10 Trinn 2: 3-fluor-4-(dihydrotien-3-yl)benzenaminkarboksylsyrefenylmetylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 17, trinn 2, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 3-fluor-4-[3-(hydroksy)tetrahydrotiofen-3-yl]-benzenaminkarboksylsyrefenylmetylester (eksempel 67, trinn 1) istedenfor 4-hydroksy-4-[4-[[fenylmetoksy]karbonyl]amino]-fenyl]-1-piperidinkarboksylsyrefenylmetylester, ble tittelforbindelsen erholdt som en blanding av 2,5- og 4,5-dihydroregioisomerer. NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 7,40, 7,21, 7,14, 7,02, 6,73, 6,69, 6,31, 5,21, 4,10, 3,94, 3,33 og 3,15 δ .

20 Trinn 3: (R)-3-[3-fluor-4-(dihydrotien-3-yl)fenyl]-5-hydroksymetyl-2-oksazolidinon

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 17, trinn 3, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 3-fluor-4-(dihydrotien-3-yl)benzenaminkarboksylsyrefenylmetylester (eksempel 67, trinn 2, blanding av 2,5- og 4,5-dihydroregioisomerene) istedenfor 3,6-dihydro-4-[4-[[fenylmetoksy]karbonyl]amino]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylsyrefenylmetylester, ble tittelforbindelsen erholdt som en blanding av 2,5- og 4,5-dihydroregioisomerene. HRMS beregn. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_1\text{F}_1\text{O}_3\text{S}_1$: 295,0678. Funnet 295,0676.

35 Trinn 4: (R)-3-[3-fluor-4-(dihydrotien-3-yl)fenyl]-5-[[metylsulfonyl]oksy]metyl]-2-oksazolidinon

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 17, trinn 4, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (R)-3-[3-fluor-4-(dihydrotien-3-yl)fenyl]-5-hydroksymetyl-2-oksazolidinon (eksempel 67, trinn 3, blanding av 2,5- og 4,5-dihydroregioisomerene) istedenfor (R)-(-)-3,6-

dihydro-4-[4-[5-(hydroksymetyl)2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenylmetyler, ble tittelforbindelsen erholdt som en blanding av 2,5- og 4,5-dihydroregioisomerene. HRMS beregn. for $C_{15}H_{16}N_1F_1O_5S_2$: 373,0454. Funnet:

5 373,0440.

Trinn 5: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(dihydrotien-3-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel
 10 17, trinn 5, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (R)-3-[3-fluor-4-(dihydrotien-3-yl)fenyl]-5-[[3-(metylsulfonyl)oksy]metyl]-2-oksazolidinon (eksempel 67, trinn 4, blanding av 2,5- og 4,5-dihydroregioisomerene) istedenfor (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[3-(metylsulfonyl)oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridin-karboksylysyrefenylmetyler, ble tittelforbindelsen erholdt som en
 15 blanding av 2,5- og 4,5-dihydroregioisomerene. Anal. beregn. for $C_{16}H_{17}F_1N_2O_3S_1$: C 57,13, H 5,09, N 8,33. Funnet: C 56,89, H 5,18, N 8,24.

20

Eksempel 68

(5S)-N-[[3-[3-fluor-4-(2,5-dihydro-1-oksido-3-tienyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (68a) og (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-(4,5-dihydro-1-oksido-3-tienyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (68b)
 25

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 63 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(dihydrotien-3-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 67, trinn 5, blanding av
 30 2,5- og 4,5-dihydroregioisomerene) istedenfor (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid og separering av regioisomerene ved kromatografi på silikagel (230-400 mesh, metanol/metylenklorid (4/96) elueringsmiddel), ble tittelforbindelsene erholdt, smp. (68a) 208-210 °C (dekomp.); NMR (68b) ($CDCl_3$, 400 MHz), 7,55, 7,46, 7,27, 7,13, 6,11, 4,82, 4,07, 3,82 -
 35 3,62, 3,43, 3,23, 3,10 og 2,03 δ .

Eksempel 69

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-(2,5-dihydro-1,1-dioksido-3-tienyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (69a) og (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(4,5-dihydro-1,1-dioksido-3-tienyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (69b)

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 50 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(dihydro-3-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 67, trinn 5, blanding av 2,5- og 4,5-dihydroregioisomerene) istedenfor (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid og separering av regioisomerene ved HPLC ("Chiralpak AD", 10% isopropanol/metanol (0,05% dietylamin), 0,5 ml/min), ble tittelforbindelsene erholdt, smp.

(69a) 183-185 °C (dekomp.); (69b) 238-239 °C (dekomp.).

Eksempel 70

(S)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Trinn 1: 5,6-dihydro-3-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]oksy]-1(2H)-pyridinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 20, trinn 2, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 1-(1,1-dimetyletoksykarbonyl)-3-piperidon istedenfor 1-(1,1-dimetyletoksykarbonyl)-4-piperidon og isolering av den ønskede regioisomer ved kromatografi på silikagel (70-230 mesh, etylacetat/heksan (10/90) elueringsmiddel), ble tittelforbindelsen erholdt, NMR (CDCl₃, 400 MHz), 5,92, 4,04, 3,49, 2,30 og 1,47 δ.

Trinn 2: (S)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-5,6-dihydro-1(2H)-pyridin-1-karboksylsyre-1,1-dimetyletylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 38, trinn 1, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 5,6-dihydro-3-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]oksy]-1(2H)-pyridinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 70, trinn 1) istedenfor 3,6-dihydro-4-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]oksy]-1(2H)-pyridinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester, ble

tittelforbindelsen erholdt, NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,41, 7,25, 7,17, 6,06, 4,79, 4,19, 4,06, 3,78, 3,75 - 3,59, 3,57, 2,32, 2,03 og 1,49 δ.

5 Trinn 3: (S)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]-metyl]acetamid

En løsning av (S)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-5,6-dihydro-1(2H)-pyridin-
 10 karboksylsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 70, trinn 2, 158 mg) i tørr acetonitril under N₂ ble behandlet dråpevis med 62 µl jodtrimetylsilan, og den resulterende løsning ble omrørt ved omgivende temperatur i 50 minutter under hvilket tidsrom ytterligere 25 µl jodtrimetylsilan ble tilsatt. Reaksjonsblan-
 15 dingen ble deretter behandlet med 59 µl metanol, ble omrørt i 5 minutter og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av det avbeskyttede mellomprodukt. En blanding av dette mellomprodukt og 0,122 ml trietylamin i 3,6 ml tørt metylenklorid ved 0 °C under N₂ ble behandlet med 47 µl acetoksyacetylchlorid,
 20 og den resulterende blanding ble omrørt ved 0 °C i 2 timer og ved omgivende temperatur i 2 timer og ble deretter fortynnet med 20 ml metylenklorid, ble vasket med 10 ml vann, 10 ml mettet, vandig natriumbikarbonat og 10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert
 25 trykk. Residuet ble kromatografert på silikagel (70-230 mesh, 15 g) og ble eluert med metanol/metylenklorid (5/95), og fraksjonene med en R_f = 0,5 ved TLC (metanol/kloroform, 10/90) ble samlet og konsentrert under dannelsen av tittelforbindelsen, HRMS beregn. for C₂₁H₂₄N₃F₁O₆ + H₁: 434,1727. Funnet: 434,1741.

30

Eksempel 71

(S)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En blanding av (S)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acet-
 35 oksy)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 70, trinn 3, 105 mg) og 67 mg vannfritt kaliumkarbonat i 4,8 ml metanol ble omrørt under N₂ ved omgivende temperatur i 2 timer og ble deretter nøytralisert med 1 M saltsyre, ble fortynnet med 10 ml vann og 40 ml

metylenklorid, og lagene ble separert. Den organiske fase ble vasket med 10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av det urene produkt som deretter ble kromatografert på silikagel
5 (70-230 mesh, 15 g) og ble eluert med metanol/metylenklorid (5/95). Samling og konsentrering av fraksjoner med en $R_f = 0,30$ ved TLC (metanol/kloroform, 10/90) ga tittelforbindelsen, smp. 188-190 °C.

10 Eksempel 72

(S)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-3,4-dihydro-2H-pyridin-5-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Trinn 1: 3-hydroksy-3-[4-[[[(fenylmetoksy)karbonyl]amino]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylysyrefenylmetylester

15 Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 67, trinn 1, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av N-(karbobenzyloksy)-3-piperidon istedenfor tetrahydrotiofen-3-on, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 137-139 °C.

20 Trinn 2: 3,4-dihydro-5-[4-[[[(fenylmetoksy)karbonyl]amino]-2-fluorfenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenylmetylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 17, trinn 2, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved an-
25 vendelse av 3-hydroksy-3-[4-[[[(fenylmetoksy)karbonyl]amino]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylysyrefenylmetylester (eksempel 72, trinn 1) istedenfor 4-hydroksy-4-[4-[[[(fenylmetoksy)karbonyl]amino]fenyl]-1-piperidinkarboksylysyrefenylmetylester, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 138-139 °C.

30 Trinn 3: (R)-3,4-dihydro-5-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenylmetylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel
35 17, trinn 3, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 3,4-dihydro-5-[4-[[[(fenylmetoksy)karbonyl]amino]-2-fluorfenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenylmetylester (eksempel 72, trinn 2) istedenfor 3,6-dihydro-4-[4-[[[(fenylmetoksy)karbonyl]amino]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenyl-

metylester, ble tittelforbindelsen erholdt, HRMS beregn. for $C_{23}H_{23}N_2F_1O_5$: 426,1591. Funnet: 426,1594.

Trinn 4: (R)-3,4-dihydro-5-[4-[5-[[(metylsulfonyl)oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1(2H)-pyridin-karboksylysyrefenylmetylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 17, trinn 4, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (R)-3,4-dihydro-5-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenylmetylester (eksempel 72, trinn 3) istedenfor (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenylmetylester, ble tittelforbindelsen erholdt, NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 7,39, 7,27, 7,18, 5,23, 4,93, 4,47, 4,15, 3,95, 3,71, 3,11, 2,44 og 1,97 δ .

Trinn 5: (S)-(-)-5-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-3,4-dihydro-1(2H)-pyridin-karboksylysyrefenylmetylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 17, trinn 5, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (R)-3,4-dihydro-5-[4-[5-[[(metylsulfonyl)oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenylmetylester (eksempel 72, trinn 4) istedenfor (R)-(-)-3,6-dihydro-4-[4-[5-[[(metylsulfonyl)oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenylmetylester, ble tittelforbindelsen erholdt, HRMS beregn. for $C_{25}H_{26}F_1N_3O_5$: 467,1856. Funnet: 467,1862.

Trinn 6: (S)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-3,4-dihydro-2H-pyridin-5-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]-metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 70, trinn 3, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-5-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-3,4-dihydro-1(2H)-pyridinkarboksylysyrefenylmetylester (eksempel 72, trinn 5) istedenfor (S)-(-)-5-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinkarboksylysyre-1,1-dimetyletyl-

ester, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 146-148 °C.

Eksempel 73

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-3,4-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En blanding av (S)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-3,4-dihydro-2H-pyridin-5-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 72, trinn 6, 238 mg) og 151 mg vannfritt kaliumkarbonat i 27 ml metanol ble omrørt under N₂ ved omgivende temperatur i 2 timer og ble deretter nøytralisert med 1 N saltsyre og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble deretter fortynnet med 100 ml metylenklorid og 50 ml saltvann, og det resulterende, uløselige produkt ble fjernet ved filtrering og tørket under redusert trykk. Lagene i filtratet ble separert, og den organiske fase ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av ytterligere mengder av tittelforbindelsen, smp. 171-173 °C.

Eksempel 74

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-formyl-4-fluor-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Trinn 1: 4-hydroksy-4-[2-fluor-4-[(fenylmetoksy)karbonyl]-amino]fenyl]-1-piperidinkarboksylsyrefenylmetylester

En løsning av 1-(3-fluorfenyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilasyklopentan (eksempel 20, trinn 1, 1,00 g) i 9,8 ml tørt tetrahydrofuran ved -78 °C under N₂ ble behandlet med sek.-butyllitium (1,3 M i sykloheksan, 3,64 ml) dråpevis i løpet av 3 minutter, og den resulterende blanding ble omrørt ved -78 °C i 2 timer. Blandingen ble deretter behandlet med en løsning av 919 mg N-(karbobenzyloksy)-4-piperidon i 3,9 ml tørt tetrahydrofuran dråpevis i løpet av 2 minutter og ble omrørt ved -78 °C i 2 timer. Blandingen ble deretter oppvarmet til -20 °C i løpet av 1 time og ble tilsatt 5 ml mettet, vandig ammoniumklorid, ble fortynnet med 20 ml vann, lagene ble separert, den vandige fase ble ekstrahert med 20 ml dietyl-eter, og den organiske fase ble vasket med 10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble oppløst i 15 ml metanol og be-

handlet med vannfritt kaliumkarbonat (544 mg, 3,94 mmol), og blandingen ble omrørt ved omgivende temperatur i 30 minutter, ble konsentrert under redusert trykk, fortynnet med 30 ml di-
etyleter, vasket med 20 ml vann og 10 ml saltvann, ble tørket
5 over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av det urene 4-(hydroksy)piperidiny-
benzenaminmellomprodukt ($R_f = 0,25$ ved TLC, etylacetat/heksan (50/50)). En blanding av dette mellomprodukt og 1,00 ml N,N-
dimetylanilin i 20 ml tetrahydrofuran ble avkjølt til $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$
10 og behandlet med 0,59 ml benzyklorformiat, og den resulterende blanding ble omrørt ved $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 1 time. Blandingen ble
deretter fortynnet med 5 ml mettet, vandig kaliumkarbonat, 25 ml vann og 25 ml di-
etyleter, lagene ble separert, og den organiske fase ble vasket med 20 ml vann og 20 ml saltvann,
15 ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på silikagel (230-
400 mesh, 150 g) og ble eluert med en gradient av etylacetat/-
heksan (25/75-50/50), og fraksjonene med en $R_f = 0,47$ ved TLC (etylacetat/heksan, 50/50) ble samlet og konsentrert under
20 dannelse av tittelforbindelsen, NMR (400 MHz, CDCl_3) 7,35, 7,00, 6,92, 5,20, 5,16, 4,10, 3,32, 2,15 og 1,79 δ og anal.
beregnet for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_5$: C 67,77, H 5,69, N 5,85. Funnet:
C 67,44, H 5,83, N 5,65.

25 Trinn 2: 4-fluor-4-[4-[[4-(fenylmetoksy)karbonyl]amino]-2-fluor-
fenyl]-1-piperidinkarboksylysyrefenylmetylester

Til en løsning av dietylaminosvoveltrifluorid (DAST, 0,65 ml) i 49 ml tørt metylenklorid ved $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under N_2 ble
tilsatt en løsning av 4-hydroksy-4-[4-[[4-(fenylmetoksy)karbon-
30 yl]amino]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylysyrefenylmetyl-
ester (eksempel 74, trinn 1, 2,25 g) i 47 ml tørt metylen-
klorid i løpet av 2 minutter. Den resulterende blanding ble
omrørt ved $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 1 time og ved omgivende temperatur i
30 minutter og ble deretter justert til pH 8 med 50 ml vandig
35 natriumbikarbonat, ble fortynnet med 50 ml vann, og lagene ble
separert. Den organiske fase ble vasket med 25 ml vann og
25 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og
konsentrert under redusert trykk, og residuet ble kromatogra-
ferte på silikagel (230-400 mesh, 150 g) og ble eluert med

metanol/metylenklorid (0,5/99,5). Fraksjoner med en $R_f = 0,27$ ved TLC (etylacetat/heksan, 25/75) ble samlet og konsentrert under dannelse av tittelforbindelsen (forurenset med ca. 15% av elimineringsbiproduktet). En analytisk prøve ble fremstilt ved radialkromatografi (100 μ silikagelrotor, etylacetat/-heksan (20/80) elueringsmiddel), smp. 116-118 °C.

Trinn 3: (R)-4-fluor-4-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-3-oksazol-idinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyrefenyl-metylester

En løsning av 4-fluor-4-[4-[[fenylmetoksy)karbonyl]-amino]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyrefenylmetylester (eksempel 74, trinn 2, 2,03 g, forurenset med elimineringsbiproduktet) i 21 ml tørt tetrahydrofuran ved -78 °C under N_2 ble behandlet med n-butyllitium (2,80 ml, 1,6 M i heksan) dråpevis i løpet av 5 minutter. Den resulterende blanding ble omrørt ved -78 °C i 1,25 time og ble deretter dråpevis behandlet med 0,63 ml (R)-(-)-glysidylbutyrat. Den resulterende løsning ble omrørt ved -78 °C i 1 time, ble oppvarmet til omgivende temperatur og omrørt i ytterligere 20 timer, hvorpå reaksjonen ble stanset med 10 ml mettet, vandig ammoniumklorid, blandingen ble fortynnet med 10 ml vann, og lagene ble separert. Den organiske fase ble vasket med 10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av det urene produkt som ble kromatografert på silikagel (230-400 mesh, 250 g) og eluert med metanol/metylenklorid (3/97). Samling og konsentrering av fraksjonene med en $R_f = 0,51$ ved TLC (metanol/kloroform, 10/90) og rensing på nytt ved silikagelkromatografi (230-400 mesh, 100 g, metanol/metylenklorid (4/96) elueringsmiddel) ga tittelforbindelsen (forurenset med elimineringsbiproduktet fra utgangsmaterialet). En analytisk prøve ble fremstilt ved radialkromatografi (2 000 μ silikagelrotor, etylacetat/heksan (60/40) elueringsmiddel), NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,45, 7,34, 7,18, 5,16, 4,74, 4,17, 3,97, 3,72, 3,22, 2,25 og 1,90 δ og HRMS beregn. for $C_{23}H_{24}F_2N_2O_5$: 446,1653. Funnet: 446,1660.

Trinn 4: (R)-4-fluor-4-[4-[5-[[[(metylsulfonyl)oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylysyrefenylmetylester

En løsning av (R)-4-fluor-4-[4-[5-(hydroksymetyl)-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylysyrefenylmetylester (eksempel 74, trinn 3, 0,17 g) og 0,080 ml trietylamin i 2 ml tørt metylenklorid ved 0 °C under N₂ ble dråpevis behandlet med 0,031 ml metansulfonylklorid. Den resulterende blanding ble omrørt ved 0 °C i 12 timer og ved om-
10 givende temperatur ved 1,5 time, ble fortynnet med 10 ml metylenklorid, vasket med 5 ml vann, 5 ml mettet, vandig natriumbikarbonat og 5 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av tittelforbindelsen, HRMS beregn. for C₂₄H₂₆F₂N₂O₇S+H₁:
15 525,1507. Funnet: 525,1522.

Trinn 5: (S)-N-[[2-okso-3-[4-(4-fluor-4-piperidinyl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En blanding av (R)-4-fluor-4-[4-[5-[[[(metylsulfonyl)-
20 oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylysyrefenylmetylester (eksempel 74, trinn 4, 0,190 g) og 2 ml konsentrert, vandig ammoniumhydroksid i 1 ml isopropanol og 2 ml acetonitril ble anbrakt i et forseglet rør og ble nedsenket i et oljebad opprettholdt ved 95 °C i 18 timer.
25 Blandingen ble deretter fortynnet med 20 ml metylenklorid, ble vasket med 10 ml vann og 10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av det urene 5-aminometyl-2-oksazolidinonmellomprodukt (R_f = 0,13 ved TLC, metanol/kloroform, 5/95). En løsning
30 av dette mellomprodukt og 0,088 ml pyridin i 3,6 ml tørt metylenklorid under N₂ ble behandlet med 0,051 ml eddiksyreanhydrid, og den resulterende løsning ble omrørt ved omgivende temperatur i 18 timer. Blandingen ble deretter fortynnet med 10 ml metylenklorid, ble vasket med 5 ml vann, 5 ml mettet,
35 vandig natriumbikarbonat og 5 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av det urene acetamidmellomprodukt som etter kombineringsopparbeidelser, ble kromatografert på silikagel (230-

400 mesh, 150 g) og ble eluert med en gradient av metanol/met-
ylenklorid (1/99-2/98). Samling og konsentrering av fraksjoner
med en $R_f = 0,18$ ved TLC (metanol/kloroform, 5/95) ga 0,80 g
(ca. 70% fra mesylatet) av produktet (forurenset med eliminer-
5 ingsbiprodukt) som et amorft, hvitt, fast materiale som ble
anvendt uten ytterligere rensing. En blanding av 0,75 g av
dette mellomprodukt og 200 mg 20% palladiumhydroksid-på-karbon
i 30 ml metanol ble ristet på en Parr-apparatur under en
hydrogenatmosfære på 2,8 kg/cm² i 1 time, katalysatoren ble
10 fjernet ved filtrering gjennom "Celitt", og filtratet ble kon-
sentrert under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på
silikagel (230-400 mesh, 45 g) og ble eluert med en gradient
av trietylamin/metanol/metylenklorid (1/9/90-1/4/95), og de
fraksjoner som hadde en $R_f = 0,19$ ved TLC (trietylamin/metan-
15 ol/kloroform, 1/9/90), ble samlet og konsentrert under dann-
else av tittelforbindelsen, smp. 163-165 °C.

Trinn 6: (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-formyl-4-fluor-4-piperidinyl]-3-
fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

20 En blanding av (S)-3-N-[[2-okso-3-[4-(4-fluor-4-
piperidinyl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid
(eksempel 74, trinn 5, 205 mg), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-
etylkarbodiimidhydroklorid (145 mg) og 28 µl maursyre i
11,6 ml tørt tetrahydrofuran ble fortynnet med vann for å opp-
25 løse alle reaktantene og ble omrørt ved omgivende temperatur i
6 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med 30 ml
metylenklorid, ble vasket med 20 ml vann og 20 ml saltvann,
ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under
redusert trykk, og residuet ble kromatografert på silikagel
30 (230-400 mesh, 40 g) og ble eluert med en gradient av metan-
ol/metylenklorid (3/97-5/95). Fraksjoner med en $R_f = 0,40$ ved
TLC (metanol/kloroform, 10/90) ble samlet og konsentrert, og
residuet ble omkrystallisert fra kloroform/dietyleter under
dannelse av tittelforbindelsen, smp. 180-181 °C (dekomp.).

Eksempel 75

(S)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

- 5 Trinn 1: 2,3,4,7-tetrahydro-5-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]oksy]-1H-azepin-1-karboksytsyre-1,1-dimetyletylester (a) og 2,3,6,7-tetrahydro-4-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]okso]-1H-azepin-1-karboksytsyre-1,1-dimetyletylester (b)

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel
 10 20, trinn 2, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 1-(1,1-dimetyletoksykarbonyl)-1,2,3,5,6,7-heksahydroazepin-4-on istedenfor 1-(1,1-dimetyletoksykarbonyl)-4-piperidon og isolering av regioisomerene ved kromatografi på silikagel (230-400 mesh, etylacetat/heksan (5/95) eluerings-
 15 middel), ble tittelforbindelsene erholdt, (a) NMR (CDCl₃, 400 MHz) 5,87, 3,95, 3,55, 2,57, 1,95 og 1,46 δ og (b) NMR (CDCl₃, 400 MHz) 5,90, 3,54, 2,69, 2,35 og 1,47 δ.

- Trinn 2: (S)-5-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepinkarboksytsyre-1,1-dimetyletylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel
 38, trinn 1, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 2,3,4,7-tetrahydro-5-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]-
 25 oksy]-1(1H)-azepinkarboksytsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 75, trinn 1(A)) istedenfor 3,6-dihydro-4-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]oksy]-1(2H)-pyridinkarboksytsyre-1,1-dimetyletylester, ble tittelforbindelsen erholdt, NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,31,
 7,12 - 6,95, 5,84, 4,76, 4,00, 3,98, 3,76, 3,61, 3,58, 2,51,
 30 1,97, 1,85 og 1,42 δ.

Trinn 3: (S)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

35 Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 70, trinn 3, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-5-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-karboksytsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 75, trinn 2) istedenfor

(S)-(-)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-5,6-dihydro-1(2H)-pyridinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester, ble tittelforbindelsen erholdt, HRMS beregn. for $C_{22}H_{26}F_1N_3O_6$: 448,1884. Funnet: 448,1888.

5

Eksempel 76

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

10 Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 71 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 75, trinn 3) istedenfor (S)-(-)-N-[[2-okso-3-
15 [3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]-fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid, ble tittelforbindelsen erholdt, NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, blanding av rotamerer) 7,41, 7,09 - 7,18, 6,07, 6,00, 5,87, 4,78, 4,25, 4,21, 4,05, 3,92, 3,87, 3,78, 3,67, 3,51, 2,63, 2,03 og 1,97 δ og HRMS beregn. for
20 $C_{26}H_{24}F_1N_3O_5$: 405,1700. Funnet: 405,1694.

Eksempel 77

(S)-(-)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

25

Trinn 1: (S)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-karboksylsyre-1,1-dimetyletylester

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel
30 38, trinn 1, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av 2,3,6,7-tetrahydro-4-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]-oksy]-1(1H)-azepinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 75, trinn 1(B)) istedenfor 3,6-dihydro-4-[[[(trifluormetyl)sulfonyl]oksy]-1(2H)-pyridinkarboksylsyre-1,1-dimetyletylester,
35 ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 164-165 °C.

Trinn 2: (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)-acetyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 70, trinn 3, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-karbonsyrlsyre-1,1-dimetyletylester (eksempel 77, trinn 1) istedenfor (S)-(-)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-5,6-dihydro-1(2H)-pyridinkarbonsyrlsyre-1,1-dimetyletylester, ble tittelforbindelsen erholdt, NMR (CDCl₃, 400 MHz, blanding av rotamerer) 7,39, 7,15, 6,22, 5,90, 4,79, 4,04, 3,80 - 3,50, 2,70, 2,50, 2,19 og 2,02 δ og anal. beregn. for C₂₂H₂₆F₁N₃O₆: C 59,05, H 5,86, N 9,39. Funnet: C 58,70, H 5,80, N 9,43.

Eksempel 78

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 71 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 77, trinn 2) istedenfor (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid, ble tittelforbindelsen erholdt, NMR (CDCl₃, 400 MHz, blanding av rotamerer) 7,41, 7,13, 6,08, 5,90, 4,78, 4,22, 4,04, 3,85 - 3,59, 3,51 - 3,41, 2,70, 2,52 og 2,02 δ og anal. beregn. for C₂₀H₂₄F₁N₃O₅: C 59,25, H 5,97, N 10,36. Funnet: C 58,91, H 6,04, N 10,19.

Eksempel 79

(5S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)heksahydro-1H-azepin-4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (som en blanding av diastereomerer)

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 48 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-

azepin-5-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 76, trinn 3) istedenfor (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]acetamid og rensing av produktet ved kromatografi på
 5 silikagel (70-230 mesh, metanol/metylenklorid (7,5/92,5) elueringsmiddel), ble tittelforbindelsen erholdt, HRMS beregn. for $C_{20}H_{26}F_1N_3O_5 + H_1$: 408,1935. Funnet: 408,1928.

Eksempel 80

10 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Trinn 1: 6-(tributylstannyl)-3,4-dihydro-2H-dihydropyran

En løsning av 3,4-dihydro-2H-dihydropyran (2,000 g, 23,8 mmol) og N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin (0,50 ml, 15 3,09 mmol) under en nitrogenatmosfære ble avkjølt til 0 °C og behandlet med n-butyllitium (19,30 ml av en 1,6 M løsning i heksan, 30,94 mmol). Blandingen ble deretter oppvarmet til omgivende temperatur over natten. Den resulterende blanding ble avkjølt til -78 °C, 20 ml tørt tetrahydrofuran ble tilsatt
 20 og deretter tributyltinoklorid (6,40 ml, 23,8 mmol). Blandingen ble omrørt ved -78 °C i 1 time og ble deretter oppvarmet til omgivende temperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 50 ml dietyleter, overført til en skilletrakt og vasket med 5% vandig ammoniumhydroksid og saltvann. Det organ-
 25 iske lag ble deretter tørket, filtrert og konsentrert under dannelsen av et urent produkt. Destillasjon av residuet under redusert trykk ga 1,80 g (47%) av tittelforbindelsen med en renhet på 55%.

30 Trinn 2: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En løsning av (S)-N-[[3-[3-fluor-4-jodfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (0,200 g, 0,53 mmol) i 5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinon under en nitrogenatmosfære ble behandlet
 35 med Pd_2dba_3 (0,018 g, 0,02 mmol) og tri(2-furyl)fosfin (0,009 g, 0,04 mmol). Etter omrøring i 10 minutter ved omgivende temperatur ble blandingen behandlet med 6-(tributylstannyl)-3,4-dihydro-2H-dihydropyran (0,538 g, 55% renhet, 0,80 mmol). Atmosfæren ble evakuert og fylt med nitrogen tre

ganger, og blandingen ble deretter oppvarmet til 90 °C i 24 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til omgivende temperatur og helt over i etylacetat. Et bunnfall ble observert og fjernet ved filtrering av blandingen gjennom "Celite". Filtratet ble overført til en skilletrakt og vasket med vann og saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble kromatografert over silikagel og eluert med heksan, 20% aceton/heksan og sluttelig 5% metanol/diklormetan. Egnede fraksjoner ble kombinert og konsentrert i vakuum under dannelsen av 0,196 g av et materiale inneholdende en liten mengde 1-metyl-2-pyrrolidinon. Omkrystallisering ga 0,128 g (68%) av tittelforbindelsen, smp. 161-163 °C; MS(EI): m/z 334.

15 Eksempel 81

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karbobenzylloxy)-3-azetidinyll]fenyll]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Trinn 1: 3-(4-amino-2-fluorfenyl)-3-hydroksy-1-(1,1-difenylmetyl)azetidin

20 Sek.-butyllitium (22,5 ml av en 1,3 M løsning i sykloheksan, 29,5 mmol) ble dråpevis tilsatt til en omrørt løsning av 1-(3-fluorfenyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilasyklopentan (eksempel 20, trinn 1) (6,0 g, 23,7 mmol) ved -78 °C under nitrogen i 75 ml tørt THF. Etter 2 timer ble en
25 løsning av 1-(1,1-difenylmetyl)azetidin-3-on (5,6 g, 23,6 mmol) i 60 ml tørt THF dråpevis tilsatt, og omrøringen ble fortsatt ved -78 °C i 2 timer, hvorpå kjølebadet ble fjernet. Etter at blandingen antok romtemperatur, ble en løsning av 75 ml mettet ammoniumklorid tilsatt, etterfulgt av 200 ml
30 vann. Blandingene ble ekstrahert med 500 ml eter, vasket med 100 ml salt, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og fordampet. Residuet ble oppløst i 150 ml metanol, og vannfritt kaliumkarbonat (6,0 g, 43,5 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt over natten. Suspensjonen ble filtrert, og filtratet ble fordampet. Residuet ble fordelt mellom 500 ml eter og 200 ml vann. Vannet ble ekstrahert med ytterligere 200 ml eter, og de kombinerte eterekstrakter ble vasket med 100 ml saltvann, ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og fordampet under dannelsen av et orange skum. Kromatografi over sili-

kagel (150 g, 40-60 µm) og eluering med 25-50% etylacetat-heksan ga tittelforbindelsen som et blekgult skum. ¹H NMR δ (CDCl₃): 2,62, 3,53, 3,78, 4,41, 6,36, 6,41, 7,03, 7,14-7,30, 7,39-7,47.

5

Trinn 2: 3-(N-karbobenzyloksy-3-fluoranilin-4-yl)-3-hydroksy-1-(1,1-difenylmetyl)azetidin

Til en løsning av 3-(4-amino-2-fluorfenyl)-3-hydroksy-1-(1,1-difenylmetyl)azetidin (eksempel 81, trinn 1, 5,10 g, 14,7 mmol) i 75 ml aceton ble tilsatt en løsning av natriumbikarbonat (2,52 g, 30,0 mmol) i 40 ml vann under dannelse av en kremaktig suspensjon. Benzylklorformiat (2,57 g, 15,1 mmol) ble tilsatt, og omrøringen ble fortsatt over natten. Suspensjonen ble filtrert, og acetonet ble fordampet. Residuet ble fordelt mellom 200 ml etylacetat og 50 ml vann. Det organiske lag ble vasket med 50 ml saltvann, ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og fordampet under dannelse av et ravfarget skum. Kromatografi over silikagel (150 g, 40-60 µm) og eluering med 1-2% metanol-metylenklorid ga tittelforbindelsen som et kremaktig skum. HRMS: målt 483,2087, teoretisk 483,2084.

Trinn 3: N-karbobenzyloksy-3-(N-karbobenzyloksy-3-fluoranilin-4-yl)-3-hydroksyazetidin

Benzylklorformiat (3,8 ml, 26,6 mmol) ble tilsatt til en løsning av 3-(N-karbobenzyloksy-3-fluoranilin-4-yl)-3-hydroksy-1-(1,1-difenylmetyl)azetidin (eksempel 81, trinn 2, 1,60 g, 3,32 mmol) i 30 ml benzen og ble deretter oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Benzen ble fordampet og residuet kromatografert over silikagel (150 g, 40-60 µm) og eluert med 20-60% etylacetat-heksan. Tittelforbindelsen ble beholdt som et hvitt skum. ¹H NMR δ (CDCl₃): 3,32, 4,19, 4,42, 5,08, 5,17, 6,98, 7,11, 7,19, 7,24 - 7,43.

Trinn 4: N-karbobenzyloksy-3-(N-karbobenzyloksy-3-fluoranilin-4-yl)azetidin

35

30 ml trietylsilan og 12 ml trifluorediksyre ble tilsatt til en løsning av N-karbobenzyloksy-3-(N-karbobenzyl-oksy-3-fluoranilin-4-yl)-3-hydroksyazetidin (eksempel 81, trinn 3, 4,3 g, 9,55 mmol) i 40 ml metylenklorid og ble omrørt

i 2 dager. Fjerning av løsningsmidlene ved 45 °C/0,75 mm ga en ravfarget olje. Kromatografi over silikagel (150 g, 40-60 µm) og eluering med 1-3% metanol-kloroform ga tittelforbindelsen som et fast materiale, smp. 95 °.

5

Trinn 5: (R)-(-)-N-karbobenzyloksy-3-[2-fluor-4-[5-hydroksy-metyl-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]azetidin

n-butyllitium (5,25 ml av en 1,6 M løsning i heksan, 8,40 mmol) ble dråpevis tilsatt til en omrørt løsning av N-
10 karbobenzyloksy-3-(N-karbobenzyloksy-3-fluoranilin-4-yl)azetidin (eksempel 81, trinn 4, 3,63 g, 8,36 mmol) ved -78 ° under nitrogen i 30 ml tørt THF og ble deretter omrørt i 2 timer. En løsning av R-glysidylbutyrat (1,21 g, 8,40 mmol) i 3,0 ml tørt THF ble tilsatt, og kjølebadet ble fjernet etter 15 minutter.
15 Etter 18 timer ble løsningsmidlet fjernet, og residuet ble fordelt mellom 150 ml etylacetat og 50 ml mettet ammonium-kloridløsning. Det organiske lag ble vasket med 50 ml vann og 50 ml saltvann, ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og fordampet under dannelse av en ravfarget olje. Kromatografi
20 over silikagel (150 g, 40-60 µm) og eluering med 2-5% metanol-kloroform ga tittelforbindelsen som et klebrig skum. FAB-HRMS: teoretisk 401,1513 (M+1); målt 401,1521.

25

Trinn 6: (R)-(-)-N-karbobenzyloksy-3-[2-fluor-4-[5-[(3-nitro-fenylsulfonyl)oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-fenyl]azetidin

3-nitrobenzensulfonylchlorid (1,70 g, 7,67 mmol) ble tilsatt til en isavkjølt løsning av (R)-(-)-N-karbobenzyloksy-3-[2-fluor-4-[5-hydroksymetyl-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-
30 azetidin (eksempel 81, trinn 5, 2,79 g, 6,97 mmol) og trietylamin (1,41 g, 14,0 mmol) i 40 ml metylenklorid. Etter 16 timer ble 50 ml vann og 100 ml metylenklorid tilsatt. Det organiske lag ble vasket med 50 ml saltvann, ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og fordampet. Residuet ble kromatografert
35 over silikagel (150 g, 40-60 µm) og ble eluert med 25-100% etylacetat-heksan under dannelse av tittelforbindelsen som et klebrig skum. FAB-HRMS: teoretisk 586,1290 (M+1); målt 586,1295.

Trinn 7: (S)-(-)-N-karbobenzyloksy-3-[2-fluor-4-[5-azidometyl-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]azetidin

En blanding av natriumazid (1,44 g, 22,1 mmol) og (R)-(-)-N-karbobenzyloksy-3-[2-fluor-4-[5-[[[3-nitrofenylsulfonyl]oksy]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]azetidin (eks-
5 empel 81, trinn 6, 2,60 g, 4,44 mmol) i 30 ml DMF ble omrørt i 16 timer og ble deretter filtrert. Løsningsmidlet ble fjernet ved 38 °/0,75 mm, og residuet ble ekstrahert med 100 ml etylacetat og vasket med 3 x 50 ml vann og 50 ml saltvann. Etter
10 tørking over magnesium ga filtrering og fordampning en gul olje. Kromatografi over silikagel (150 g, 40-60 µm) og eluering med 1-3% metanol-metylenklorid ga tittelforbindelsen som et blekgult skum. FAB-HRMS: teoretisk 426,1577 (M+1); målt 426,1580.

15

Trinn 8: (S)-(-)-N-karbobenzyloksy-3-[2-fluor-4-[5-aminometyl-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]azetidin

Til en omrørt løsning av (S)-(-)-N-karbobenzyloksy-3-[2-fluor-4-[5-azidometyl-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]azetidin
20 (eksempel 81, trinn 7, 1,63 g, 3,84 mmol) i 20 ml tørt THF ble tilsatt trifenyfosfin (1,11 g, 4,23 mmol). Etter 3 timer ble vann (0,69 ml, 38,4 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i to dager ved hvilket tidspunkt løsningsmidlene ble fordampet. Residuet ble kromatografert over silikagel (150 g,
25 40-60 µm) og ble eluert med 5-10% metanol-kloroform. Tittel-
forbindelsen ble isolert som en viskøs, fargeløs olje. FAB-HRMS: teoretisk 400,1672 (M+1); målt 400,1676.

Trinn 9: (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karbobenzyloksy)-3-azetidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

30

1,0 ml pyridin, 1,0 ml eddiksyreanhydrid og noen få krystaller 4-dimetylaminopyridin ble tilsatt til en omrørt
løsning av (S)-(-)-N-karbobenzyloksy-3-[2-fluor-4-[5-aminometyl-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]azetidin (eksempel 81,
35 trinn 8, 1,42 g, 3,56 mmol) i 30 ml metylenklorid og ble deretter omrørt i 1 time. Løsningsmidlene ble fjernet ved 38 °/0,75 mm, og residuet ble kromatografert over silikagel (50 g, 40-60 µm) og ble eluert med 1-2% metanol-kloroform. Tittelforbindelsen ble isolert som et hvitt skum. FAB-HRMS:

teoretisk 442,1778 (M+1); målt 442,1777.

Eksempel 82

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-azetidiny]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]metyl]acetamid

En løsning av (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karbobenzyl-
oksy)-3-azetidiny]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]metyl]acet-
amid (eksempel 81, trinn 9, 1,44 g, 3,26 mmol) i 25 ml etyl-
acetat og 50 ml absolutt etanol ble tilsatt til 1,0 g 10% Pd/C
og ble hydrogenert ved 2,1 kg/cm² i 7 timer. Filtrering og
fordampning ga tittelforbindelsen som et hvitt, glassaktig,
fast materiale. FAB-HRMS: teoretisk 308,1410 (M+1); målt
308,1408.

Eksempel 83

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karboksymetyl)-3-azetidiny]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]metyl]acetamid

Trietylamin (150 µl, 1,08 mmol) og metylklorformiat
(65 µl, 0,84 mmol) ble tilsatt til 5 ml av en kloroformsuspen-
sjon av (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-azetidiny]fenyl]-2-okso-5-
oksazolidiny]metyl]acetamid (eksempel 82, 153 mg, 0,50 mmol)
og ble omrørt over natten. Ytterligere 25 ml kloroform ble
tilsatt, og løsningen ble vasket med 15 ml vann og 15 ml salt-
vann. Tørking over magnesiumsulfat, filtrering og fordampning
ga et skum. Kromatografi over silikagel (50 g, 40-60 µm) og
eluering med 1-3% metanol-kloroform ga tittelforbindelsen som
et hvitt, fast materiale. FAB-HRMS: teoretisk 366,1465 (M+1);
målt 366,1468.

Eksempel 84

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-3-azetidiny]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]metyl]acetamid

N-formylbenzotriazol (115 mg, 0,78 mmol) ble tilsatt
til en omrørt suspensjon av (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-azetidiny]fenyl]-2-okso-5-oksazolidiny]metyl]acetamid (eksempel 82,
153 mg, 0,50 mmol) i 5 ml THF og ble omrørt over natten. Løs-
ningsmidlet ble fjernet, og residuet ble kromatografert over
silikagel (50 g, 40-60 µm) og eluert med 2-5% metanol-kloro-
form under dannelse av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

FAB-HRMS: teoretisk 336,1356 (M+1); målt 336,1357.

Eksempel 85

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-okso-2-tiazolinyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

En blanding av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 20, 310 mg), metyltiocyanataacetat (121 mg, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1972, 45(5), 1507) og 55 mg iseddik i 5 ml absolutt etanol ble omrørt under tilbakeløpskjøling under N₂ i 4 timer og ble deretter avkjølt til omgivende temperatur, ble fortynnet med 45 ml metylenklorid, vasket med 2 x 15 ml vann og 20 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på silikagel (230-400 mesh, 45 g) og eluert med metanol/metylenklorid (4/96), og de fraksjoner som hadde en R_f = 0,47 ved TLC (metanol/kloroform, 10/90), ble samlet og konsentrert under dannelse av tittelforbindelsen, smp. 222-224 °C (dekomp.).

Eksempel 86

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-okso-2-tiazolinyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel 85 og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 38) istedenfor (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid, ble tittelforbindelsen erholdt, smp. 209-211 °C (dekomp.).

Eksempel 87

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl]-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Trinn 1: 2-brom-5-metyl-1,3,4-tiadiazol

Til en løsning av vandig hydrobromsyre (48%, 40 ml) inneholdende en spormengde av kobberpulver ved -10 °C, ble tilsatt en blanding av 2,88 g 2-amino-5-metyl-1,3,4-tiadiazol og 7,76 g natriumnitritt porsjonsvis i løpet av 45 minutter og

under kraftig omrøring. Den resulterende blanding ble omrørt ved -10 °C i 1,5 time og ved omgivende temperatur i ytterligere 1,5 time og ble deretter avkjølt i et isbad, ble nøytralisert med 50% vandig natriumhydroksid, ble fortynnet med 5 mettet, vandig natriumhydrogensulfitt inntil blandingen ikke lenger ble blå ved kaliumjodid-stivelsestesten og ble filtrert for å fjerne uløselig materiale (skylling med varmt vann). Filtratet ble ekstrahert med 4 x 100 ml metylenklorid, og den kombinerte, organiske fase ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av 10 det urene produkt som deretter ble kromatografert på silikagel (70-230 mesh, 75 g) og ble eluert med etylacetat/heksan (50/50). Samling og konsentrering av fraksjoner med en R_f = 0,78 ved TLC (metanol/kloroform, 10/90) ga tittelforbindelsen, 15 smp. 107-108 °C.

Trinn 2: (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

20 En blanding av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidin-yl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 20, 550 mg), 2-brom-5-metyl-1,3,4-tiadiazol (eksempel 87, trinn 1, 323 mg) og kaliumhydrogenfosfat (571 mg) i 16 ml dimetylsulfoksid ble omrørt under N_2 ved 100 °C i 2 timer, ble avkjølt til 25 omgivende temperatur, ble fortynnet med 20 ml vann og ekstrahert med 3 x 20 ml metylenklorid. Den kombinerte, organiske fase ble vasket med 20 ml vann og 10 ml saltvann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under dannelse av det urene produkt som deretter ble kromatografert på silikagel 30 (230-400 mesh, 45 g) og ble eluert med en gradient av metanol/metylenklorid (2/98-3/97). Samling og konsentrering av fraksjoner med en R_f = 0,44 ved TLC (metanol/kloroform, 10/90) ga tittelforbindelsen, smp. 193-195 °C.

35 Eksempel 88

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid

Ved å følge den generelle prosedyre ifølge eksempel

87, trinn 2, og foreta ikke-kritiske variasjoner, men ved anvendelse av (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid (eksempel 38) istedenfor (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid, ble tittelforbindelsen⁵ beholdt, smp. 229-231 °C (dekomp.).

10

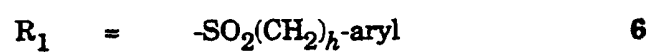
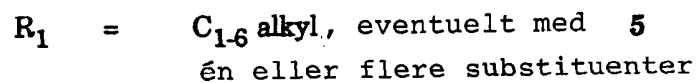
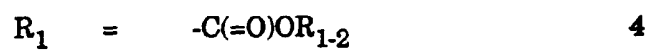
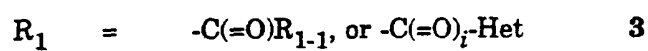
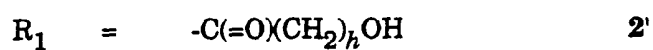
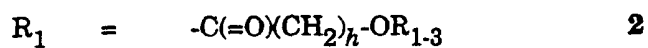
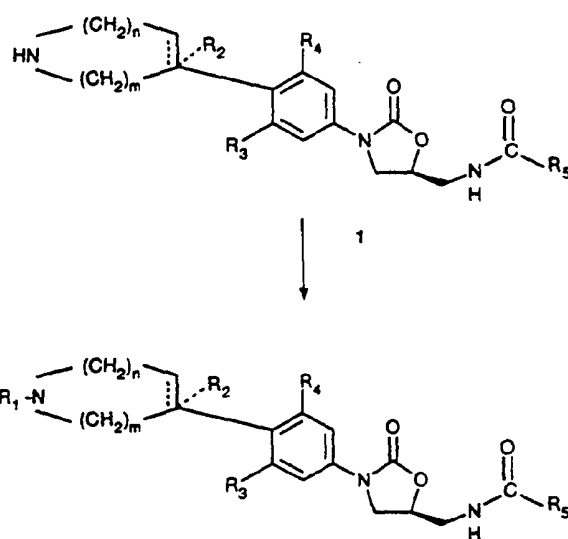
15

20

25

30

35

Reaksjonsskjema A

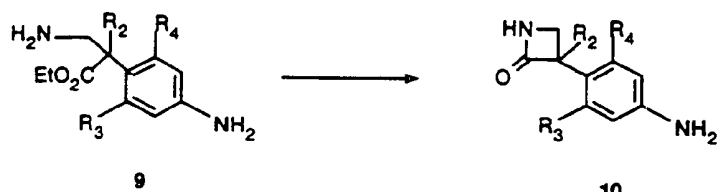
Reaksjonsskjema B

P

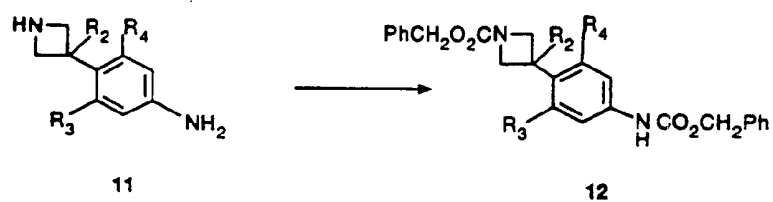
5



10



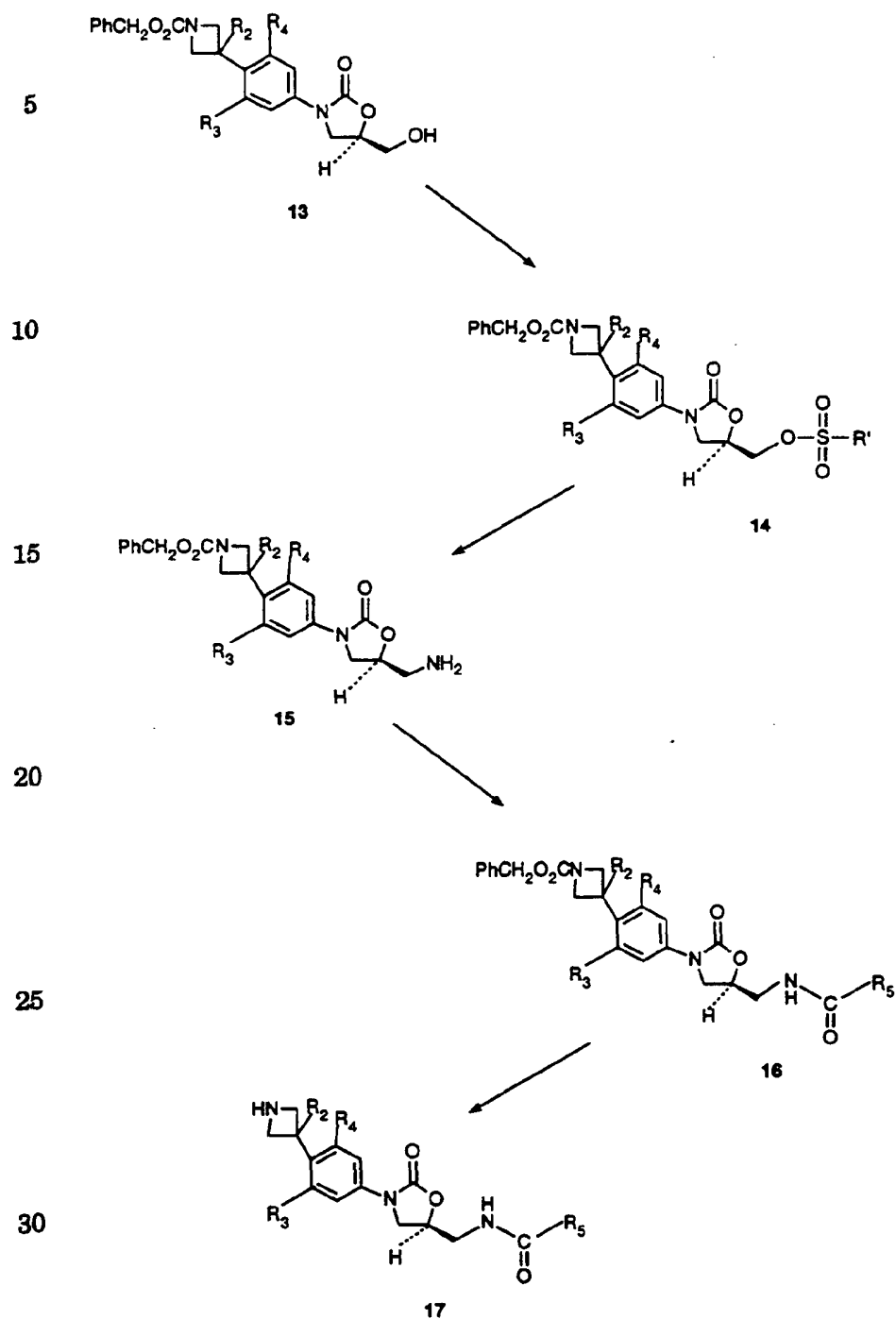
20



25

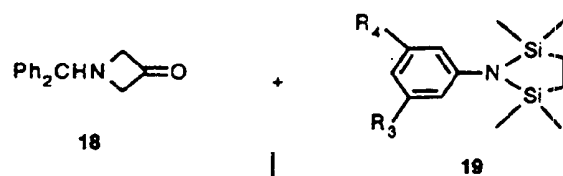
30

35

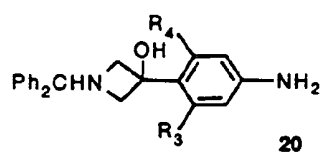
Reaksjonsskjema B (forts.)

Reaksjonsskjema C

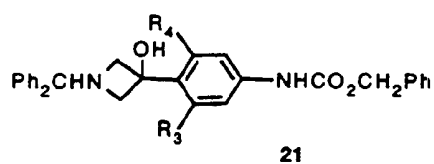
5



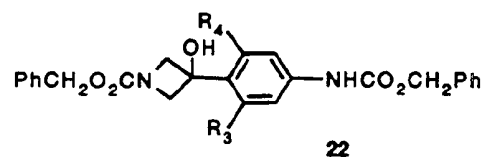
10



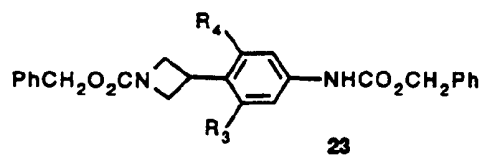
15



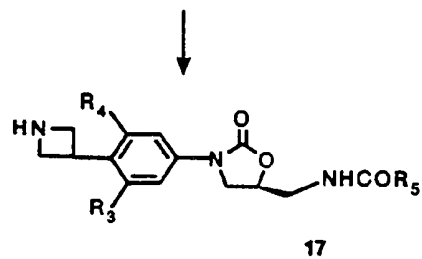
20



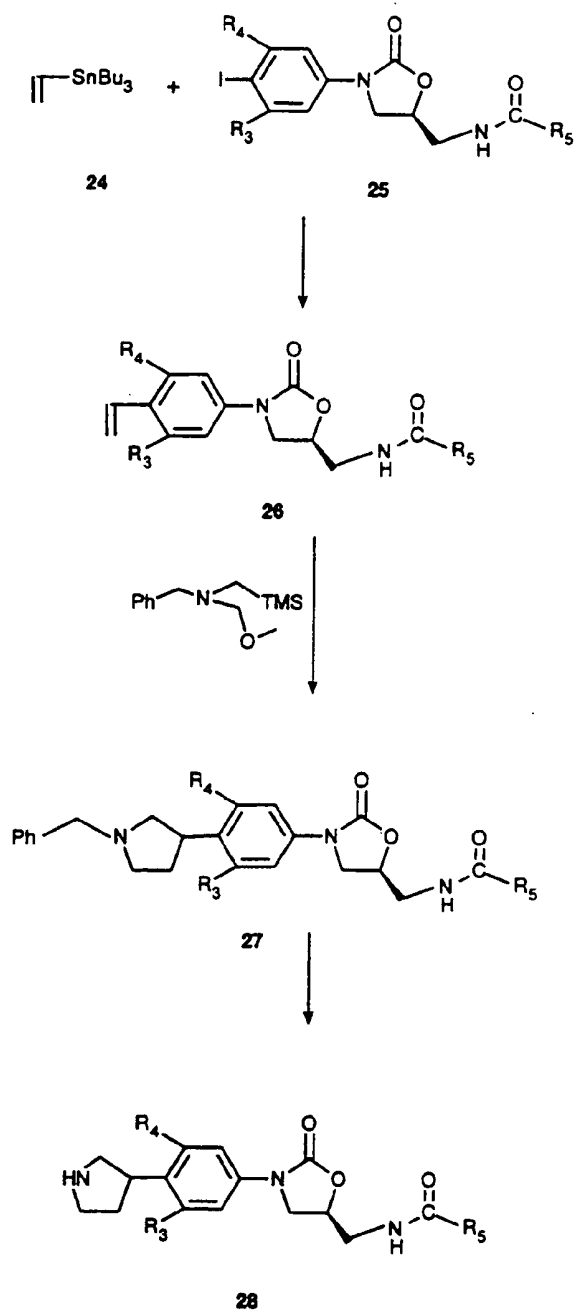
25

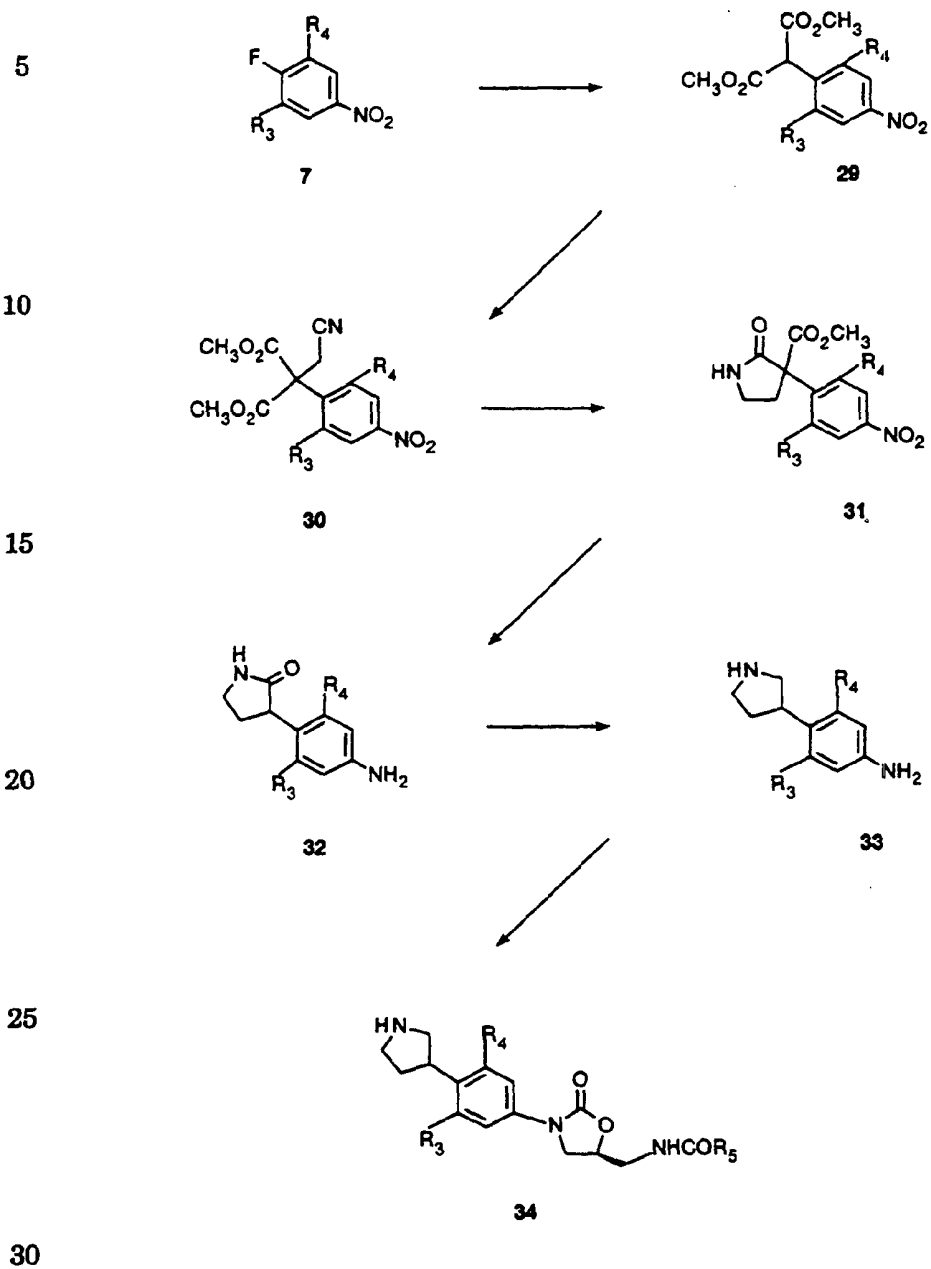


30



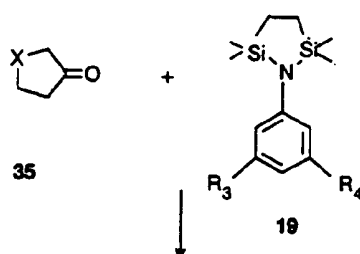
35

Reaksjonsskjema D

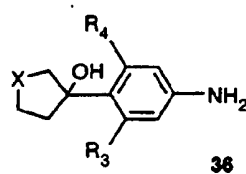
Reaksjonsskjema E

Reaksjonsskjema F

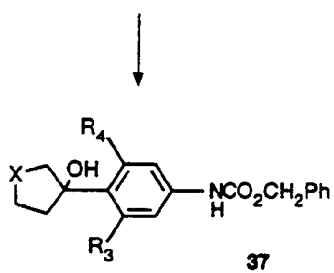
5



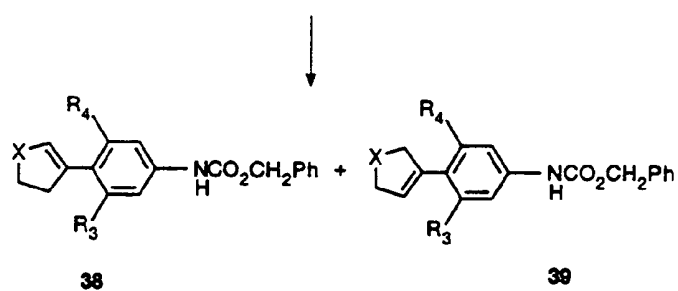
10



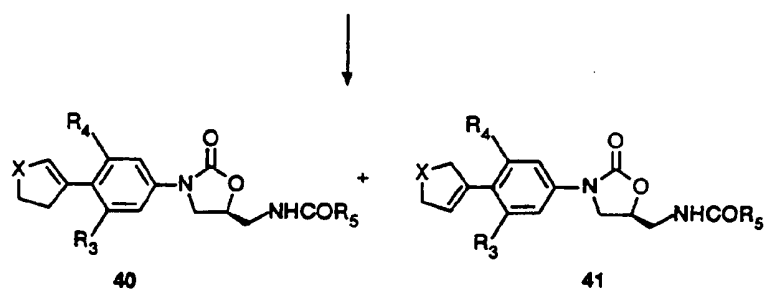
15



20



25

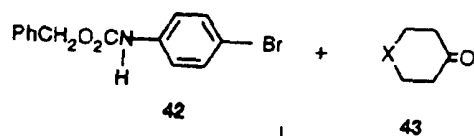


30

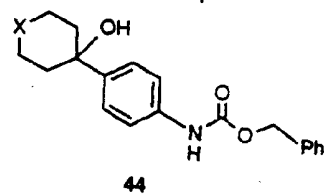
35

Reaksjonsskjema G

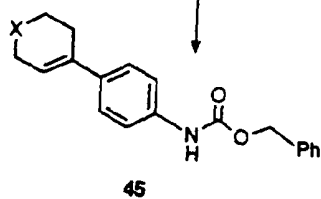
5



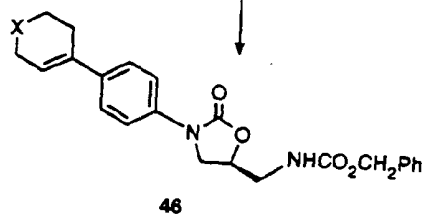
10



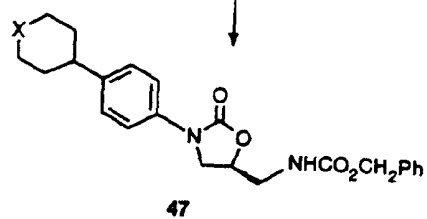
15



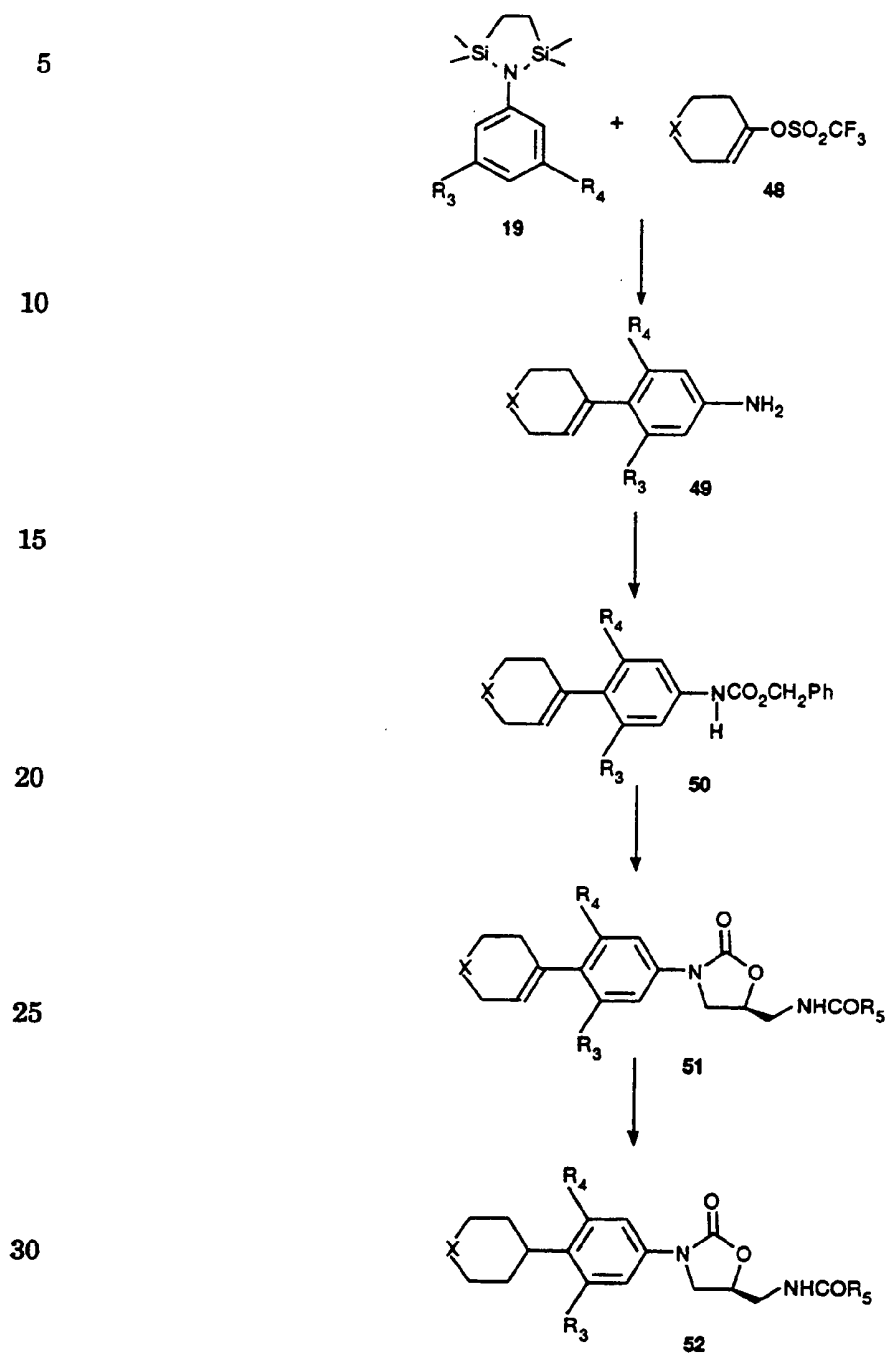
20



25

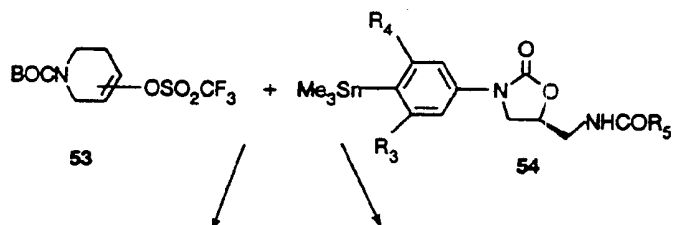


30

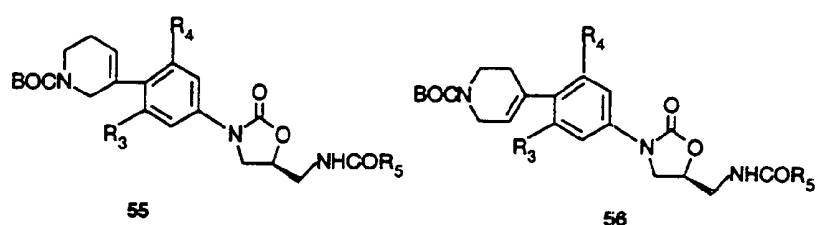
Reaksjonsskjema H

Reaksjonsskjema I

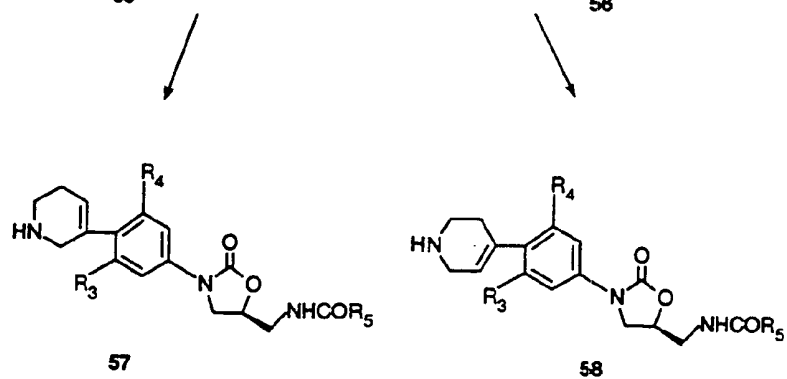
5



10



15



20

25

Reaksjonsskjema J

5

10

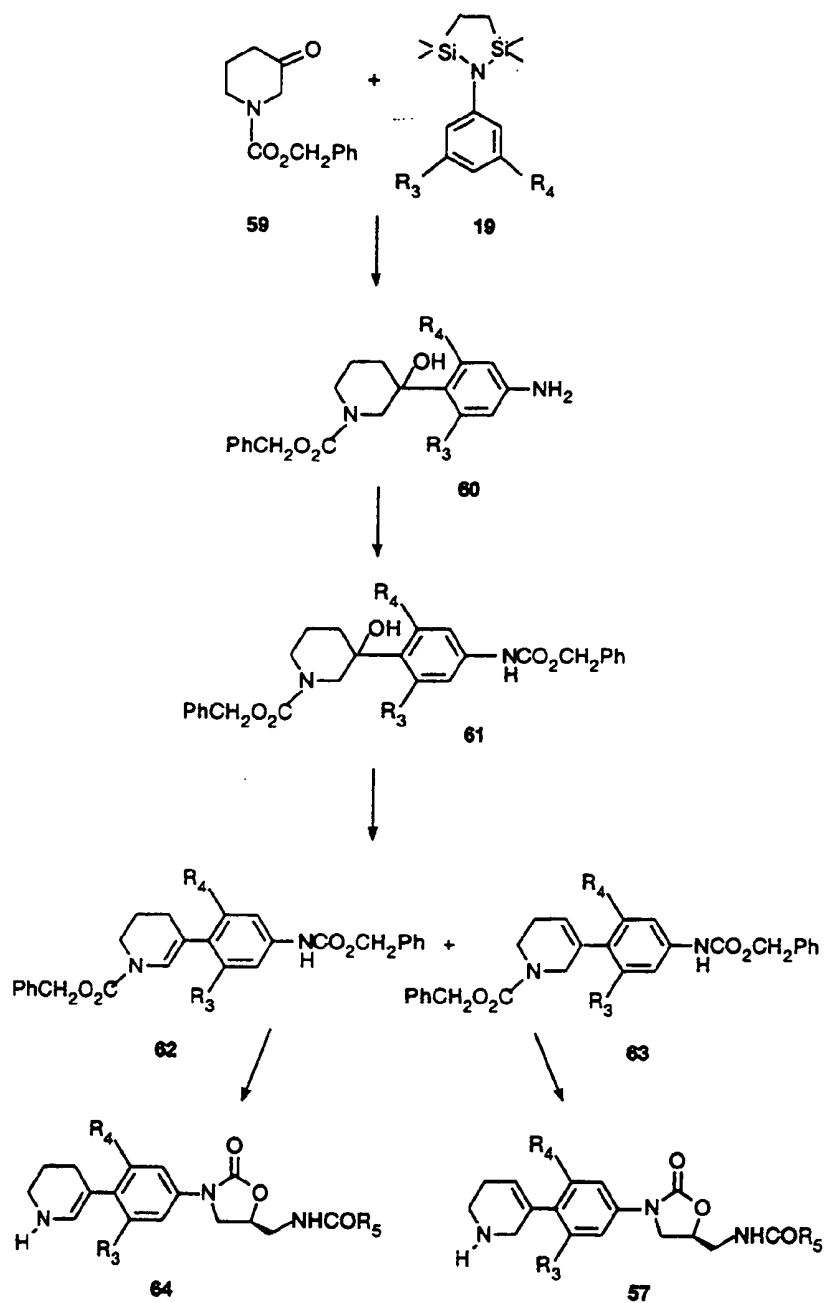
15

20

25

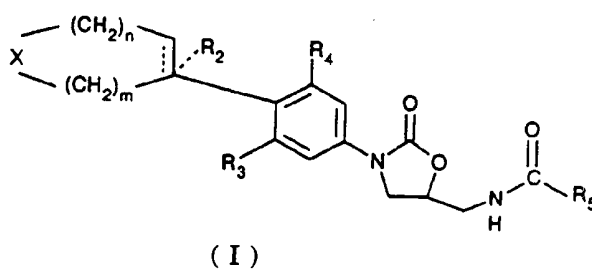
30

35



P a t e n t k r a v

1. Forbindelse,
 5 k a r a k t e r i s e r t v e d f o r m e l I:



- 15
 eller farmasøytisk akseptable salter derav, hvori:

- X er
- a) NR_1 ,
 - b) $\text{S}(\text{O})_g$ eller
 - 20 c) O;
- R_1 er
- b) C_{1-6} -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere av OH, CN eller halogen,
 - c) $-(\text{CH}_2)_h$ -fenyl,
 - 25 d) $-\text{COR}_{1-1}$,
 - e) $-\text{COOR}_{1-2}$,
 - f) $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_h-\text{COR}_{1-1}$,
 - g) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ -alkyl eller
 - i) $-(\text{CO})_i$ -Het;
- 30 R_{1-1} er
- a) H,
 - b) C_{1-6} -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere OH, CN eller halogen,
 - c) $-(\text{CH}_2)_h$ -fenyl eller
 - 35 d) $-(\text{CH}_2)_h-\text{OR}_{1-3}$;
- R_{1-2} er
- b) $-(\text{CH}_2)_h$ -fenyl,
- R_{1-3} er
- a) H,

- b) C₁₋₆-alkyl,
 c) -(CH₂)_n-fenyl eller
 d) -CO(C₁₋₆-alkyl);
 R₂ er
 5 a) H,
 b) C₁₋₆-alkyl eller
 d) halogen;
 R₃ og R₄ er like eller forskjellige og er
 a) H eller
 10 b) halogen;
 R₅ er
 b) C₁₋₁₂-alkyl, eventuelt substituert med én eller
 flere halogen;
 g er 0, 1 eller 2;
 15 h er 1, 2, 3 eller 4;
 i er 0 eller 1;
 m er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5;
 n er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5;
 forutsatt at m og n tatt sammen er 1, 2, 3, 4 eller 5, og
 20 Het er valgt fra 3-isoksazolyl, 4-isoksazolyl, 5-isoksazolyl, 2-tiazolyl, 4-tiazolyl, 5-tiazolyl, 2-indolyl, 3-indolyl, 3-indazolyl, 1,2,4-tiadiazol-3-yl, 1,2,4-tiadiazol-5-yl, 3-okso-1,2,4-tiadiazol-5-yl, 1,3,4-tiadiazol-5-yl, 2-okso-1,3,4-tiadiazol-5-yl, 5-metyl-
 25 1,3,4-tiadiazol-2-yl, alle eventuelt substituert med NO₂ eller C₁-C₆-alkyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t m e r 1 o g n e r 0.

30

3. Forbindelse ifølge krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t m o g n t a t t s a m m e n e r
 2.

35

4. Forbindelse ifølge krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t m o g n t a t t s a m m e n e r
 3.

5. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t m o g n t a t t s a m m e n e r
4.

6. Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående
5 krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t f o r b i n d e l s e n e r e n o p -
tisk ren enantiomer som har S-konfigurasjon ved C5 av oksa-
zolidinonringen.

10 7. Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående
krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_2 er H, F eller CH_3 .

8. Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående
15 krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_3 og R_4 er like eller
forskjellige og er H eller F.

9. Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående
20 krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_5 er metyl eller metyl
substituert med én eller flere F eller Cl.

10. Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående
25 krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_1 er valgt fra fluor-
etyl, cyanmetyl, metylsulfonyl, formyl, hydroksyacetyl, ace-
tyl, metoksyacetyl, benzyloksyacetyl, acetoksyacetyl, diklor-
acetyl, metoksykarbonyl, tert.-butoksykarbonyl, benzyloksykar-
30 bonyl, 3-hydroksypropionyl, 3-metoksypropionyl, 4-oksopentano-
yl, 2-indolkarbonyl, 5-isoksazolkarbonyl, 5-nitro-2-tiazoyl,
4-okso-2-tiazolinyll og 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl.

11. Forbindelse ifølge krav 1,
35 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r
 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karbobenzyloksy)-(3-metyl)-
3-azetidinyll]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;
 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-metyl-3-azetidinyll]fenyl]-2-
okso-5-oksazolidinyll]metyl]acetamid;

- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karboksymetyl)-3-(3-metyl)-azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(metoksyacetyl)-3-(3-metyl)-azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- 5 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-3-(3-metyl)azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(dikloracetyl)-3-(3-metyl)-azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(3-metoksypropionyl)-3-(3-metyl)azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- 10 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(3-hydroksypropionyl)-3-(3-metyl)azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(4-oksopentanoyl)-3-(3-metyl)azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- 15 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-acetyl-3-(3-metyl)azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(2-fluoretyl)-3-(3-metyl)-azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(cyanmetyl)-3-(3-metyl)azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- 20 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(5-nitro-2-tiazolył)-3-(3-metyl)azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(metansulfonył)-3-(3-metyl)-azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- 25 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(benzyloksyacetyl)-3-(3-metyl)azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(hydroksyacetyl)-3-(3-metyl)-azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karbobenzyloksy)-3-azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- 30 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[3-azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karboksymetyl)-3-azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- 35 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-3-azetidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(hydroksyacetyl)-3-pyrrolidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;
- (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-3-pyrrolidinył]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinył]metyl]acetamid;

- yl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (5S)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-pyrrolidinkarboksylsyremetylester;
- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[3-fluor-4-(dihydro-3-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-(2,5-dihydro-1-okso-3-tienyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(4,5-dihydro-1-okso-3-tienyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-(2,5-dihydro-1,1-diokso-3-tienyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-N-[[3-[3-fluor-4-(4,5-dihydro-1,1-diokso-3-tienyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinkarboksylsyrefenylmetylester;
- (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloksy)acetyl]-4-piperidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-4-piperidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloksy)acetyl]-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(benzyloksy)acetyl]-4-piperidinyl]-3,5-difluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-4-piperidinyl]-3,5-difluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(indol-2-karbonyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(isoksazol-5-karbonyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(metylsulfonyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
- (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinkarboksylsyrefenylmetylester;

zolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyremetylester;
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(cyanmetyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(2-fluoretyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
5 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(S)-(-)-4-[4-[5-[[2,2-dikloracetyl]amino]metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-piperidinkarboksylsyre-
10 1,1-dimetyletylester;
(S)-(-)-2,2-diklor-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-(4-piperidinyl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(S)-(-)-2,2-diklor-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-4-piperidinyl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acet-
15 amid;
(S)-(-)-2,2-diklor-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-(hidroksyacetyl)-4-piperidinyl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(S)-(-)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)-acetyl]-4-piperidinyl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
20 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihidro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(S)-(-)-N-[[3-[4-[tetrahidro-2H-pyran-4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
25 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid;
(S)-(-)-N-[[3-[3-fluor-4-(tetrahidro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid;
30 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihidro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(S)-(-)-N-[[3-[4-[tetrahidro-2H-pyran-4-yl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
35 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid;
(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopyran-4-yl)-3-

fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S-oksid;
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S-oksid;
 (S)-(-)-N-[[3-[4-(tetrahydro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-
 5 2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid;
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-okso-2-tiazolinyl)-4-piperidiny]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-okso-2-tiazolinyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-
 10 metyl]acetamid;
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-4-piperidiny]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-
 15 3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
 (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-3-fluorfenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
 (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)-
 20 acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]-metyl]acetamid;
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-
 25 4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
 (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinkarboksylsyremetyler;
 (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
 (S)-(-)-N-[[2-okso-3-[4-[1-[(acetoksy)acetyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-
 35 4-yl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
 (S)-(-)-4-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]fenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinkarboksylsyremetyl-

ester;

(S)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

5 (S)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-5,6-dihydro-2H-pyridin-3-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

10 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-5-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(5S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)heksahydro-1H-azepin-4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(S)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)acetyl]-3,4-dihydro-2H-pyridin-5-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

25 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hydroksyacetyl)-3,4-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid eller

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-formyl-4-fluor-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid.

30

12. Forbindelse ifølge krav 11,
karakteriseret ved at den er:

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(karboksymetyl)-3-(3-metyl)-azetidiny]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

35 (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-3-(3-metyl)azetidiny]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(5S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(hydroksyacetyl)-3-pyrrolidinyl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;

(5S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-3-pyrrolidinyl]fen-

yl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(5S)-3-[4-[5-[(acetylamino)metyl]-2-okso-3-oksazolidinyl]-2-fluorfenyl]-1-pyrrolidinkarboksylsyremetylester;
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hidroksyacetyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
5 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(formyl)-4-piperidinyl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihidro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
10 (S)-(-)-2,2-diklor-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-(hidroksyacetyl)-4-piperidinyl]fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(S)-(-)-N-[[2-okso-3-[3-fluor-4-[1-[(acetoksy)-acetyl]-3,6-dihidro-2H-pyridin-4-yl]fenyl]-5-oksazolidinyl]-metyl]acetamid;
15 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hidroksyacetyl)-3,6-dihidro-2H-pyridin-4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
20 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihidro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopyran-4-yl)-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid;
25 (S)-(-)-N-[[3-[3-fluor-4-(tetrahidro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid;
(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S,S-dioksid;
(S)-(-)-N-[[3-[4-[tetrahidro-2H-pyran-4-yl]fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
30 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopyran-4-yl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid-S-oksidi;
35 (5S)-N-[[3-[3-fluor-4-(2,5-dihidro-1-oksid-3-tienyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(S)-N-[[3-[3-fluor-4-(2,5-dihidro-1,1-dioksido-3-tienyl)fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid;
(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(hidroksyacetyl)-2,3,6,7-tetra-

hydro-1H-azepin-4-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-
metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-okso-2-tiazolinyl)-3,6-di-
hydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-
5 metyl]acetamid;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-
3,6-dihydro-2H-pyridin-5-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazoli-
dinyl]metyl]acetamid eller

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-3-azetidiny]fenyl]-
10 2-okso-5-oksazolidinyl]metyl]acetamid.

13. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilket som helst
av de foregående krav, for fremstilling av et medikament for
behandling av mikrobielle infeksjoner.

15

14. Anvendelse ifølge krav 13, hvori medikamentet er til-
passet til oral, parenteral eller topisk administrering.

20

15. Anvendelse ifølge krav 13, hvori angitte forbindelse
administreres i en mengde på fra 0,1 til 100 mg/kg kropps-
vekt/dag.