



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 05 030 T2 2006.04.20**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 427 711 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 05 030.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB02/04120**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 765 019.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 03/022824**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.09.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **20.03.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.06.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **13.07.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.04.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 263/24 (2006.01)**

A61K 31/422 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0121942 11.09.2001 GB

0215420 04.07.2002 GB

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**GRAVESTOCK, Barry, Michael, Waltham, US;
HALES, James, Neil, Waltham, US; SWAIN,
Lingard, Michael, Macclesfield, GB; HAUCK, Irene,
Sheila, Waltham, US; MILLS, Dennett, Stuart,
Macclesfield, GB**

(54) Bezeichnung: **OXAZOLIDINON- UND/ODER ISOXAZOLINDERIVATE ALS ANTIBAKTERIELLE MITTEL**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft antibiotisch wirksame Verbindungen, die substituierte Oxazolidinon- und/oder Isoxazolinringe enthalten. Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zu ihrer Herstellung, zur Verwendung bei ihrer Herstellung geeignete Zwischenprodukte, ihre Verwendung als Therapeutika und pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten.

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

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

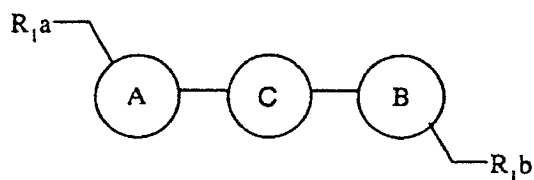
[0004] Das klinisch wirksame Hauptantibiotikum zur Behandlung derartiger resistenter Gram-positiver Pathogene ist Vancomycin. Bei Vancomycin handelt es sich um ein Glycopeptid, das mit Nephrotoxizität und Ototoxizität in Zusammenhang steht. Von ganz besonderer Bedeutung ist ferner, daß auch antibakterielle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

[0005] Bestimmte antibakterielle Verbindungen mit einem Oxazolidinonring sind in der Technik beschrieben worden (beispielsweise Walter A. Gregory et al in J. Med. Chem. 1990, 33, 2569–2578 und 1989, 32(8), 1673–81; Chung-Ho Park et al. in J. Med. Chem. 1992, 35, 1156–1165). Bakterienresistenz gegenüber bekannten antibakteriellen Mitteln kann sich beispielsweise durch (i) die Evolution von aktiven Bindungsstellen in den Bakterien, durch die ein zuvor aktives Pharmakophor weniger wirksam oder redundant gemacht wird, und/oder (ii) die Evolution von Mitteln zur chemischen Desaktivierung eines gegebenen Pharmakophors und/oder (iii) die Evolution von Effluxwegen entwickeln. Daher besteht nach wie vor Bedarf an der Auffindung neuer antibakterieller Mittel mit günstigem pharmakologischem Profil, insbesondere für Verbindungen mit neuen, wirksameren Pharmakophoren.

[0006] In der WO 01/94342 werden Pyridylphenyloxazolidinonmethylacetamid-Verbindungen mit weiter substituierter Pyridylgruppe beschrieben, die zur Verwendung als antibakterielle Verbindungen geeignet sind.

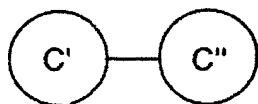
[0007] Im Zuge eigener Untersuchungen wurde eine Klasse von potentiell bipharma-kophoren antibiotisch wirksamen Verbindungen mit zwei substituierten Oxazolidinon- und/oder Isoxazolinringen gefunden, die sich durch wertvolle Wirkung gegen Gram-positive Pathogene einschließlich MRSA und MRCNS und insbesondere gegen verschiedene Stämme mit Resistenz gegen Vancomycin und/oder Linezolid und gegen *E. faecium*-Stämme, die sowohl gegen Aminoglykoside als auch gegen klinisch angewandte β -Lactame resistent sind, aber auch gegen anspruchsvolle Gram-negative Stämme, wie *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma* spp. und Chlamydienstämme, auszeichnet. Unter dem Begriff „bipharma-kophor“ ist im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verstehen, daß die beiden substituierten Oxazolidinon- und/oder Isoxazolin-Pharmakophore unabhängig voneinander an Pharmakophor-Bindungsstellen ähnlicher oder verschiedener Art binden können, wobei die ähnlichen oder verschiedenen Stellen gleichzeitig oder nicht gleichzeitig in einem einzigen Organismus besetzt werden können oder die relative Bedeutung verschiedener Bindungsmodi an die ähnlichen oder verschiedenen Stellen zwischen zwei Organismen verschiedener Gattung variieren kann.

[0008] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon:



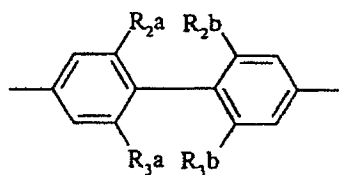
(I)

worin in (I) C für eine Biarylgruppierung C'-C''

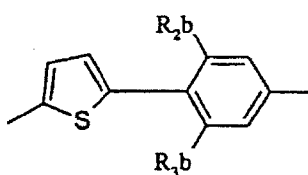


steht,

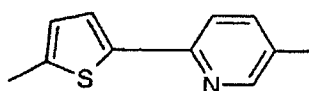
wobei C' und C'' unabhängig voneinander für solche Aryl- oder Heteroarylringe stehen, daß das zentrale Fragment C durch eine der nachstehenden Gruppen D bis L wiedergegeben wird:



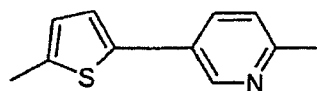
D



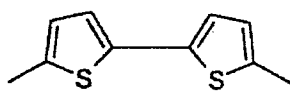
E



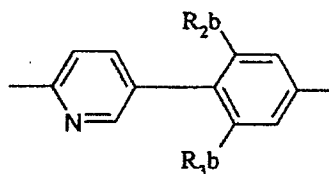
F



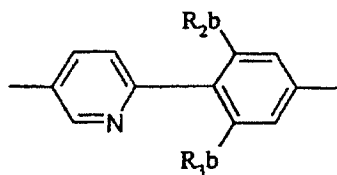
G



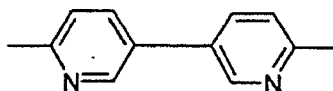
H



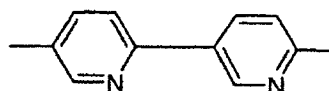
I



J



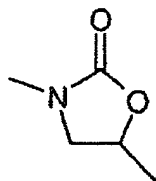
K



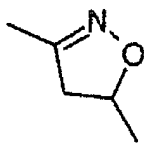
L

worin die Gruppen D bis L in jeder der beiden Orientierungen an die Ringe A und B gebunden sein können;
worin A und B unabhängig voneinander unter

i)

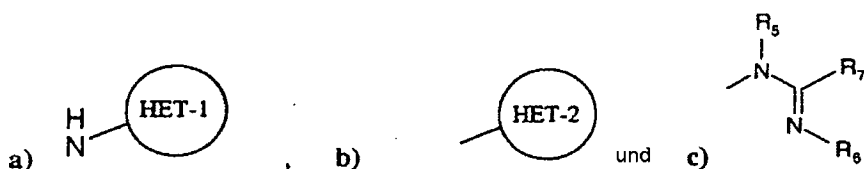


ii)



und

ausgewählt sind, wobei i) und/oder ii) wie in (I) gezeigt über die Position 3 an die Gruppe C gebunden und in Position 5 wie in (I) gezeigt durch $-\text{CH}_2-\text{R}_{1,a}$ und $-\text{CH}_2-\text{R}_{1,b}$ substituiert sind;
worin in den Gruppen D bis L, $\text{R}_{2,a}$, $\text{R}_{2,b}$, $\text{R}_{3,a}$ und $\text{R}_{3,b}$ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen;
 $\text{R}_{1,a}$ und $\text{R}_{1,b}$ unabhängig voneinander unter Hydroxy, $-\text{NHC}(=\text{W})\text{R}_4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_4$,



ausgewählt sind, wobei W für O oder S steht;

R_4 für Wasserstoff, Amino, C_{1-4} -Alkyl, $-NH-C_{1-4}$ -Alkyl, $-N(Di-C_{1-4}\text{-alkyl})$, $-O-C_{1-4}$ -Alkyl oder $-S-C_{1-4}$ -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, $-(CH_2)_p-C_{3-6}$ -Cycloalkyl oder $-(CH_2)_p-C_{3-6}$ -Cycloalkenyl mit p gleich 0, 1 oder 2 steht;

worin in a) HET-1 für einen C-verknüpften 5-gliedrigen Heteroarylring steht, der 2 bis 4 unabhängig voneinander unter N, O und S ausgewählte Heteroatome enthält und gegebenenfalls an einem verfügbaren Kohlenstoffatom durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Amino, C_{1-4} -Alkylamino, Di- C_{1-4} -alkylamino, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Halogen, Cyano und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und/oder an einem verfügbaren Stickstoffatom (mit der Maßgabe, daß der Ring dadurch nicht quaternisiert wird) durch C_{1-4} -Alkyl substituiert ist; oder

HET-1 für einen C-verknüpften 6-gliedrigen Heteroarylring steht, der 2 oder 3 Stickstoff-Heteroatome enthält und gegebenenfalls an einem verfügbaren C-Atom durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Amino, C_{1-4} -Alkylamino, Di- C_{1-4} -alkylamino, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Halogen, Cyano und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und/oder an einem verfügbaren Stickstoffatom (mit der Maßgabe, daß der Ring dadurch nicht quaternisiert wird) durch C_{1-4} -Alkyl substituiert ist;

worin in b)

HET-2 für einen N-verknüpften 5-gliedrigen, vollständig oder teilweise ungesättigten heterocyclischen Ring steht, der entweder (i) 1 bis 3 weitere Stickstoff-Heteroatome oder (ii) ein weiteres unter O und S ausgewähltes Heteroatom zusammen mit einem fakultativen weiteren Stickstoff-Heteroatom enthält und gegebenenfalls an einem C-Atom durch eine Oxo- oder Thioxogruppe substituiert ist und/oder gegebenenfalls an einem verfügbaren C-Atom durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Amino, C_{1-4} -Alkylamino, Di- C_{1-4} -alkylamino, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Halogen, Cyano und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und/oder an einem verfügbaren Stickstoffatom (mit der Maßgabe, daß der Ring dadurch nicht quaternisiert wird) durch C_{1-4} -Alkyl substituiert ist; oder

HET-2 für einen N-verknüpften 6-gliedrigen Diheteroarylring steht, der insgesamt bis zu drei Stickstoff-Heteroatome (einschließlich des verknüpfenden Heteroatoms) enthält und gegebenenfalls an einem geeigneten C-Atom durch Oxo oder Thixo substituiert ist und/oder an einem verfügbaren C-Atom durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Amino, C_{1-4} -Alkylamino, Di- C_{1-4} -alkylamino, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Halogen, Cyano und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und/oder an einem verfügbaren Stickstoffatom (mit der Maßgabe, daß der Ring dadurch nicht quaternisiert wird) durch C_{1-4} -Alkyl substituiert ist;

und Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl und Cycloalkenyl in Substituenten an HET-1 und HET-2 oder in R_4 jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrmals durch F, Cl oder CN substituiert sind;

worin in c)

R_5 für Wasserstoff, C_{3-6} -Cycloalkyl, Phenylloxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Fluorenyloxycarbonyl, Benzylloxycarbonyl, C_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch Cyano oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl), $-CO_2R_8$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)SR_8$, $-C(=S)R_8$, $P(O)(OR_9)(OR_{10})$ und $-SO_2R_{11}$ steht, wobei R_8 , R_9 , R_{10} und R_{11} die unten angegebene Bedeutung besitzen;

R_6 für Cyano, $-COR_{12}$, $-COOR_{12}$, $-CONHR_{12}$, $-CON(R_{12})(R_{13})$, $-SO_2R_{12}$, $-SP_2NHR_{12}$, $-SO_2N(R_{12})(R_{13})$ oder NO_2 steht, wobei R_{12} und R_{13} die unten angegebene Bedeutung besitzen;

R_7 für Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, $-OR_{12}$, $-SR_{12}$, Amino, NHR_{12} , $N(R_{12})(R_{13})$, C_{1-8} -Alkylaryl oder Mono-, Di-, Tri- und Perhalogen- C_{1-8} -alkyl steht;

R_8 für Wasserstoff, C_{3-6} -Cycloalkyl, Trifluormethyl, Phenyl, Benzyl, C_{1-5} -Alkanoyl, C_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch unabhängig voneinander unter C_{1-5} -Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Cyano, bis zu 3 Halogenatomen und $-NR_{14}R_{15}$ (worin R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Phenyl und C_{1-4} -Alkyl ausgewählt sind) ausgewählte Substituenten) steht;

R_9 und R_{10} unabhängig voneinander unter Wasserstoff und C_{1-4} -Alkyl ausgewählt sind;

R_{11} für C_{1-4} -Alkyl oder Phenyl steht;

R_{12} und R_{13} unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Alkyl und Aryl ausgewählt sind oder R_{12} und R_{13} im Fall einer $N(R_{12})(R_{13})$ -Gruppe zusätzlich mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine gegebenenfalls substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Morpholinylgruppe bilden können;

mit der Maßgabe, daß für den Fall, daß die Gruppe C für eine Gruppe I oder eine Gruppe J steht und beide Gruppen A und B für Oxazolidinone stehen und das an die Pyridylgruppe in C gebundene Oxazolidinon (A oder B) einen Substituenten ($R_{1a}\text{-CH}_2$ bzw. $R_{1b}\text{-CH}_2$) trägt, bei dem es sich entweder um eine Hydroxymethylgruppe

oder eine Acetoxymethylgruppe handelt, das an die Phenylgruppe in C gebundene Oxazolidinon (B oder A) nicht durch eine Acetamidomethylgruppe ($R_{1b}\text{-CH}_2$ bzw. $R_{1a}\text{-CH}_2$) substituiert ist.

[0009] In der vorliegenden Beschreibung handelt es sich bei HET-1 als C-verknüpfter 5-gliedriger Heteroarylring mit 2 bis 4 unabhängig voneinander unter N, O und S ausgewählten Heteroatomen und HET-1 als C-verknüpfter 6-gliedriger Heteroarylring mit 2 oder 3 Stickstoff-Heteroatomen um vollständig ungesättigte Ringsysteme.

[0010] Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung kann es sich bei HET-2 als N-verknüpfter 5-gliedriger heterocyclischer Ring um einen vollständig oder teilweise ungesättigten heterocyclischen Ring handeln, mit der Maßgabe, daß im Ring etwas Ungesättigtheit vorliegt.

[0011] Besondere Beispiele für 5-gliedrige Heteroarylringe mit 2 bis 4 unabhängig voneinander unter N, O und S ausgewählten Heteroatomen (ohne O-O-, O-S- oder S-S-Bindungen) sind Pyrazol, Imidazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, 1,2,3-Oxadiazol, 1,2,4-Oxadiazol, 1,2,5-Oxadiazol, 1,3,4-Oxadiazol, Isothiazol, 1,2,5-Thiadiazol, 1,2,4-Thiadiazol und 1,2,3-Thiadiazol.

[0012] Besondere Beispiele für 6-gliedrige Heteroarylringssysteme mit bis zu drei Stickstoff-Heteroatomen sind Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin und 1,3,5-Triazin.

[0013] Besondere Beispiele für N-verknüpfte 5-gliedrige, vollständig oder teilweise ungesättigte heterocyclische Ringe, die entweder (i) 1 bis 3 weitere Stickstoff-Heteroatome oder (ii) ein weiteres unter O und S ausgewähltes Heteroatom zusammen mit einem fakultativen weiteren Stickstoff-Heteroatom enthalten, sind beispielsweise Pyrazol, Imidazol, 1,2,3-Triazol (vorzugsweise 1,2,3-Triazol-1-yl), 1,2,4-Triazol (vorzugsweise 1,2,4-Triazol-1-yl) und Tetrazol (vorzugsweise Tetrazol-2-yl) und Furazan.

[0014] Besondere Beispiele für N-verknüpfte 6-gliedrige Dihydroheteroarylringe mit insgesamt bis zu drei Stickstoff-Heteroatomen (einschließlich des verknüpfenden Heteroatoms) sind Dihydroversionen von Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin und Pyridin.

[0015] Besondere Beispiele für halogensubstituierte Alkylsubstituenten in HET-1 und HET-2 sind Monofluormethyl, Difluormethyl und Trifluormethyl.

[0016] Ein besonderes Beispiel für R_8 als halogensubstituierte Alkylgruppe ist Trifluormethyl.

[0017] In der vorliegenden Beschreibung schließt der Begriff „Alkyl“ geradkettige und verzweigte Strukturen ein. So schließt beispielsweise C_{1-4} -Alkyl Propyl und Isopropyl ein. Bei Bezugnahme auf einzelne Alkylgruppen wie „Propyl“ ist jedoch ausschließlich die geradkettige Variante gemeint, und bei Bezugnahme auf einzelne verzweigt-kettige Alkylgruppen wie „Isopropyl“ ist ausschließlich die verzweigt-kettige Variante gemeint. In der vorliegenden Beschreibung schließen die Begriffe „Alkenyl“ und „Cycloalkenyl“ alle Stellungsisomere und geometrischen Isomere ein. In der vorliegenden Beschreibung steht der Begriff „Aryl“ für eine unsubstituierte carbocyclische aromatische Gruppe, insbesondere Phenyl, 1- und 2-Naphthyl.

[0018] Es folgen besondere und geeignete Werte für bestimmte Substituenten und Gruppen, auf die in der vorliegenden Beschreibung Bezug genommen wird. Diese Werte können gegebenenfalls mit einer der voroder nachstehend angegebenen Definitionen und Ausführungsformen verwendet werden. Zur Ausräumung jeglicher Zweifel sei angemerkt, daß jede angegebene Spezies eine besondere und unabhängige Ausgestaltung der Erfindung darstellt.

[0019] Beispiele für C_{1-4} -Alkyl sind Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl; Beispiele für C_{1-6} -Alkyl sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Phenyl und Hexyl; Beispiele für C_{2-4} -Alkenyl sind Vinyl, Propenyl, Allyl, Butenyl; Beispiele für C_{1-4} -Alkanoyl sind Acetyl und Propionyl; Beispiele für C_{1-5} -Alkoxy-carbonyl sind Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl und Pentoxycarbonyl; Beispiele für C_{1-4} -Alkoxy sind Methoxy, Ethoxy und Propoxy; Beispiele für C_{1-4} -Alkylamino sind Methylamino, Ethylamino und Propylamino; Beispiele für Di- C_{1-4} -Alkylamino sind Dimethylamino, Methylethylamino und Ethylpropylamino; Beispiele für C_{1-4} -Alkylthio sind Methylthio und Ethylthio; Beispiele für C_{3-6} -Cycloalkyl sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl; Beispiele für C_{3-6} -Cycloalkenyl sind Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl und Cyclohexenyl; Beispiele für C_{1-8} -Alkylaryl ist Benzyl; Beispiele für Halogengruppen sind Fluor, Chlor und Brom.

[0020] Geeignete pharmazeutisch annehmbare Salze sind u.a. Säureadditionssalze, wie Methansulfonat, Fu-

marat, Hydrochlorid, Citrat, Maleat, Tartrat und (weniger bevorzugt) Hydrobromid. Geeignet sind auch mit Phosphorsäure und Schwefelsäure gebildete Salze. In einer anderen Ausgestaltung eignen sich als Salze Basensalze, wie ein Alkalimetallsalz, beispielsweise Natrium, ein Erdalkalisalz, beispielsweise Kalzium oder Magnesium, ein Salz eines organischenamins, beispielsweise Triethylamin, Morpholin, N-Methylpiperidin, N-Ethylpiperidin, Procain, Dibenzylamin, N,N-Dibenzylethylamin, Tris(2-Hydroxyethyl)amin, N-Methyl-D-glucamin und Aminosäuren, wie Lysin. Je nach der Zahl geladener Funktionen und der Wertigkeit der Kationen oder Anionen kann mehr als ein Kation oder Anion vorliegen. Ein bevorzugtes pharmazeutisch annehmbares Salz ist das Natriumsalz.

[0021] Zur Erleichterung der Isolierung des Salzes bei der Herstellung können jedoch Salze, die in dem gewählten Lösungsmittel weniger gut löslich sind, bevorzugt sein, ob sie nun pharmazeutisch annehmbar sind oder nicht.

[0022] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form eines Prodrugs, das im menschlichen oder tierischen Körper zu einer erfindungsgemäßen Verbindung abgebaut wird, verabreicht werden. Ein Prodrug kann zur Veränderung oder Verbesserung des physikalischen und/oder pharmakokinetischen Profils der zugrundeliegenden Verbindung verwendet werden und hergestellt werden, wenn die zugrundeliegende Verbindung eine geeignete Gruppe oder einen geeigneten Substituenten, die bzw. der unter Bildung eines Prodrugs substituiert werden kann, enthält. Beispiele für Prodrugs sind in vivo hydrolysierbare Ester einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon.

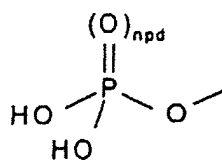
[0023] Verschiedene Formen von Prodrugs sind im Stand der Technik bekannt. Für Beispiele siehe:

- a) Design of Prodrugs, Herausgeber H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), und Methods in Enzymology, Band 42, S. 309–396, Herausgeber K. Widder et al. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, Herausgeber Krogsgaard-Larsen und H. Bundgaard, Kapitel 5 "Design and Application of Prodrugs", von H. Bundgaard, S. 113–191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1–38 (1992);
- d) H. Bundgaard et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); und
- e) N. Kakeya et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984).

[0024] Bei einem in vivo hydrolysierbaren Ester einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon mit einer Hydroxylgruppe handelt es sich beispielsweise um einen pharmazeutisch annehmbaren Ester, der im Körper von Menschen oder Tieren unter Bildung des zugrundeliegenden Alkohols hydrolysiert wird.

[0025] In vivo hydrolysierbare Ester einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon mit einer oder mehreren Hydroxylgruppen sind u.a. anorganische Ester, wie Phosphatester (einschließlich cyclischer Phosphorsäureamidester) und α -Acyloxyalkylether und verwandte Verbindungen, die infolge der in-vivo-Hydrolyse des Esters unter Bildung der zugrundeliegenden Hydroxylgruppe(n) abgebaut werden. Beispiele für α -Acyloxyalkylether sind Acetoxymethoxy und 2,2-Dimethylpropionyloxymethoxy. Als Auswahl von in vivo hydrolysierbare Ester bildenden Gruppen für Hydroxy seien C_{1-10} -Alkanoyl, Benzoyl, Phenylacetyl und substituiertes Benzoyl und Phenylacetyl, C_{1-10} -Alkoxy-carbonyl (zur Bildung von Alkylcarbonatestern), Di- C_{1-4} -alkylcarbamoyl und N-(Di- C_{1-4} -alkylaminoethyl)-N- C_{1-4} -alkylcarbamoyl (zur Bildung von Carbamaten), Di- C_{1-4} -alkylaminoacetyl und Carboxyacetyl genannt. Beispiele für Ringsubstituenten an Phenylacetyl und Benzoyl sind Chlormethyl oder Aminomethyl, C_{1-4} -Alkylaminomethyl und Di-(C_{1-4} -alkyl)aminomethyl sowie von einem Ringstickstoffatom aus über eine Methylenverknüpfungsgruppe an die 3- oder 4-Position des Benzoylrings gebundenes Morpholino oder Piperazino. Andere interessante in vivo hydrolysierbare Ester sind beispielsweise $R^A C(O)O-C_{1-6}$ -Alkyl-CO- (worin R^A beispielsweise für gegebenenfalls substituiertes Benzyloxy- C_{1-4} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht; geeignete Substituenten an einer Phenylgruppe in derartigen Estern sind beispielsweise 4- C_{1-4} -Piperazino- C_{1-4} -alkyl, Piperazino- C_{1-4} -alkyl und Morpholino- C_{1-4} -alkyl).

[0026] Weitere in vivo hydrolysierbare Ester sind Phosphorsäureamidester sowie erfindungsgemäße Verbindungen, in denen eine freie Hydroxylgruppe unabhängig voneinander einen Phosphorylester (n_{pd} = 1) oder Phosphirylester (n_{pd} = 0) der Formel (PD1) bildet:



(PD1)

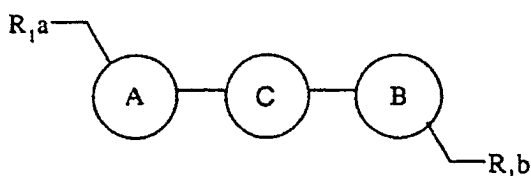
[0027] Wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung derartiger Ester sind u.a. Verbindungen mit einer oder mehreren Gruppe(n) der Formel (PD1), worin eine oder beide der -OH-Gruppen in (PD1) unabhängig voneinander durch C₁₋₄-Alkyl (wobei derartige Verbindungen auch an sich interessante Verbindungen sind), Phenyl oder Phenyl-C₁₋₄-alkyl (wobei derartige Phenylgruppen gegebenenfalls durch 1 oder 2, unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, Nitro, Halogen und C₁₋₄-Alkoxy ausgewählte Gruppen substituiert sind) geschützt ist bzw. sind.

[0028] So können Prodrugs mit Gruppen wie (PD1) durch Umsetzung einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einer oder mehreren geeigneten Hydroxylgruppen mit einem geeignet geschützten Phosphorylierungsmittel (beispielsweise mit einer Chlor- oder Dialkylamino-Abgangsgruppe) und anschließende Oxidation (falls notwendig) und Entschützung hergestellt werden.

[0029] Wenn eine erfindungsgemäße Verbindung eine Reihe von freien Hydroxylgruppen enthält, können die nicht in eine Prodrug-Funktionalität umgewandelten Gruppen geschützt werden (beispielsweise mit einer t-Butyldimethylsilylgruppe) und später entschützt werden. Außerdem kann man sich zur selektiven Phosphorylierung oder Dephosphorylierung von Alkoholfunktionalitäten enzymatischer Verfahren bedienen.

[0030] Wo pharmazeutisch annehmbare Salze eines in vivo hydrolysierbaren Esters gebildet werden können, kann dies nach herkömmlichen Methoden bewerkstelligt werden. So kann man beispielsweise Verbindungen mit einer Gruppe der Formel (PD1) (teilweise oder vollständig) ionisieren, um Salze mit einer entsprechenden Zahl von Gegenionen zu bilden. Wenn beispielsweise ein in vivo hydrolysierbares Ester-Prodrug einer erfindungsgemäßen Verbindung zwei (PD1)-Gruppen enthält, liegen im Gesamtmolekül vier HO-P-Funktionalitäten vor, die jeweils ein entsprechendes Salz bilden können (d.h. das Gesamtmolekül kann beispielsweise ein Mono-, Di-, Tri- oder Tetranatriumsalz bilden).

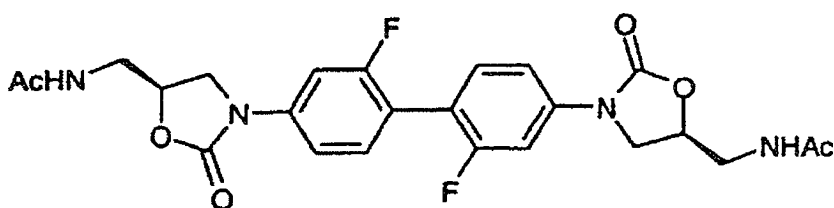
[0031] Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen an beiden C5-Positionen der Oxazolidinon- und/oder Isoxazolinringe ein chirales Zentrum auf. Das pharmazeutisch wirksame Diastereomer hat die Formel (IA):



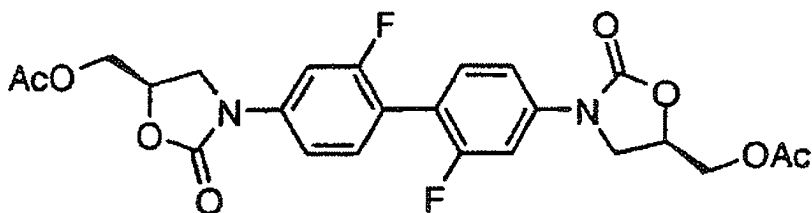
(IA)

[0032] Die vorliegende Erfindung schließt das oben dargestellte reine Diastereomer (das hier als „Bis-(5R)“ bezeichnet wird) oder Gemische der Bis-(5R)- und Bis-(5S)-Diastereomere, beispielsweise ein racemisches Gemisch, oder Diastereomere mit einem Ring in 5R-Konfiguration und dem anderen in 5S-Konfiguration („(5R,5'S) und (5S,5'R)“) ein. Bei Verwendung eines Enantiomerengemischs (entweder Gemische von Bis-(SR) und Bis-(5S) oder Gemische von (5R,5'S) und (5S,5'R)) ist (je nach dem Verhältnis der Enantiomere) eine größere Menge erforderlich, um die gleiche Wirkung wie mit dem gleichen Gewicht des pharmazeutisch wirksamen Enantiomers zu erzielen. Bei dem oben dargestellten Enantiomer handelt es sich im allgemeinen um das 5(R)-Enantiomer (je nach Beschaffenheit von R_{1a}, R_{1b}, A und B), wengleich es sich bei bestimmten Verbindungen (je nach Beschaffenheit von R_{1a}, R_{1b}, A und B) beispielhaft um das Bis-(5S)-Enantiomer oder das (5R,5'S)-Enantiomer handelt. Zum besseren Verständnis sind nachstehend die Beispiele 1 und 2 aufgeführt; aufgrund der Beschaffenheit der Seitenkette wird hier die bevorzugte Verbindung (wie gezeigt) zum Bis-(5S)- bzw. Bis-(5R)-Enantiomer.

Beispiel 1: (5S,5S')-N-(3-{4'-[5-(Acetylaminomethyl)-2-oxooxazolidin-3-yl]-2,2'-difluorbiphenyl-4-yl}-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl)acetamid



Beispiel 2: Essigsäure-(5R,5R')-3-[4'-(5-acetoxymethyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-2,2'-difluorbiphenyl-4-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethylester



[0033] Des weiteren können einige erfindungsgemäße Verbindungen andere chirale Zentren aufweisen. Es versteht sich, daß die Erfindung alle derartigen optischen Isomere und Diastereoisomere sowie racemische Gemische mit antibakterieller Wirkung einschließt. Im Stand der Technik ist gut bekannt, wie man optisch aktive Formen herstellt (beispielsweise durch Trennung der racemischen Form durch Umkristallisationstechniken, durch chirale Synthese, durch enzymatische Trennung, durch Biotransformation oder durch chromatographische Trennung) und wie man die antibakterielle Wirkung gemäß nachstehender Beschreibung bestimmt.

[0034] Die Erfindung betrifft alle tautomeren Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit antibakterieller Wirkung.

[0035] Es versteht sich auch, daß bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen in solvatisierten sowie unsolvatisierten Formen, wie beispielsweise hydratisierten Formen, vorliegen können. Es versteht sich, daß die Erfindung alle derartigen solvatisierten Formen mit antibakterieller Wirkung einschließt.

[0036] Es versteht sich auch, daß bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen Polymorphismus zeigen können und daß die Erfindung alle derartigen Formen mit antibakterieller Wirkung einschließt.

[0037] Wie oben angegeben, wurde im Zuge eigener Untersuchungen eine Reihe von Verbindungen gefunden, die sich durch gute Wirkung gegen eine breite Palette Gram-positiver Pathogene einschließlich Organismen, die bekanntlich gegenüber den am häufigsten verwendeten Antibiotika resistent sind, und gleichzeitige Wirkung gegen anspruchsvolle Gram-negative Pathogene, wie H-influenzae-, M-catarrhalis-, Mycoplasma- und Chlamydia-Stämme, auszeichnen. Die folgenden Verbindungen besitzen bevorzugte pharmazeutische und/oder physikalische und/oder pharmakokinetische Eigenschaften.

[0038] Verbindungen der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin C unter einer der Gruppen D bis L ausgewählt ist, bilden separate und unabhängige Ausgestaltungen der Erfindung.

[0039] Zu den besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen gehört eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin die Substituenten A, B, R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R_{3a}, R_{3b} und die anderen oben aufgeführten Substituenten oben aufgeführte Werte oder einen der folgenden Werte (die gegebenenfalls mit einer der vor- oder nachstehend angegebenen Definitionen und Ausführungsformen verwendet werden können) haben:

Bereitgestellt werden nach einer Ausführungsform Verbindungen gemäß der hier in Formel (I) angegebenen Definition, worin die Gruppe C für die Gruppe D steht (zwei Phenylringe).

Bereitgestellt werden nach einer anderen Ausführungsform Verbindungen gemäß der hier in Formel (I) angegebenen Definition, worin die Gruppe C für die Gruppe E steht und R_{2a} für Wasserstoff steht.

Bereitgestellt werden nach einer anderen Ausführungsform Verbindungen gemäß der hier in Formel (I) angegebenen Definition, worin die Gruppe C für die Gruppe H steht und R_{2a} und R_{2b} für Wasserstoff stehen.

Bereitgestellt werden nach einer anderen Ausführungsform Verbindungen der Formel (I), worin die Gruppe C für eine unter D, E, F, G, H, I und J ausgewählte Gruppe gemäß der hier angegebenen Definition steht.
 Bereitgestellt werden nach einer anderen Ausführungsform Verbindungen der Formel (I), worin die Gruppe C für eine unter D, E, F, G, H, K und L ausgewählte Gruppe gemäß der hier angegebenen Definition steht.
 Bereitgestellt werden nach einer anderen Ausführungsform Verbindungen der Formel (I), worin die Gruppe C für eine unter D, E, F, G und H ausgewählte Gruppe gemäß der hier angegebenen Definition steht.
 Bereitgestellt werden nach einer weiteren Ausführungsform Verbindungen der Formel (I), worin die Gruppe C für eine unter D, E, G und I ausgewählte Gruppe gemäß der hier angegebenen Definition steht.
 Bereitgestellt werden nach einer weiteren Ausführungsform Verbindungen der Formel (I), worin die Gruppe C für eine unter D, E, J und I ausgewählte Gruppe gemäß der hier angegebenen Definition steht. Vorzugsweise steht C für D oder E.

[0040] Nach einer Ausführungsform stehen vorzugsweise sowohl A als auch B für Oxazolidinonringe.

[0041] Nach einer anderen Ausführungsform steht vorzugsweise A oder B für einen Oxazolidinonring und die andere Gruppe für einen Isoxazolinring.

[0042] Nach einer anderen Ausführungsform stehen vorzugsweise sowohl A als auch B für Isoxazolinringe.

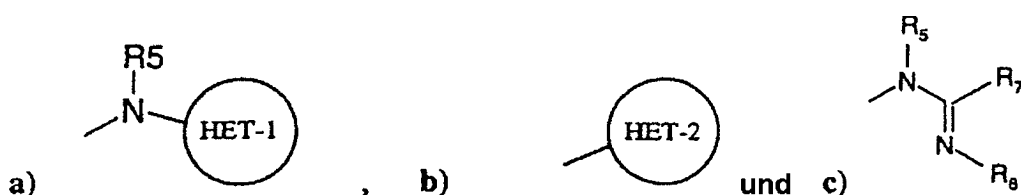
[0043] Vorzugsweise stehen R_{2a} und R_{2b} für Wasserstoff, und eine der Gruppen R_{3a} oder R_{3b} steht für Wasserstoff und die andere für Fluor. Besonders bevorzugt stehen R_{2a} und R_{2b} für Wasserstoff und sowohl R_{3a} als auch R_{3b} für Fluor.

[0044] Nach einer anderen Ausführungsform stehen R_{2a} und R_{3a} beide für Fluor und R_{2b} und R_{3b} beide für Wasserstoff.

[0045] Nach einer weiteren Ausführungsform sind R_{2a} , R_{2b} , R_{3a} und R_{3b} so gewählt, daß sich Verbindungen mit drei Fluoratomen an den zentralen Phenylringen ergeben.

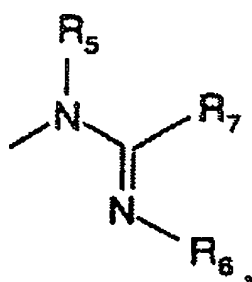
[0046] Nach einer Ausführungsform stehen R_{2a} , R_{2b} , R_{3a} und R_{3b} alle für Wasserstoff, wenn C für E, F, G, H, I, J oder L steht.

[0047] Nach einer Ausgestaltung ist für den Fall, daß die Gruppe C für eine Gruppe I oder eine Gruppe J steht und sowohl A als auch B für Oxazolidinone stehen, das an die Phenylgruppe in C gebundene Oxazolidinon nicht durch Methylacetamid substituiert. Nach einer weiteren Ausgestaltung trägt für den Fall, daß die Gruppe C für eine Gruppe I oder eine Gruppe J steht und sowohl A als auch B für Oxazolidinone stehen und das an die Phenylgruppe in C gebundene Oxazolidinon (B oder A) durch eine Acetamidomethylgruppe (R_{1a} -CH₂ bzw. R_{1b} -CH₂) substituiert ist, das an die Pyridylgruppe in C gebundene Oxazolidinon (A oder B) einen unter



gemäß obiger Definition ausgewählten Substituenten (R_{1a} -CH₂ bzw. R_{1b} -CH₂).

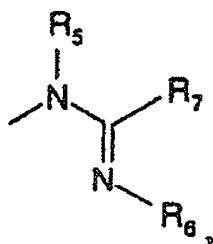
[0048] Nach einer Ausführungsform sind R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter Hydroxy, -NHC(=W) R_4 , -OC(=O) R_4 und



ausgewählt, wobei W, R_5 und R_6 die oben angegebene Bedeutung besitzen, R_4 unter Wasserstoff, Amino,

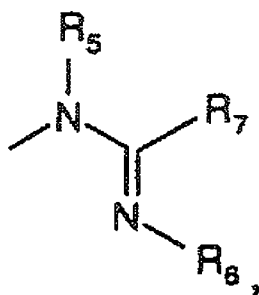
C_{1-4} -Alkyl, -NH- C_{1-4} -Alkyl, -N(Di- C_{1-4} -alkyl), -O- C_{1-4} -Alkyl, -S- C_{1-4} -alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, $-(CH_2)_p$ - C_{3-6} -Cycloalkyl und $-(CH_2)_p$ - C_{3-6} -Cycloalkenyl mit p gleich 0, 1 oder 2 ausgewählt ist und R_7 unter Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, -OR₁₂, -SR₁₂, Amino, NHR₁₂, N(R₁₂)(R₁₃), C_{1-8} -Alkylaryl und Mono-, Di-, Tri- und Perhalogen- C_{1-8} -alkyl ausgewählt ist.

[0049] Nach einer anderen Ausführungsform sind R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter Hydroxy, -NHC(=W)R₄, -OC(=O)R₄, und



ausgewählt, wobei W, R_4 , R_5 , R_6 und R_7 die oben angegebene Bedeutung besitzen, insbesondere wobei R_4 für C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Cycloalkyl, (insbesondere Cyclopropyl) oder Halogenalkyl (insbesondere Dichlormethyl) steht.

[0050] Nach einer anderen Ausführungsform sind R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter Hydroxy, -NHC(=W)R₄, -OC(=O)R₄, und



ausgewählt, wobei W, R_4 , R_5 , R_6 und R_7 die oben angegebene Bedeutung besitzen, insbesondere wobei R_4 für C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy steht.

[0051] Besondere Werte für R_5 (die gegebenenfalls mit einem der vor- oder nachstehend angegebenen Definitionen und Ausführungsformen verwendet werden können) sind Wasserstoff, tert.-Butoxycarbonyl und Benzoyloxycarbonyl. Insbesondere steht R_5 für Wasserstoff.

[0052] Nach einer Ausgestaltung sind R_{12} und R_{13} unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Alkyl und Aryl ausgewählt, oder R_{12} und R_{13} können für jede N(R₁₂)(R₁₃)-Gruppe zusätzlich mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine gegebenenfalls substituierte Pyrrolidiny-, Piperidiny- oder Morpholinylgruppe bilden; und R_{14} und R_{15} sind unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Phenyl und C_{1-4} -Alkyl ausgewählt.

[0053] Vorzugsweise sind R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter Wasserstoff, -NHCO- C_{1-4} -Alkyl, -NHCS- C_{1-4} -Alkyl, -NH-COO- C_{1-4} -Alkyl, -OCO- C_{1-4} -Alkyl, -HN-HET-1 und HET-2 ausgewählt.

[0054] Besonders bevorzugt sind R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter -NHCO- C_{1-4} -Alkyl, -NHCS- C_{1-4} -Alkyl, -HN-HET-1 und HET-2 ausgewählt.

[0055] Nach einer Ausführungsform sind R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter Hydroxy, -NHCOMe und -NHCOOMe ausgewählt.

[0056] Nach einer weiteren Ausgestaltung ist R_{1a} unter Hydroxy, -NHCO- C_{1-4} -Alkyl (insbesondere -NHCOMe), -NHCS- C_{1-4} -Alkyl (insbesondere -NHCSMe), -NHCOO- C_{1-4} -Alkyl (insbesondere -NHCOMe) und -OCO- C_{1-4} -Alkyl (insbesondere -OCOMe) ausgewählt und R_{1b} steht für HET-2.

[0057] Nach einer weiteren Ausführungsform ist R_{1a} unter Hydroxy, -NHCO- C_{1-4} -Alkyl (insbesondere -NHCOMe), -NHCS- C_{1-4} -Alkyl (insbesondere -NHCSMe), -NHCOO- C_{1-4} -Alkyl (insbesondere -NHCOMe) und -OCO- C_{1-4} -Alkyl (insbesondere -OCOMe) ausgewählt und R_{1b} steht für -HN-HET-1.

- [0058]** Nach einer anderen Ausführungsform stehen R_{1a} und R_{1b} beide für -NHCO- $C_{1,4}$ -Alkyl (insbesondere -NHCOMe) oder HET-2 (insbesondere 1,2,3-Triazol-1-yl oder Tetrazol-2-yl).
- [0059]** Nach einer weiteren Ausgestaltung steht R_{1a} für -NHCO- $C_{1,4}$ -Alkyl (insbesondere -NHCOMe) und R_{1b} für HET-2 (insbesondere 1,2,3-Triazol-1-yl oder Tetrazol-2-yl).
- [0060]** Nach einer weiteren Ausgestaltung sind R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter Hydroxy, Acetamido, 1,2,3-Triazol-1-yl, Methyl-1,2,3-triazol-1-yl und Isoxazolylamino ausgewählt.
- [0061]** Nach einer Ausgestaltung sind HET-1 und HET-2 unsubstituiert. Wenn sie substituiert sind, sind bevorzugte Substituenten unter $C_{1,4}$ -Alkyl, insbesondere Methyl, und Trifluormethyl ausgewählt.
- [0062]** Bevorzugt sind HET-1 und HET-2 als 5-gliedrige Ringe, insbesondere HET-1 als Isoxazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl oder Isothiazolyl und HET-2 als 1,2,3-Triazol-1-yl oder Tetrazol-2-yl.
- [0063]** Nach einer Ausgestaltung ist HET-2 als 1,2,3-Triazol-1-yl substituiert, vorzugsweise durch Methyl oder Trifluormethyl.
- [0064]** Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I) mit zwei zentralen Phenylringen, wobei A und B beide für Oxazolidinonringe stehen; R_{2a} und R_{2b} beide für Wasserstoff stehen; R_{3a} und R_{3b} beide für Wasserstoff oder beide für Fluor stehen; R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter Hydroxy, -NHCOMe und -NHCOOMe ausgewählt sind.
- [0065]** Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I) mit zwei zentralen Phenylringen, wobei A und B beide für Oxazolidinonringe stehen; R_{2a} und R_{2b} beide für Wasserstoff stehen; R_{3a} und R_{3b} beide für Wasserstoff oder beide für Fluor stehen; R_{1a} für Hydroxy steht und R_{1b} für HET-2, insbesondere 1,2,3-Triazol-1-yl (gegebenenfalls substituiert), steht.
- [0066]** Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I) mit zwei zentralen Phenylringen, wobei A und B beide für Oxazolidinonringe stehen; R_{2a} und R_{2b} beide für Wasserstoff stehen; R_{3a} und R_{3b} beide für Wasserstoff oder beide für Fluor stehen; R_{1a} für Acetamido steht und R_{1b} für HET-2, insbesondere 1,2,3-Triazol-1-yl (gegebenenfalls substituiert), steht.
- [0067]** Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I) mit zwei zentralen Phenylringen, wobei A und B beide für Oxazolidinonringe stehen; R_{2a} und R_{2b} beide für Wasserstoff stehen; R_{3a} und R_{3b} beide für Wasserstoff oder beide für Fluor stehen; R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter -NH-HET-1 und HET-2, insbesondere HET-1 als Isoxazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl oder Isothiazolyl und HET-2 als 1,2,3-Triazol-1-yl (gegebenenfalls substituiert) oder Tetrazol-2-yl, ausgewählt sind.
- [0068]** Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I), wobei eine der Gruppen A und B für einen Oxazolidinonring steht und die andere für einen Isoxazolinring steht; R_{2a} und R_{2b} beide für Wasserstoff stehen; R_{3a} und R_{3b} beide für Wasserstoff stehen oder eine für Fluor steht; R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter Hydroxy, -NHCOMe, -NHCOOMe, -NH-HET-1 und HET-2, insbesondere HET-1 als Isoxazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl oder Isothiazolyl und HET-2 als 1,2,3-Triazol-1-yl (gegebenenfalls substituiert) oder Tetrazol-2-yl, ausgewählt sind.
- [0069]** Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I), wobei eine der Gruppen A und B für einen Oxazolidinonring steht und die andere für einen Isoxazolinring steht; R_{2a} und R_{2b} beide für Wasserstoff stehen; R_{3a} und R_{3b} beide für Wasserstoff oder Fluor stehen; R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter Hydroxy, -NHCOMe, -NHCOOMe, -NH-HET-1 und HET-2, insbesondere HET-1 als Isoxazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl oder Isothiazolyl und HET-2 als 1,2,3-Triazol-1-yl (gegebenenfalls substituiert) oder Tetrazol-2-yl, ausgewählt sind.
- [0070]** Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I) mit zwei zentralen Phenylringen, wobei A und B beide für Oxazolidinonringe stehen; eine der Gruppen R_{2a} , R_{2b} , R_{3a} und R_{3b} für Fluor steht und die anderen für Wasserstoff stehen; R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter Hydroxy, -NHCOMe und -NHCOOMe ausgewählt sind.
- [0071]** Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I) mit zwei zentralen Phenylringen,

wobei A und B beide für Oxazolidinonringe stehen;
eine der Gruppen R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} und R_{3b} für Fluor steht und die anderen für Wasserstoff stehen;
R_{1a} für Hydroxy steht und R_{1b} für HET-2, insbesondere 1,2,3-Triazol-1-yl (gegebenenfalls substituiert), steht.

[0072] Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I) mit zwei zentralen Phenylringen, wobei A und B beide für Oxazolidinonringe stehen;
eine der Gruppen R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} und R_{3b} für Fluor steht und die anderen für Wasserstoff stehen;
R_{1a} für Acetamido steht und R_{1b} für HET-2, insbesondere 1,2,3-Triazol-1-yl (gegebenenfalls substituiert), steht.

[0073] Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I) mit zwei zentralen Phenylringen, wobei A und B beide für Oxazolidinonringe stehen;
eine der Gruppen R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} und R_{3b} für Fluor steht und die anderen für Wasserstoff stehen;
R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter -NH-HET-1 und HET-2, insbesondere HET-1 als Isoxazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl oder Isothiazolyl und HET-2 als 1,2,3-Triazol-1-yl (gegebenenfalls substituiert) oder Tetrazol-2-yl ausgewählt sind.

[0074] Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I), wobei eine der Gruppen A und B für einen Oxazolidinonring steht und die andere für einen Isoxazolinring steht;
eine der Gruppen R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} und R_{3b} für Fluor steht und die anderen für Wasserstoff stehen;
R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter Hydroxy, -NHCOMe, -NHCOOMe, -NH-HET-1 und HET-2, insbesondere HET-1 als Isoxazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl oder Isothiazolyl und HET-2 als 1,2,3-Triazol-1-yl (gegebenenfalls substituiert) oder Tetrazol-2-yl, ausgewählt sind.

[0075] Besondere erfindungsgemäße Verbindungen sind u.a. die einzelnen in den Beispielen beschriebenen Verbindungen, insbesondere
(5S,5S')-N-(3-{4'-[5-(Acetylaminomethyl)-2-oxooxazolidin-3-yl]-2,2'-difluorbiphenyl-4-yl}-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl)acetamid;
N-[(5S,5'RS)-3-{4'-[5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid;
(5R,5RS')-3-{2-Fluor-4'-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on;
N-[(5S)-3-{4'-[(5R)-5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid;
N-[(5S)-3-{4'-[(5S)-5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid und
(5R)-3-(3-Fluor-4'-[5-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]thien-2-yl]phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on.

Verfahrensteil:

[0076] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach einer weiteren Ausgestaltung ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo hydrolysierbaren Esters davon. Es versteht sich, daß bei bestimmten der folgenden Verfahren bestimmte Substituenten geschützt werden müssen, damit sie keine unerwünschte Reaktion eingehen. Für den Chemiker ist leicht ersichtlich, wann ein derartiger Schutz erforderlich ist und wie derartige Schutzgruppen eingeführt und später wieder abgespalten werden können.

[0077] Bezüglich Beispielen für Schutzgruppen sei auf einen der vielen allgemeinen Texte zu diesem Thema verwiesen, beispielsweise „Protective Groups in Organic Synthesis“ von Theodora Green (Verlag: John Wiley & Sons). Schutzgruppen können nach einem beliebigen zweckmäßigen Verfahren abgespalten werden, das sich gemäß Literaturangaben oder den Kenntnissen des Chemikers zur Abspaltung der betreffenden Schutzgruppe eignet, wobei derartige Verfahren so gewählt werden, daß die Abspaltung der Schutzgruppe unter minimaler Störung von an anderer Stelle im Molekül vorhandenen Gruppen erfolgt.

[0078] Wenn die Reaktanten also beispielsweise Gruppen wie Amino, Carboxy oder Hydroxy enthalten, kann es wünschenswert sein, die Gruppe bei einigen der hier erwähnten Umsetzungen zu schützen.

[0079] Als Schutzgruppe für eine Amino- oder Alkylaminogruppe eignen sich beispielsweise eine Acylgruppe, beispielsweise eine Alkanoylgruppe, wie Acetyl, eine Alkoxy-carbonylgruppe, beispielsweise eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder t-Butoxycarbonylgruppe, eine Arylmethoxycarbonylgruppe, beispielsweise Ben-

zyloxy-carbonyl, oder eine Aroylgruppe, beispielsweise Benzoyl. Die Entschützungsbedingungen für die obigen Schutzgruppen variieren natürlich mit der Wahl der Schutzgruppe. So kann man beispielsweise eine Acylgruppe, wie eine Alkanoyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder eine Aroylgruppe, beispielsweise durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydroxid, abspalten. Alternativ dazu kann man eine Acylgruppe, wie eine t-Butoxy-carbonylgruppe, beispielsweise durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trifluoressigsäure, und eine Arylmethoxy-carbonylgruppe, wie eine Benzoyloxy-carbonylgruppe, beispielsweise durch Hydrierung an einem Katalysator, wie Palladium auf Kohle, oder durch Behandlung mit einer Lewis-Säure, beispielsweise Bortris(trifluoracetat), abspalten. Eine geeignete alternative Schutzgruppe für eine primäre Aminogruppe ist beispielsweise eine Phthaloylgruppe, die durch Behandlung mit einem Alkylamin, beispielsweise Dimethylaminopropylamin, oder mit Hydrazin abgespalten werden kann.

[0080] Eine geeignete Schutzgruppe für eine Hydroxylgruppe ist beispielsweise eine Acylgruppe, beispielsweise eine Alkanoylgruppe, wie Acetyl, eine Aroylgruppe, beispielsweise Benzoyl, oder eine Arylmethylgruppe, beispielsweise Benzyl. Die Entschützungsbedingungen für die obigen Schutzgruppen variieren natürlich mit der Wahl der Schutzgruppe. So kann man beispielsweise eine Acylgruppe, wie eine Alkanoyl- oder Aroylgruppe, beispielsweise durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydroxid, abspalten. Alternativ dazu kann man eine Arylmethylgruppe, wie eine Benzylgruppe, beispielsweise durch Hydrierung an einem Katalysator, wie Palladium auf Kohle abspalten.

[0081] Eine geeignete Schutzgruppe für eine Carboxygruppe ist beispielsweise eine veresternde Gruppe, beispielsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe, die beispielsweise durch Hydrolyse mit einer Base, wie Natriumhydroxid, abgespalten werden kann, oder beispielsweise eine t-Butylgruppe, die beispielsweise durch Behandlung mit einer Säure, beispielsweise einer organischen Säure wie Trifluoressigsäure, abgespalten werden kann, oder beispielsweise eine Benzylgruppe, die beispielsweise durch Hydrierung an einem Katalysator, wie Palladium auf Kohle, abgespalten werden kann. Als Schutzgruppe kommen auch Harze in Betracht.

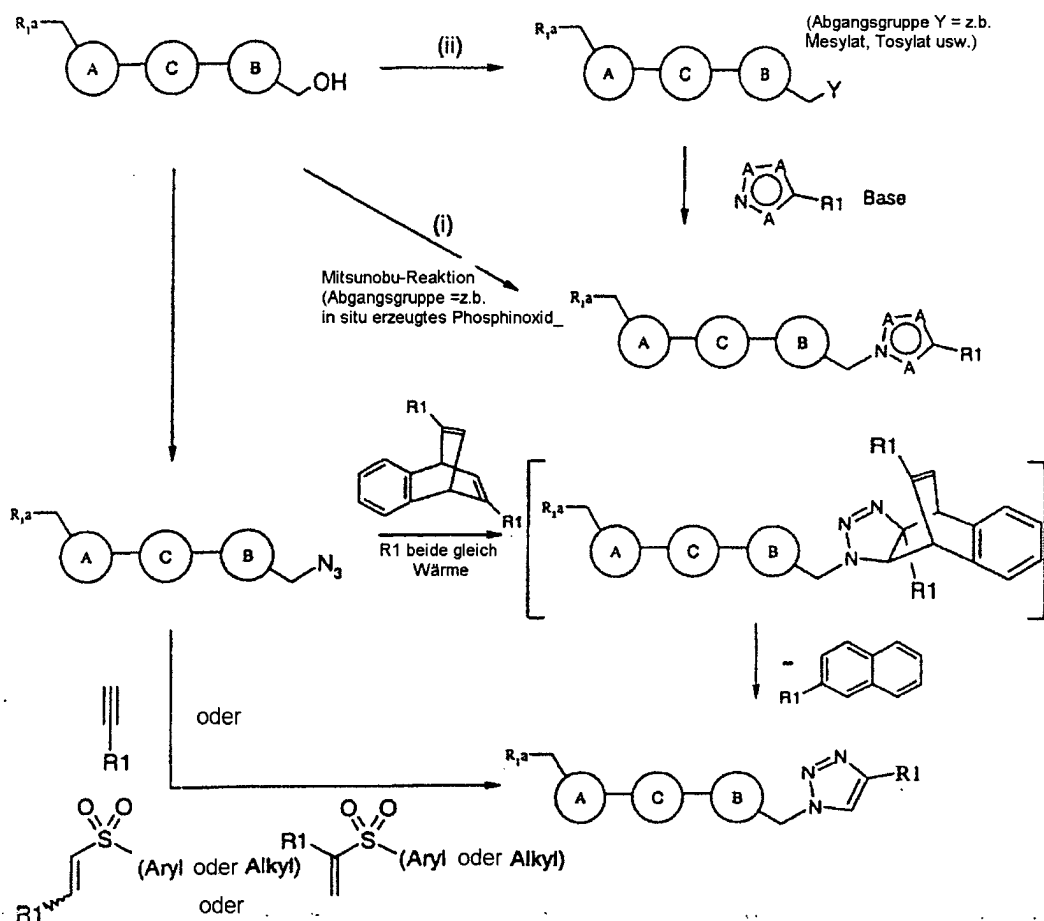
[0082] Die Schutzgruppen können in einer zweckmäßigen Stufe der Synthese nach an sich bekannten und üblichen chemischen Methoden abgespalten werden.

[0083] Eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon können nach einem beliebigen Verfahren hergestellt werden, das bekanntlich für die Herstellung chemisch verwandter Verbindungen geeignet ist. Wenn derartige Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo hydrolysierbaren Esters davon verwendet werden, werden sie als weiteres Merkmal der Erfindung bereitgestellt und durch die folgenden repräsentativen Beispiele illustriert. Die benötigten Ausgangsstoffe sind nach Standardmethoden der organischen Chemie erhältlich (siehe beispielsweise *Advanced Organic Chemistry* (Wiley-Interscience), Jerry March). Die Herstellung derartiger Ausgangsstoffe wird in beigefügten nicht einschränkenden Beispielen beschrieben. Alternativ dazu sind die benötigten Ausgangsstoffe in Anlehnung an die erläuterten Methoden nach Verfahrensweisen erhältlich, die zum üblichen Fachwissen des organischen Chemikers gehören. Informationen zur Herstellung der benötigten Ausgangsstoffe oder verwandter Verbindungen (die zur Herstellung benötigter Ausgangsstoffe abgewandelt werden können) finden sich auch in den bestimmten Patentanmeldungsveröffentlichungen, wobei hiermit auf den Inhalt der relevanten Verfahrensteile davon ausdrücklich Bezug genommen wird; beispielsweise WO 94-13649; WO 98-54161; WO 99-64416; WO 99-64417; WO 00-21960; WO 01-40222.

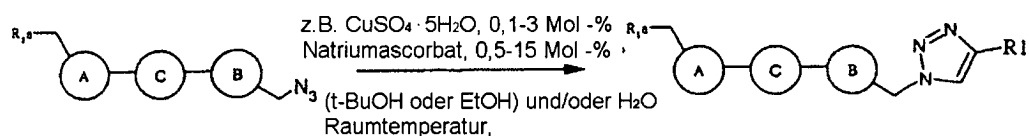
[0084] Der organische Chemiker wird in der Lage sein, die in den obigen Druckschriften enthaltenen und zitierten Informationen sowie dort beigefügte Beispiele und auch die hier angeführten Beispiele zur Herstellung der benötigten Ausgangsstoffe und Produkte zu verwenden und abzuwandeln. So ist der Chemiker beispielsweise in der Lage, die hier für Verbindungen der Formel (I) mit zwei zentralen Phenylgruppen (d.h. wenn die Gruppe C für eine Gruppe D steht) angegebene Lehre auf die Herstellung von Verbindungen, in denen die Gruppe C für eine der Gruppen E bis L gemäß obiger Definition steht, anzuwenden. Ganz analog wird der Chemiker bei den nachstehend illustrierten Verfahren in der Lage sein, die Lehre nach Bedarf auf die Herstellung von Verbindungen, in denen beide Ringe A und B für Isoxazolin stehen, und Verbindungen, in denen einer der Ringe A und B für Isoxazolin steht und der andere für Oxazolidinon steht, anzuwenden.

[0085] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und pharmazeutisch annehmbaren Salze und in vivo hydrolysierbaren Ester davon nach einem Verfahren (a) bis (d) wie folgt hergestellt werden können (wobei die Variablen die oben angegebene Bedeutung besitzen, sofern nicht anders vermerkt), indem man:

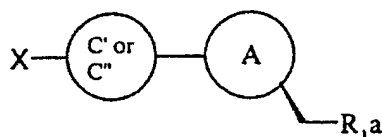
a) nach Standardmethoden der Chemie (siehe beispielsweise Comprehensive Organic Functional Group Transformations (Pergamon), Katritzky, Meth-Cohn & Rees) in einer anderen erfindungsgemäßen Verbindung einen Substituenten modifiziert oder in eine andere erfindungsgemäße Verbindung einen Substituenten einführt; so kann man beispielsweise eine Hydroxylgruppe in eine Silyloxygruppe; eine Acylamino- oder Thioacylaminogruppe, beispielsweise eine Acetamidgruppe (am Amido-Stickstoffatom gegebenenfalls substituiert oder geschützt); eine Acyloxygruppe, beispielsweise eine Acetoxygruppe; eine Heterocyclylaminogruppe (gegebenenfalls am Amino-Stickstoffatom substituiert oder geschützt), beispielsweise eine Isoxazol-3-ylaminogruppe oder eine 1,2,5-Thiadiazol-3-ylaminogruppe; eine über Stickstoff verknüpfte Heterocyclylgruppe (gegebenenfalls an einem nicht zum verknüpfenden Stickstoff-Ringatom benachbarten Kohlenstoffatom substituiert), beispielsweise eine gegebenenfalls 4-substituierte 1,2,3-Triazol-1-ylgruppe; oder eine Amidinogruppe, beispielsweise eine 1-(N-Cyanoimino)ethylaminogruppe, umwandeln; wobei derartige Umwandlungen der Hydroxylgruppe direkt (beispielsweise durch Acylierung oder Mitsunobu-Reaktion) oder über ein oder mehrere Derivate (beispielsweise ein Mesylat oder ein Azid) erfolgen; eine Acyloxygruppe in eine Hydroxylgruppe oder die aus einer Hydroxylgruppe erhältlichen Gruppen (entweder direkt oder über eine Hydroxylgruppe) umwandeln; eine Silyloxygruppe in eine Hydroxylgruppe oder die aus einer Hydroxylgruppe erhältlichen Gruppen (entweder direkt oder über eine Hydroxylgruppe) umwandeln; eine Acylaminogruppe oder Thioacylaminogruppe in eine andere Acylaminogruppe oder Thioacylaminogruppe; eine Heterocyclylaminogruppe (gegebenenfalls am Amino-Stickstoffatom substituiert oder geschützt); eine über Stickstoff verknüpfte Heterocyclylgruppe (gegebenenfalls an einem nicht zu dem verknüpfenden Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatom substituiert), beispielsweise eine gegebenenfalls 4-substituierte 1,2,3-Triazol-1-ylgruppe; oder eine Amidinogruppe umwandeln; wobei derartige Umwandlungen der Acylaminogruppe entweder direkt oder über ein oder mehrere Derivate, wie eine Aminogruppe, durchgeführt werden; eine Heterocyclylaminogruppe (gegebenenfalls am Amino-Stickstoffatom substituiert oder geschützt) durch Refunktionalisierung, beispielsweise durch Schätzung oder Entschätzung des Amino-Stickstoffatoms, durch Einführung eines neuen Ringsubstituenten oder durch Refunktionalisierung eines vorliegenden Ringsubstituenten, in eine andere Heterocyclylaminogruppe (gegebenenfalls am Amino-Stickstoffatom substituiert oder geschützt) umwandeln oder eine über Stickstoff verknüpfte Heterocyclylgruppe (gegebenenfalls an einem nicht zu dem verknüpfenden Stickstoffringatom benachbarten Kohlenstoffatom substituiert) durch Einführung eines neuen Ringsubstituenten oder Refunktionalisierung eines bestehenden Ringsubstituenten, beispielsweise durch Modifizierung des 4-Substituenten einer 4-substituierten 1,2,3-Triazol-1-ylgruppe, in eine andere über Stickstoff verknüpfte Heterocyclylgruppe (gegebenenfalls an einem nicht zu dem verknüpfenden Stickstoffringatom benachbarten Kohlenstoffatom substituiert) umwandeln. So werden beispielsweise den Methoden zur Umwandlung einer Hydroxylgruppe in eine gegebenenfalls substituierte Triazolgruppe entlehnte Beispiele durch das folgende Schema illustriert:



und ein der Palette von unter sehr milden Bedingungen ablaufenden regioselektiven Methoden entlehntes Beispiel wird durch das folgende Schema illustriert, in dem die Cu(I)-katalysierte Cycloaddition von Aziden und endständigen Alkinen in wässrig-alkoholischer Lösung bei Umgebungstemperaturen zu 4-substituierten 1,2,3-Triazolen beschrieben wird (V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin und K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596–2599):

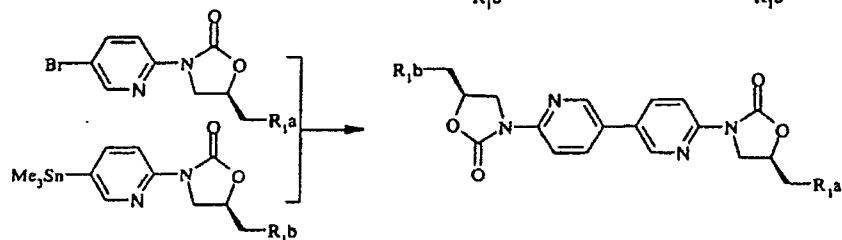
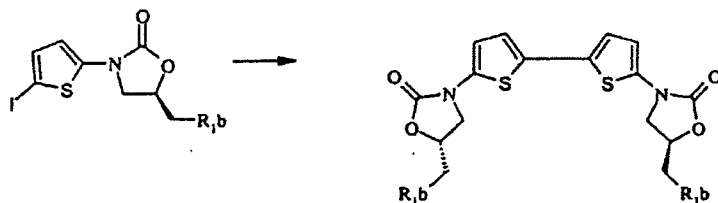
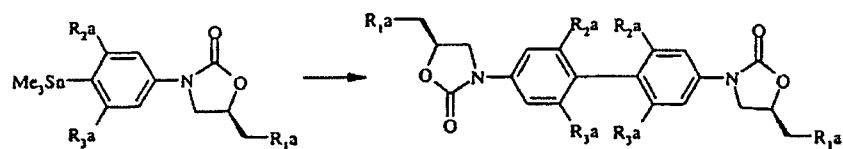


b) zwei Moleküle einer Verbindung der Formel (II) (worin X für eine bei der Palladiumkupplung brauchbare Abgangsgruppe, beispielsweise Boronat, Trimethylzinn, Iod und Brom, steht) so umsetzt, daß die beiden Aryl-X- oder Heteroaryl-X-Bindungen durch eine Aryl-Aryl-, Heteroaryl-Aryl- oder Heteroaryl-Heteroaryl-Bindung ersetzt werden. Derartige Methoden sind gut bekannt, siehe beispielsweise S. P. Stanforth, *Catalytic Cross-Coupling Reactions in Biaryl Synthesis*, *Tetrahedron*, 54, 1998, 263–303.

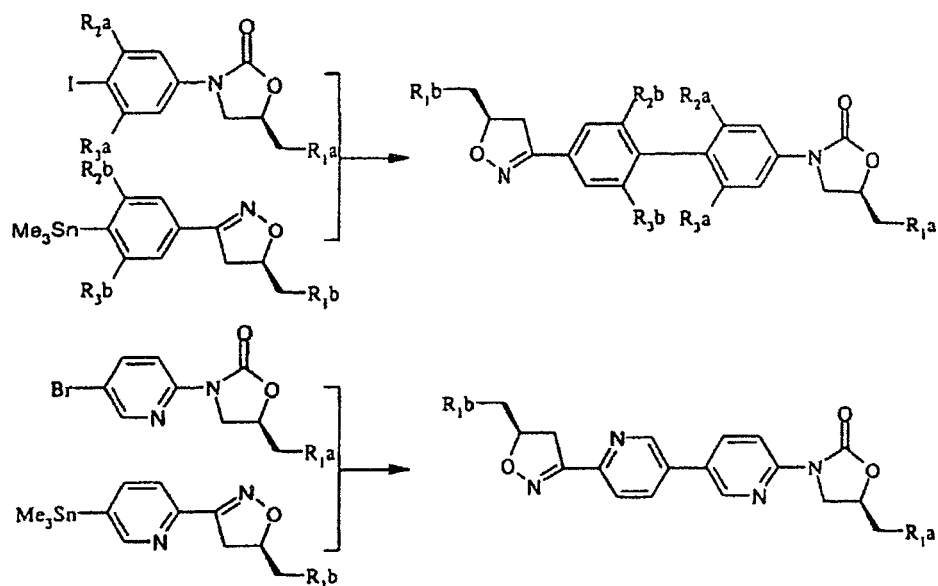


(II)

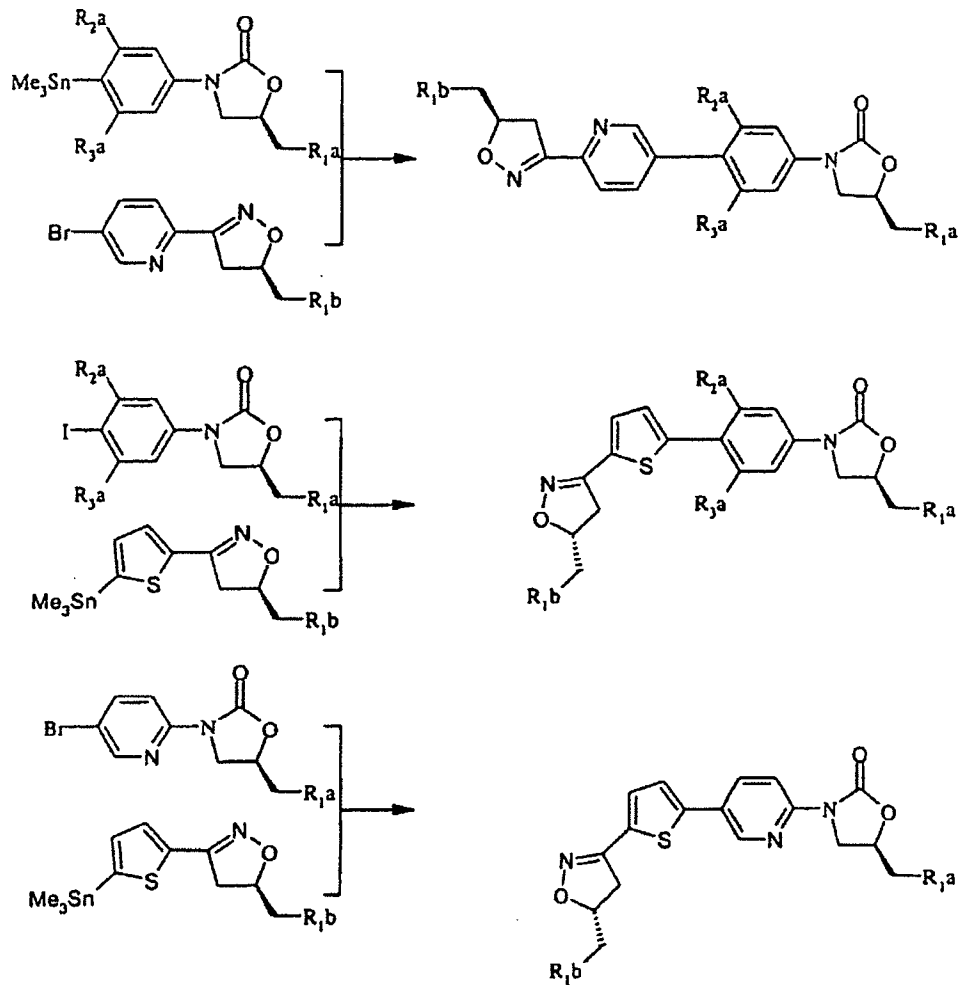
Die Abgangsgruppe X kann in den beiden Molekülen der Formel (II) gleich oder verschieden sein. Beispielsweise



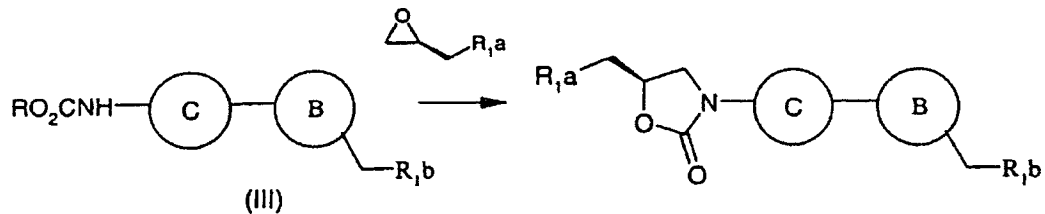
Ganz analog kann man diese Chemie auf zwei unähnliche Moleküle der Formel (II) anwenden, beispielsweise diejenigen, in denen der Ring A nicht gleich dem Ring B ist, wobei X zweckmäßigerweise so gewählt wird, daß eine unsymmetrische Kupplung unter Ersatz von zwei verschiedenen Aryl-X- oder Heteroaryl-X-Bindungen durch eine Aryl-Aryl-, Heteroaryl-Aryl- oder Heteroaryl-Heteroaryl-Bindung möglich ist. Beispielsweise



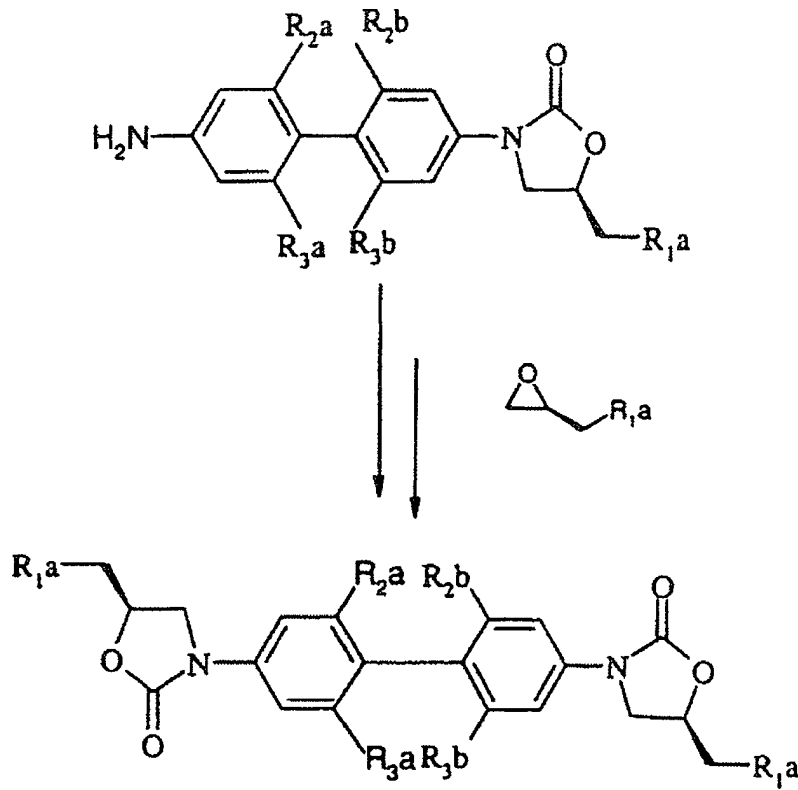
Des weiteren kann diese Chemie auch auf zwei unähnliche Moleküle der Formel (II) angewandt werden, beispielsweise solche, in denen der Ring C' nicht gleich dem Ring C'' ist, wobei X zweckmäßigerweise so gewählt wird, daß eine unsymmetrische Kupplung unter Ersatz von zwei verschiedenen Aryl-X- oder Heteroaryl-X-Bindungen durch eine Aryl-Aryl-, Heteroaryl-Aryl- oder Heteroaryl-Heteroaryl-Bindung möglich ist. Beispielsweise



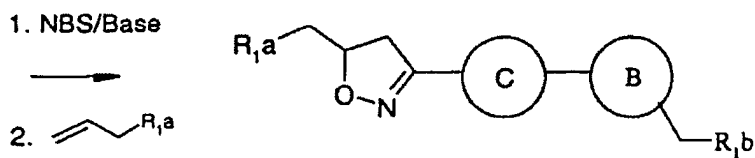
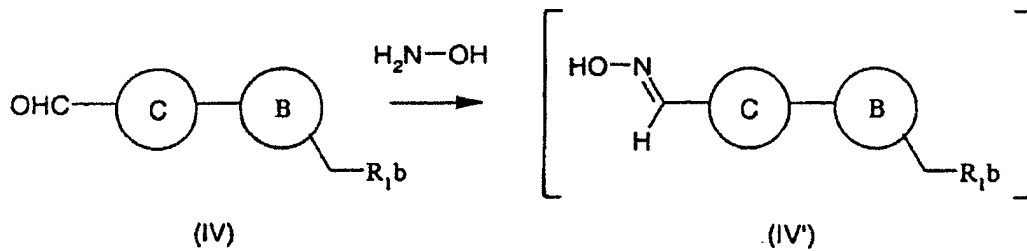
c) ein carbamatfunktionelles (Hetero)biarylderivat (III) mit einem geeignet substituierten Oxiran umsetzt, wodurch an der nicht entwickelten Arylposition ein Oxazolidinonring gebildet wird.



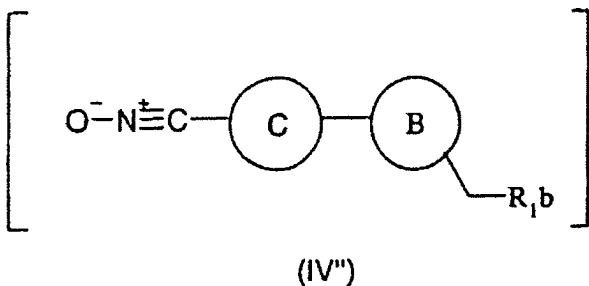
Variationen dieses Verfahrens, bei denen das Carbamat durch ein Isocyanat oder ein Amin ersetzt wird, oder/und in denen das Oxiran durch ein äquivalentes Reagens X-CH₂CH (gegebenenfalls geschütztes O)CH₂R₁a, worin X für eine austauschbare Gruppe steht, sind ebenfalls gut bekannt. Beispielsweise



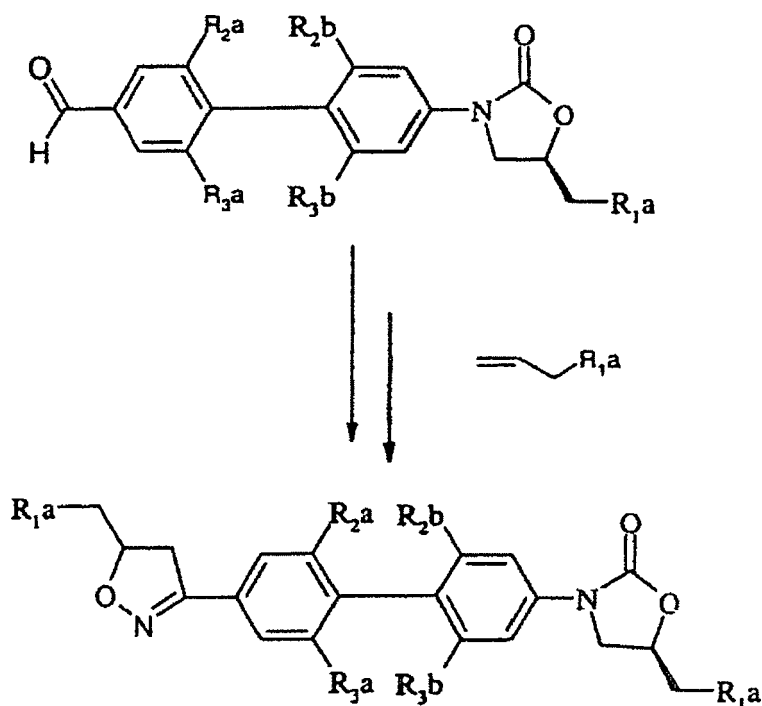
d) ein (Hetero)biarylderivat (IV) umsetzt, wodurch an der nicht entwickelten Arylposition ein Isoxazolinring gebildet wird.



[0086] Variationen dieses Verfahrens, in denen man das reaktive Zwischenprodukt (ein Nitroxid IV'') auf anderem Wege als durch Oxidation eines Oxims (IV') erhält, sind ebenfalls an sich gut bekannt.



[0087] So ergibt beispielsweise die Oxidation eines geeignet substituierten Biphenylcarboxaldehydoxims in Gegenwart eines geeignet substituierten Allylderivats ein Isoxazolin mit der geforderten Struktur.



[0088] Die Abspaltung von Schutzgruppen, die Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes und/oder die Bildung eines in vivo hydrolysierbaren Esters nach Standardmethoden gehören zum Fachwissen des durchschnittlichen organischen Chemikers. Außerdem wurden Einzelheiten dieser Schritte, beispielsweise die Herstellung von in vivo hydrolysierbaren Ester-Prodrugs, in obigem Abschnitt über derartige Ester angegeben.

[0089] Eine gegebenenfalls gewünschte optisch aktive Form einer erfindungsgemäßen Verbindung ist dadurch erhältlich, daß man eine der obigen Verfahrensweisen unter Verwendung eines (beispielsweise durch asymmetrische Induktion eines geeigneten Reaktionsschritts gebildeten) optisch aktiven Ausgangsstoffs durchführt oder eine racemische Form der Verbindung oder des Zwischenprodukts nach einem Standardverfahren einer Racemattrennung unterwirft oder Diastereoisomere (sofern sie anfallen) einer chromatographischen Trennung unterwirft. Zur Herstellung von optisch aktiven Verbindungen und/oder Zwischenprodukten kommen möglicherweise auch enzymatische Methoden in Betracht.

[0090] Ganz analog ist ein gegebenenfalls gewünschtes reines Regioisomer einer erfindungsgemäßen Verbindung dadurch erhältlich, daß man eine der obigen Verfahrensweisen unter Verwendung eines reinen Regioisomers als Ausgangsstoff durchführt oder ein Gemisch der Regioisomere oder Zwischenprodukte nach einem Standardverfahren trennt.

[0091] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon zur Verwendung als Arzneimittel und die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder in vivo hydrolysierbaren Esters davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Hervorrufung einer antibakteriellen Wirkung bei einem Warmblüter, wie dem Menschen.

[0092] Zur Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung, eines in vivo hydrolysierbaren Esters oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon einschließlich eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes eines in vivo hydrolysierbaren Esters (im folgenden in diesem die pharmazeutische Zusammensetzung betreffenden Abschnitt „eine erfindungsgemäße Verbindung“) für die therapeutische Behandlung (einschließlich prophylaktischer Behandlung) von Säugetieren einschließlich Menschen, insbesondere bei der Behandlung einer Infektion, wird sie normalerweise in Übereinstimmung mit pharmazeutischer Standardpraxis als pharmazeutische Zusammensetzung formuliert.

[0093] Einen weiteren Gegenstand der vorliegenden Erfindung bildet daher eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine erfindungsgemäße Verbindung, einen in vivo hydrolysierbaren Ester oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon einschließlich eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes eines in vivo hydrolysierbaren Esters und ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

[0094] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auf die für den zu behandelnden Krankheitszustand standardmäßige Art und Weise verabreicht werden, beispielsweise durch orale, rektale oder parenterale Verabreichung. Für diese Zwecke können die erfindungsgemäßen Verbindungen auf an sich bekannten Wegen, beispielsweise als Tabletten, Kapseln, wäßrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen, (Lipid-) Emulsionen, dispergierbare Pulver, Suppositorien, Salben, Cremes, Aerosole (oder Sprays), Tropfen und sterile wäßrige oder ölige Injektionslösungen oder -suspensionen formuliert werden.

[0095] Neben den erfindungsgemäßen Verbindungen kann die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung außerdem noch einen oder mehrere bekannte, unter klinisch wertvollen antibakteriellen Mitteln (beispielsweise β -Lactame oder Aminoglycoside) und/oder anderen infektionsverhindernden Mitteln (beispielsweise ein antimykotisches Triazol oder Amphotericin) ausgewählte Arzneistoffe enthalten oder damit zusammen (gleichzeitig, nacheinander oder separat) verabreicht werden. Hierzu gehören Carbapeneme, beispielsweise Meropenem oder Imipenem, zur Erweiterung der therapeutischen Wirksamkeit. Erfindungsgemäße Verbindungen können zur Verbesserung der Wirkung gegen Gram-negative Bakterien und gegen antimikrobielle Mittel resistente Bakterien auch bakterizide/permeabilitätserhöhende Proteinprodukte (BPI) oder Effluxpumpeninhibitoren enthalten oder damit zusammen verabreicht werden.

[0096] Eine geeignete erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ist eine Zusammensetzung, die zur oralen Verabreichung in Dosierungseinheitsform geeignet ist, beispielsweise eine Tablette oder Kapsel, die zwischen 1 mg und 1 g einer erfindungsgemäßen Verbindung und vorzugsweise zwischen 100 mg und 1 g einer Verbindung enthält. Besonders bevorzugt ist eine Tablette oder Kapsel, die zwischen 50 mg und 800 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung, vorzugsweise im Bereich von 100 mg bis 500 mg, enthält.

[0097] Gemäß einer weiteren Ausgestaltung handelt es sich bei der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung um eine Zusammensetzung, die zur intravenösen, subkutanen oder intramuskulären Injektion geeignet ist, beispielsweise eine Injektion, die zwischen 0,1% w/v und 50% w/v (zwischen 1 mg/ml und 500 mg/ml) einer erfindungsgemäßen Verbindung enthält.

[0098] Jeder Patient kann beispielsweise eine tägliche intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Dosis von $0,5 \text{ mgkg}^{-1}$ bis 20 mgkg^{-1} einer erfindungsgemäßen Verbindung erhalten, wobei die Zusammensetzung 1- bis 4 mal pro Tag verabreicht wird. Nach einer anderen Ausführungsform wird eine Tagesdosis von 5 mgkg^{-1} bis 20 mgkg^{-1} einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht. Die intravenöse, subkutane und intramuskuläre Dosis kann als Bolusinjektion gegeben werden. Alternativ dazu kann die intravenöse Dosis durch kontinuierliche Infusion über einen bestimmten Zeitraum verabreicht werden. Alternativ dazu kann jeder Patient eine orale Tagesdosis erhalten, die ungefähr der parenteralen Tagesdosis entspricht, wobei die Zusammensetzung 1- bis 4 mal täglich verabreicht wird.

[0099] Eine intravenös zu dosierende pharmazeutische Zusammensetzung kann vorteilhafterweise (beispielsweise zur Erhöhung der Stabilität) ein geeignetes Bakterizid, Antioxidans oder Reduktionsmittel oder ein geeignetes Sequestrieremittel enthalten.

[0100] Bei den obigen anderen pharmazeutische Zusammensetzungen, Verfahren, Methoden, die Verwendung und die Arzneimittelherstellung betreffenden Merkmalen können auch die hier beschriebenen alternativen und bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen zutreffen.

Antibakterielle Wirkung:

[0101] Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutisch annehmbaren Verbindungen handelt es sich um wertvolle antibakterielle Mittel mit gutem in-vitro-Wirkungsspektrum gegen standardmäßige Gram-positive Organismen, die zur Prüfung auf Wirkung gegen pathogene Bakterien verwendet werden. Insbesondere zeigen die erfindungsgemäßen pharmazeutisch annehmbaren Verbindungen Wirkung gegen Enterokokken, Pneumokokken und Methicillin-resistente Stämme von *S. aureus* und Coagulase-negative Staphylokokken zusammen mit Haemophilus- und Moraxella-Stämmen. Das antibakterielle Spektrum und die antibakterielle Wirksamkeit einer bestimmten Verbindung können in einem Standardtestsystem bestimmt werden.

[0102] Die (antibakteriellen) Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in herkömmlichen in-vivo-Tests demonstriert und beurteilt werden, beispielsweise durch orale und/oder intravenöse Gabe einer Verbindung an einen Warmblüter nach Standardmethoden.

[0103] Mit einem standardmäßigen in-vitro-Testsystem wurden die folgenden Ergebnisse erhalten. Die Be-

schreibung der Wirkung erfolgt anhand der mit Hilfe der Agar-Verdünnungstechnik mit einer Inokulumgröße von 10^4 KBE/Spot bestimmten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK). Verbindungen sind in der Regel im Bereich von 0,01 bis 256 µg/ml wirksam.

[0104] Die Prüfung von Staphylokokken erfolgte auf Agar mit einer Inokulumgröße von 10^4 KBE/Spot und einer Inkubationstemperatur von 37°C über einen Zeitraum von 24 Stunden – Standardtestbedingungen für die Expression von Methicillin-Resistenz.

[0105] Die Prüfung von Streptokokken und Enterokokken erfolgte auf Agar mit 5% defibriniertem Pferdeblut, einer Inokulumgröße von 10^4 KBE/Spot und einer Inkubationstemperatur von 37°C in einer Atmosphäre mit 5% Kohlendioxid über einen Zeitraum von 48 Stunden – Blut ist für das Wachstum einiger der Testorganismen notwendig. Die Prüfung anspruchsvoller Gram-negativer Organismen erfolgte in Müller-Hinton-Bouillon mit Häm-in und NAD in aerober Anzucht bei 37°C über einen Zeitraum von 24 Stunden mit einer Inokulumgröße von 5×10^4 KBE/Vertiefung.

[0106] So wurden beispielsweise für die Verbindung gemäß Beispiel 1 die folgenden Ergebnisse erhalten:

Organismus		MHK (µg/ml)
Staphylococcus aureus:	MSQS	0,25
	MRQR	0,5
Streptococcus pneumoniae		0,06
Streptococcus pyogenes		0,13
Haemophilus influenzae		2,0
Moraxella catarrhalis		0,5
MSQS = Methicillin-empfindlich und Chinolon-empfindlich		
MRQR = Methicillin-resistent und Chinolon-resistent		

[0107] Bestimmte im folgenden beschriebene und im Schutzbereich der Erfindung liegende Zwischenprodukte und/oder Referenzbeispiele können ebenfalls wertvolle Wirkung besitzen und werden als weiteres Merkmal der Erfindung bereitgestellt.

[0108] Die Erfindung wird nun anhand der folgenden Beispiele erläutert, aber nicht eingeschränkt, wobei, sofern nicht anders vermerkt:

- (i) Eindampfungen am Rotationsverdampfer im Vakuum durchgeführt wurden und Aufarbeitungsvorschriften nach Abfiltrieren von restlichen Feststoffen ausgeführt wurden;
- (ii) bei Umgebungstemperatur, d.h. in der Regel im Bereich von 18–26°C, und an der Luft gearbeitet wurde, sofern nicht anders vermerkt oder sofern der Fachmann nicht ansonsten unter Inertatmosphäre arbeiten würde;
- (iii) Säulenchromatographie (nach der Flash-Methode) zur Reinigung von Verbindungen verwendet und an Merck-Kieselgel (Art. 9385) vorgenommen wurde, sofern nicht anders vermerkt;
- (iv) Ausbeuten lediglich zur Erläuterung angegeben sind und nicht unbedingt das erzielbare Maximum darstellen;
- (v) die Struktur der erfindungsgemäßen Endprodukte im allgemeinen durch NMR und Massenspektrometrie bestätigt wurde [kernmagnetische Resonanzspektren wurden, sofern nicht anders vermerkt, im allgemeinen in DMSO- d_6 auf einem Spektrometer der Bauart Gemini 2000 von Varian bei einer Feldstärke von 300 MHz oder einem Spektrometer der Bauart AM250 von Bruker bei einer Feldstärke von 250 MHz aufgenommen; chemische Verschiebungen sind als Tieffeldverschiebungen gegenüber Tetramethylsilan als internem Standard (δ -Skala) in Teilen pro Million angegeben, und die Signalmultiplizitäten sind folgendermaßen angegeben: s: Singulett; d: Dublett; AB oder dd: Dublett von Dubletts; dt: Dublett von Triplets; dm: Dublett von Multipletts; t: Triplett; m: Multiplett; br: breit; FAB-Massenspektrometriedaten (FAB = fast atom bombardment) wurden im allgemeinen unter Verwendung eines Plattform-Spektrometers (von Micromass) in Elektrospray gefahren, und je nachdem wurden entweder Daten positiver Ionen oder Daten negativer Ionen

gesammelt]; optische Drehungen bei 589 nm und 20°C für 0,1 M Lösungen in Methanol auf einem Perkin-Elmer-Polarimeter 341 bestimmt wurden;

(vi) jedes Zwischenprodukt gemäß dem für die nächste Stufe benötigten Standard gereinigt wurde und genau genug charakterisiert wurde, um zu bestätigen, daß die zugeordnete Struktur korrekt war; die Reinheit mittels HPLC, DC oder NMR beurteilt wurde und die Identität je nachdem durch Infrarotspektroskopie (IR), Massenspektroskopie (MS) oder NMR-Spektroskopie bestimmt wurde; und

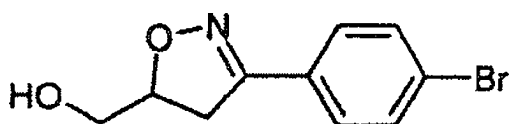
(vii) die folgenden Abkürzungen verwendet werden können:

DMF steht für N,N-Dimethylformamid; DMA steht für N,N-Dimethylacetamid; TLC steht für Dünnschichtchromatographie; HPLC steht für Hochdruck-Füssigkeitschromatographie; MPLC steht für Mitteldruck-Flüssigkeitschromatographie; DMSO steht für Dimethylsulfoxid; CDCl_3 steht für deuteriertes Chloroform; MS steht für Massenspektroskopie; ESP steht für Elektronenspray; EI steht für Elektronenstoß; CI steht für chemische Ionisation; APCI steht für chemische Ionisation bei Atmosphärendruck; EtOAc steht für Essigsäureethylester; MeOH steht für Methanol; Phosphoryl steht für $(\text{HO})_2\text{-P(O)-O-}$; Phosphiryl steht für $(\text{HO})_2\text{-P-O-}$; Bleiche steht für 6,15%iges Natriumhydrochlorit „Clorox“;

(viii) Temperaturen in °C angegeben sind.

[0109] Nun wird die Synthese einiger häufig verwendeter Zwischenprodukte beschrieben, woran sich die Beispiele anschließen.

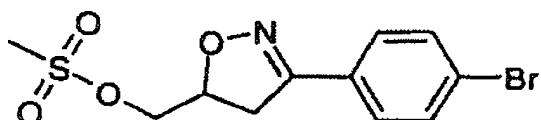
[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol



[0110] 4-Brombenzaldehydoxim (162 g, 789,9 mmol) und Allylalkohol (130,5 ml) wurden zu Tetrahydrofuran (1000 ml) gegeben, wonach Bleiche (5305 ml) zugegeben wurde. Der Ansatz wurde auf 0°C abgekühlt und 3 Stunden gerührt. Der Niederschlag wurde gesammelt und mit Wasser (2 × 300 ml) gewaschen, was das gewünschte Produkt (137 g) ergab.

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,12 (dd, 1H); 3,32 (dd, 1H); 3,49 (m, 2H); 4,64 (m, 1H); 4,92 (t, 1H); 7,57 (d, 2H); 7,62 (d, 2H).

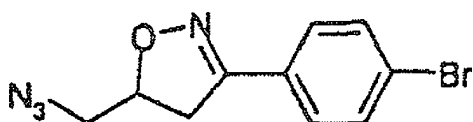
Methansulfonsäure-3-(4-bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethylester



[0111] Wasserfreies Dichlormethan (500 ml) wurde mit [3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (84,3 g, 328 mmol) gefolgt von Triethylamin (64,1 ml, 459,2 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C abkühlen gelassen und dann tropfenweise mit Methansulfonylchlorid (30,65 ml, 396 mmol) versetzt. Dann wurde der Ansatz 2 Stunden bei 0°C gerührt und danach mit wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (200 ml) versetzt. Nach weiterer Extraktion mit Dichlormethan (2 × 200 ml) wurden die organischen Schichten vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert, was das gewünschte Produkt (110 g) ergab.

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,08 (s, 3H); 3,27 (dd, 1H); 3,47 (dd, 1H); 4,37 (m, 2H); 5,02 (m, 1H); 7,53 (m, 4H).

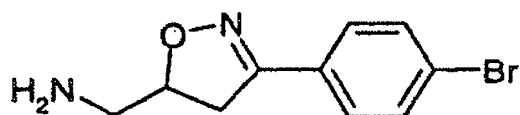
5-Azidomethyl-3-(4-bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol



[0112] Dimethylformamid (200 ml) wurde mit Methansulfonsäure-3-(4-bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethylester (55 g, 164,2 mmol) gefolgt von Natriumazid (21,4 g, 328,4 mmol) versetzt. Die Mischung wurde sechs Stunden auf 75°C erhitzt und dann zu wäßrigem Natriumchlorid (300 ml) gegeben, wonach mit Essigsäureethylester (3 × 300 ml) extrahiert wurde. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert, was das gewünschte Produkt (52 g) ergab.

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,25 (dd, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,61 (m, 2H); 4,96 (m, 1H); 7,65 (d, 2H); 7,71 (d, 2H).

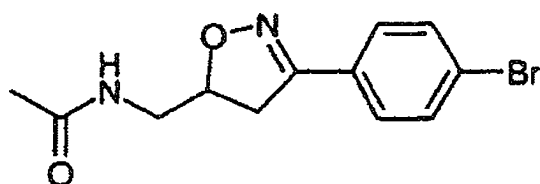
[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methylamin



[0113] 5-Azidomethyl-3-(4-bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol (52 g, 184,4 mmol) wurden in Dichlormethan/Methanol/Wasser 16:5:1 (440 ml) gelöst und mit 200 Gramm polystyrolgebundenem Triphenylphosphinharz (1,6 mmol pro Gramm) versetzt. Die Mischung wurde 16 Stunden gerührt und filtriert. Das Harz wurde mit Dichlormethan (200 ml) und Methanol (100 ml) gewaschen, wonach die Lösungsmittel im Vakuum aufkonzentriert wurden, was das gewünschte Produkt (47 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,75 (m, 2H); 3,25 (dd, 1H); 3,44 (dd, 1H); 4,69 (m, 1H); 7,62 (d, 2H); 7,68 (d, 2H).

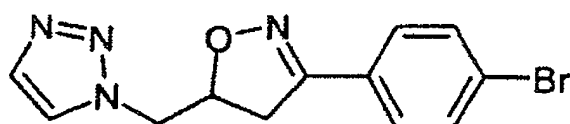
N-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethyl]-acetamid



[0114] Wasserfreies Dichlormethan (100 ml) wurde mit [3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methylamin (10 g, 39,1 mmol) und Triethylamin (8,2 ml, 58,6 mmol) versetzt und auf 0°C abgekühlt. Nach Zutropfen von Acetylchlorid (3,0 ml, 43,6 mmol) wurde der Ansatz 3 Stunden gerührt und danach mit Essigsäureethylester (200 ml) versetzt. Der Niederschlag wurde gesammelt, mit Wasser (2 × 100 ml) und schließlich mit Ethylether (2 × 50 ml) gewaschen, was das gewünschte Produkt (6,9 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,84 (s, 3H); 3,13 (dd, 1H); 3,28 (m, 2H); 3,47 (dd, 1H); 4,76 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 7,67 (d, 2H); 8,16 (t, 1H).

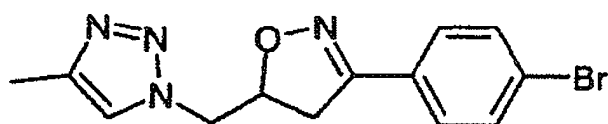
1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethyl]-1H-[1,2,3]triazol



[0115] Dioxan (200 ml) wurde mit 5-Azidomethyl-3-(4-bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol (12,3 g, 43,6 mmol) und Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien (23,6 ml, 218,1 mmol) versetzt, auf 100°C erhitzt und sechs Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und dann mit Ethylether (200 ml) versetzt. Der Niederschlag wurde gesammelt und mit Ethylether (3 × 20 ml) gewaschen und unter Stickstoff getrocknet, was das gewünschte Produkt (8,8 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,31 (dd, 1H); 3,62 (dd, 1H); 4,68 (m, 2H); 5,19 (m, 1H); 7,59 (d, 2H); 7,69 (d, 2H); 7,76 (d, 1H); 8,17 (d, 1H).

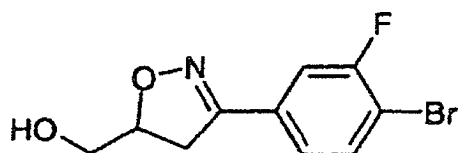
1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethyl]-4-methyl-1H-[1,2,3]triazol



[0116] Wasserfreies Methanol (100 ml) wurde mit [3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methylamin (10 g, 39,1 mmol) und Diisopropylethylamin (33,9 ml, 195,3 mmol) gefolgt von N'-[2,2-Dichlor-1-methylethyliden]-4-methylbenzolsulfonylhydrazid (14,9 g, 50,8 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Essigsäureethylester versetzt. Der Niederschlag wurde gesammelt und mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen, was das gewünschte Produkt (4,49 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,23 (s, 3H); 3,28 (dd, 1H); 3,59 (dd, 1H); 4,58 (m, 2H); 5,14 (m, 1H); 7,59 (d, 2H); 7,67 (d, 2H); 7,86 (s, 1H).

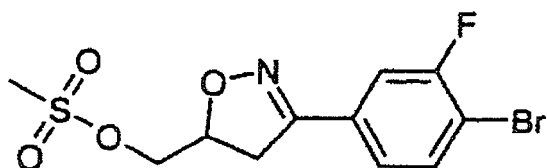
[3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol



[0117] Tetrahydrofuran (300 ml) wurde mit 4-Brom-3-fluorbenzaldehydoxim (55,7 g, 265,3 mmol) und Allylkohol (44 ml) und dann mit Bleiche (1791 ml) versetzt. Der Ansatz wurde vier Stunden gerührt und dann mit Tetrahydrofuran (2 × 200 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert, was das gewünschte Produkt (66 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,23 (dd, 1H); 3,41 (dd, 1H); 3,55 (m, 2H); 4,77 (m, 1H); 5,05 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,81 (t, 1H).

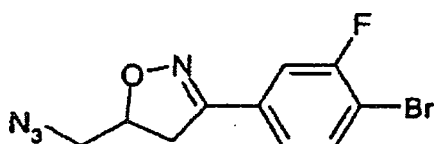
Methansulfonsäure-3-(4-brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethylester



[0118] Wasserfreies Dichlormethan (300 ml) wurde mit [3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (30 g, 112,4 mmol) gefolgt von Triethylamin (21,8 ml, 157,3 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und dann tropfenweise mit Methansulfonylchlorid (10,4 ml, 134,8 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt und dann mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat (100 ml) versetzt. Nach weiterer Extraktion mit Dichlormethan (2 × 100 ml) wurden die organischen Schichten vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert, was das gewünschte Produkt (38,7 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,15 (s, 3H); 3,18 (dd, 1H); 3,52 (dd, 1H); 4,29 (m, 2H); 4,99 (m, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,76 (t, 1H).

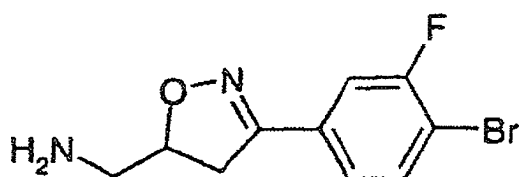
5-Azidomethyl-3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol



[0119] Dimethylformamid (100 ml) wurde mit Methansulfonsäure-3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl-methylester (38,6 g, 111,9 mmol) gefolgt von Natriumazid (14,5 g, 223,8 mmol) versetzt. Die Mischung wurde fünf Stunden auf 75°C erhitzt und dann mit wässrigem Natriumchlorid (200 ml) versetzt, wonach mit Essigsäureethylester (3 × 200 ml) extrahiert wurde. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert, was das gewünschte Produkt (31 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,23 (dd, 1H); 3,52 (dd, 1H); 3,6 (m, 2H); 4,99 (m, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,82 (t, 1H).

[3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]-methylamin

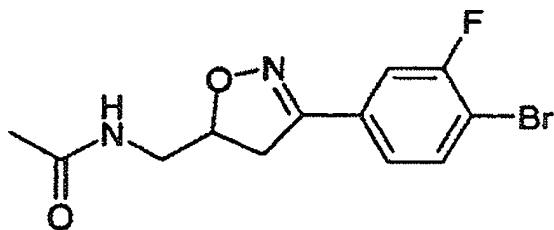


[0120] 5-Azidomethyl-3-[4-brom-3-fluorphenyl]-4,5-dihydroisoxazol (31 g, 106,2 mmol) wurde in Dichlormethan/Methanol/Wasser 16:5:1 (215 ml) gelöst und dann mit 100 Gramm polystyrolgebundenem Triphenylphosphinharz (1,6 mmol pro Gramm) versetzt. Die Mischung wurde 16 Stunden gerührt und filtriert. Das Harz wurde mit Dichlormethan (100 ml) und Methanol (50 ml) gewaschen, wonach die Lösungsmittel im Vakuum aufkon-

zentriert wurden, was das gewünschte Produkt (27,9 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,73 (m, 2H); 3,26 (dd, 1H); 3,41 (dd, 1H); 4,74 (m, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,82 (t, 1H).

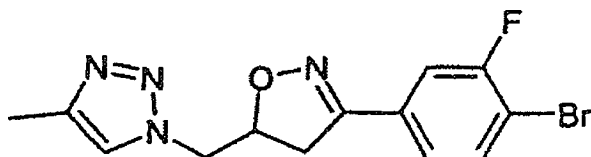
N-[3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethyl]acetamid



[0121] Wasserfreies Dichlormethan (100 ml) wurde mit [3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methylamin (9 g, 33,8 mmol) und Triethylamin (7 ml, 50,8 mmol) versetzt und auf 0°C abgekühlt. Nach Zutropfen von Acetylchlorid (2,8 ml, 40,6 mmol) wurde der Ansatz 3 Stunden gerührt und dann mit Essigsäureethylester (200 ml) versetzt. Der Niederschlag wurde gesammelt und mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen, was das gewünschte Produkt (5 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,83 (s, 3H); 3,15 (dd, 1H); 3,28 (m, 2H); 3,48 (dd, 1H); 4,81 (m, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,82 (t, 1H); 8,16 (m, 1H).

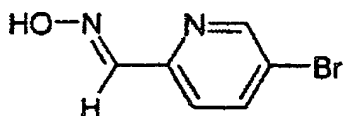
1-[3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethyl]-4-methyl-1H-[1,2,3]triazol



[0122] Wasserfreies Methanol (100 ml) wurde mit [3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methylamin (9 g, 33,8 mmol) und Diisopropylethylamin (21,8 ml, 169,5 mmol) gefolgt von N'-[2,2-Dichlor-1-methyl-ethyliden]-4-methylbenzolsulfonylhydrazid (12,9 g, 43,9 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Essigsäureethylester versetzt. Der Niederschlag wurde gesammelt und mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen, was das gewünschte Produkt (3,89 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,05 (s, 3H); 3,07 (dd, 1H); 3,4 (dd, 1H); 4,38 (m, 2H); 4,97 (m, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,67 (s, 1H).

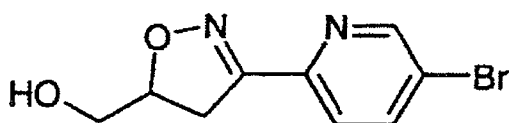
5-Brompyridin-2-carbaldehydoxim



[0123] Methanol (700 ml) wurde mit 5-Brompyridin-2-carbaldehyd (60 g, 322 mmol) versetzt, wonach Wasser (700 ml) gefolgt von Hydroxylaminhydrochlorid (28 g, 403 mmol) zugegeben wurde. Nach Zugabe von Natriumcarbonat (20,5 g, 193,2 mmol) in Wasser (200 ml) wurde der Ansatz 30 Minuten gerührt. Dann wurde Wasser (500 ml) zugegeben und der Niederschlag filtriert und mit Wasser (2 × 300 ml) gewaschen, was das gewünschte Produkt (60 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 7,75 (d, 1H); 8,09 (t, 2H); 8,72 (s, 1H); 11,84 (s, 1H).

[3-(5-Brompyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]-methanol

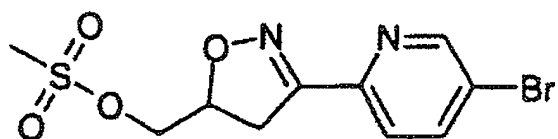


[0124] Tetrahydrofuran (200 ml) wurden mit 5-Brompyridin-2-carbaldehydoxim (60 g, 298,5 mmol) und Allylalkohol (49,7 ml) gefolgt von Bleiche (2016 ml) versetzt. Der Ansatz wurde vier Stunden gerührt und dann mit

Tetrahydrofuran (2 × 200 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert, was das gewünschte Produkt (38,8 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,2 (dd, 1H); 3,41 (dd, 1H); 3,55 (m, 2H); 4,8 (m, 1H); 5,02 (d, 1H); 7,84 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,8 (s, 1H).

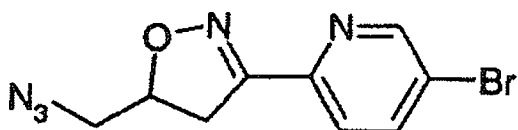
Methansulfonsäure-3-(5-brompyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethylester



[0125] Wasserfreies Dichlormethan (200 ml) wurde mit [3-(5-Brompyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (38,8 g, 150,5 mmol) und dann mit Triethylamin (29,2 ml, 210,7 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und dann tropfenweise mit Methansulfonylchlorid (12,3 ml, 180,6 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt und dann mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat (100 ml) versetzt. Nach weiterer Extraktion mit Dichlormethan (2 × 100 ml) wurden die organischen Schichten vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert, was das gewünschte Produkt (30,5 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,24 (dd, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,55 (m, 2H); 5,04 (m, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,18 (d, 1H); 8,82 (s, 1H).

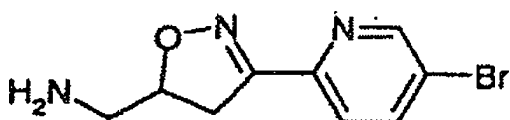
5-Azidomethyl-3-(5-brompyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol



[0126] Dimethylformamid (50 ml) wurde mit Methansulfonsäure-3-(5-brompyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethylester (30,5 g, 90,77 mmol) gefolgt von Natriumazid (11,8 g, 181,5 mmol) versetzt. Die Mischung wurde fünf Stunden auf 75°C erhitzt und dann mit wässrigem Natriumchlorid (100 ml) versetzt, wonach mit Essigsäureethylester (3 × 200 ml) extrahiert wurde. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert, was das gewünschte Produkt (15 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,24 (dd, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,55 (m, 2H); 5,04 (m, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,18 (d, 1H); 8,82 (s, 1H).

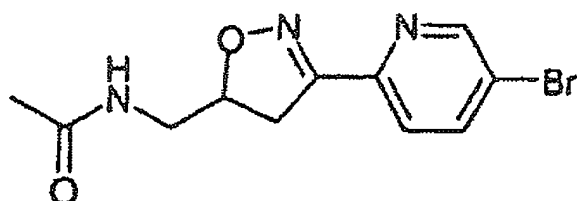
[3-(5-Brompyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]- methylamin



[0127] 5-Azidomethyl-3-(5-brompyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol (4,4 g, 115,6 mmol) wurde in Dichlormethan/Methanol/Wasser 16:5:1 (88 ml) gelöst und mit 25 Gramm polystyrolgebundenem Triphenylphosphinharz (1,6 mmol pro Gramm) versetzt. Die Mischung wurde 16 Stunden gerührt und filtriert. Das Harz wurde mit Dichlormethan (50 ml) und Methanol (25 ml) gewaschen, wonach die Lösungsmittel im Vakuum aufkonzentriert wurden, was das gewünschte Produkt (3 g) ergab.

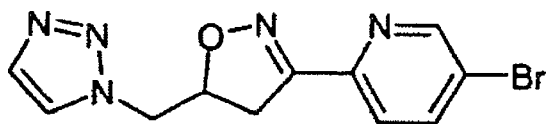
NMR (DMSO- d_6) δ : 1,55 (s, 2H); 2,76 (m, 2H); 3,29 (dd, 1H); 3,43 (dd, 1H); 4,72 (m, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,82 (s, 1H).

N-[3-(5-Brompyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]acetamid



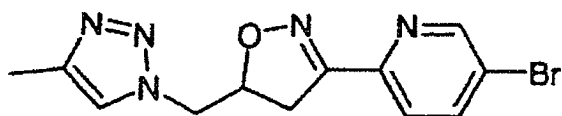
[0128] 5-Azidomethyl-3-(5-brompyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol (3 g, 10,6 mmol) und Thioessigsäure (10 ml) wurden vereinigt und 52 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und dann mit Essigsäureethylester (20 ml) versetzt. Der erhaltene Niederschlag wurde filtriert und mit Essigsäureethylester (2 × 20 ml) gewaschen, was das gewünschte Produkt (1,8 g) ergab.
NMR (DMSO- d_6) δ : 1,25 (s, 3H); 3,12 (dd, 1H); 3,22 (t, 2H); 3,41 (dd, 1H); 4,53 (m, 1H); 7,79 (d, 1H); 8,09 (dd, 2H); 8,82 (s, 1H).

1-[3-(5-Brompyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethyl]-1H-1,2,3-triazol



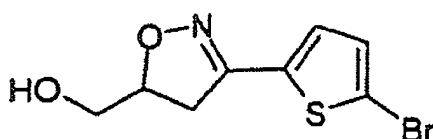
[0129] 5-Azidomethyl-3-(5-brompyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol (1 g, 3,5 mmol) und Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien (1 ml) wurden mit Dioxan (2 ml) vereinigt und in einem Smith Personal Synthesizer 900 Sekunden bei 125°C Mikrowellenstrahlung ausgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und mit Essigsäureethylester (5 ml) versetzt. Der Niederschlag wurde filtriert und mit Essigsäureethylester (2 × 5 ml) gewaschen, was das gewünschte Produkt (417 mg) ergab.
NMR (DMSO- d_6) δ : 3,36 (dd, 1H); 3,62 (dd, 1H); 4,6 (m, 2H); 5,25 (m, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,83 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,8 (s, 1H).

1-[3-(5-Brompyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethyl]-4-methyl-1H-1,2,3-triazol



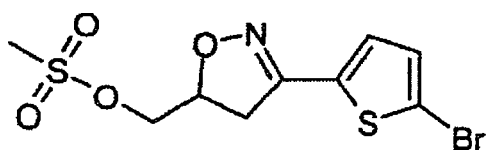
[0130] Wasserfreies Methanol (25 ml) wurde mit [3-(5-Brompyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methylamin (3,4 g, 13,3 mmol) und Diisopropylethylamin (11,8 ml, 66,3 mmol) gefolgt von N'-[2,2-Dichlor-1-methylethyliden]-4-methylbenzolsulfonylhydrazid (5,1 g, 17,3 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Essigsäureethylester versetzt. Der Niederschlag wurde gesammelt und mit Wasser (2 × 25 ml) gewaschen, was das gewünschte Produkt (793 mg) ergab.
NMR (DMSO- d_6) δ : 1,98 (s, 3H); 3,10 (dd, 1H); 3,36 (dd, 1H); 4,37 (m, 2H); 4,95 (m, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,92 (d, 1H); 8,55 (d, 1H).

[3-(5-Bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol



[0131] Tetrahydrofuran (200 ml) wurde mit 5-Bromthiophen-2-carbaldehydoxim (40,2 g, 195,2 mmol) und Allylalkohol (32,4 ml) gefolgt von Bleiche (1318 ml) versetzt. Der Ansatz wurde vier Stunden gerührt und dann mit Tetrahydrofuran (2 × 200 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert, was das gewünschte Produkt (19 g) ergab.
NMR (DMSO- d_6) δ : 2,95 (dd, 1H); 3,15 (dd, 1H); 3,27 (m, 2H); 4,5 (m, 1H); 4,85 (t, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,08 (d, 1H).

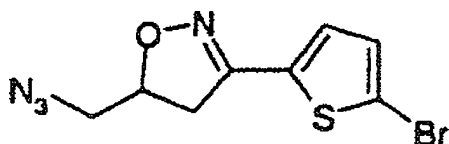
Methansulfonsäure-3-(5-bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethylester



[0132] Wasserfreies Dichlormethan (200 ml) wurde mit [3-(5-Bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (10,7 g, 40,6 mmol) gefolgt von Triethylamin (7,9 ml, 56,9 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C ab-

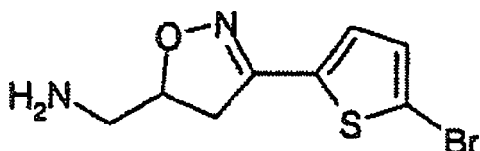
gekühlt und dann tropfenweise mit Methansulfonylchlorid (3,8 ml, 48,7 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt und dann mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat (100 ml) versetzt. Nach weiterer Extraktion mit Dichlormethan (2 × 100 ml) wurden die organischen Schichten vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert, was das gewünschte Produkt (9 g) ergab.
NMR (DMSO-d₆) δ: 3,25 (s, 3H); 3,28 (dd, 1H); 3,57 (dd, 1H); 4,36 (m, 2H); 5,05 (m, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,32 (d, 1H).

5-Azidomethyl-3-(5-bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol



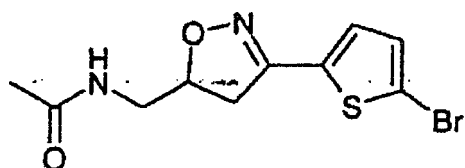
[0133] Dimethylformamid (25 ml) wurde mit Methansulfonsäure-3-(5-bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethylester (9 g, 26,4 mmol) gefolgt von Natriumazid (3,4 g, 52,8 mmol) versetzt. Die Mischung wurde fünf Stunden auf 75°C erhitzt und dann zu wässrigem Natriumchlorid (100 ml) gegeben, wonach mit Essigsäureethylester (3 × 200 ml) extrahiert wurde. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert, was das gewünschte Produkt (7,4 g) ergab.
NMR (DMSO-d₆) δ: 3,01 (dd, 1H); 3,3 (dd, 1H); 3,42 (d, 1H); 4,75 (m, 1H); 7,07 (d, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,78 (s, 1H).

[3-(5-Bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methylamin



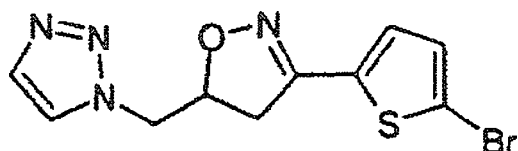
[0134] 5-Azidomethyl-3-(5-bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol (5 g, 17,4 mmol) wurde in Dichlormethan/Methanol/Wasser 16:5:1 (88 ml) gelöst und dann mit 20 Gramm polystyrolgebundenem Triphenylphosphinharz (1,6 mmol pro Gramm) versetzt. Die Mischung wurde 16 Stunden gerührt und filtriert. Das Harz wurde mit Dichlormethan (50 ml) und Methanol (25 ml) gewaschen, wonach die Lösungsmittel im Vakuum aufkonzentriert wurden, was das gewünschte Produkt (4,3 g) ergab.
NMR (DMSO-d₆) δ: 2,55 (m, 2H); 3,01 (dd, 1H); 3,2 (dd, 1H); 4,46 (m, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,12 (d, 1H).

N-[3-(5-Bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethyl]acetamid



[0135] Wasserfreies Dichlormethan (50 ml) wurde mit [3-(5-Bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methylamin (2,1 g, 8 mmol) und Triethylamin (1,7 ml, 12 mmol) versetzt und auf 0°C abgekühlt. Nach Zutropfen von Acetylchlorid (0,670 ml, 9,6 mmol) wurde der Ansatz 3 Stunden gerührt und dann mit Essigsäureethylester (100 ml) versetzt. Der Niederschlag wurde gesammelt und mit Wasser (2 × 25 ml) gewaschen, was das gewünschte Produkt (1,2 g) ergab.
NMR (DMSO-d₆) δ: 1,86 (s, 3H); 3,15 (dd, 1H); 3,3 (m, 2H); 3,55 (dd, 1H); 4,8 (m, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 8,2 (t, 1H).

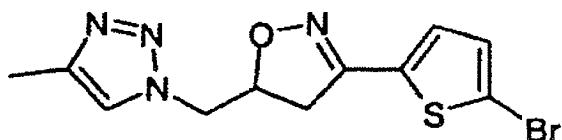
1-[3-(5-Bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl-methyl]-1H-1,2,3-triazol



[0136] 5-Azidomethyl-3-(5-bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol (500 mg, 1,74 mmol) und Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien (1 ml) wurden mit Dioxan (2 ml) vereinigt und in einem Smith Personal Synthesizer 900 Sekunden bei 125°C Mikrowellenstrahlung ausgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und mit Essigsäureethylester (5 ml) versetzt. Der Niederschlag wurde filtriert und mit Essigsäureethylester (2 × 5 ml) gewaschen, was das gewünschte Produkt (234 mg) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,28 (dd, 1H); 3,59 (dd, 1H); 4,66 (m, 2H); 5,18 (m, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 8,17 (s, 1H).

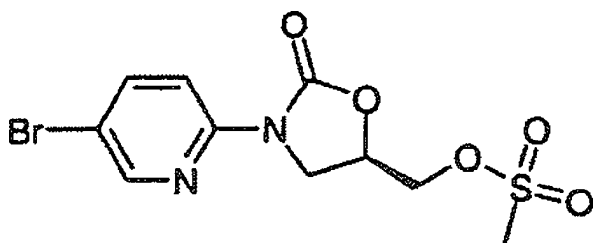
1-[3-(5-Bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethyl]-4-methyl-1H-1,2,3-triazol



[0137] Wasserfreies Methanol (50 ml) wurde mit [3-(5-Bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methylamin (2,2 g, 8,4 mmol) und Diisopropylethylamin (7,3 ml, 42 mmol) gefolgt von N'-[2,2-Dichlor-1-methylethyliden]-4-methylbenzolsulfonylhydrazid (3,2 g, 10,9 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Essigsäureethylester versetzt. Der Niederschlag wurde gesammelt und mit Wasser (2 × 25 ml) gewaschen, was das gewünschte Produkt (793 mg) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,23 (s, 3H); 3,23 (dd, 1H); 3,55 (dd, 1H); 4,55 (m, 2H); 5,16 (m, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,83 (s, 1H).

Methansulfonsäure-(5R)-3-(5-brompyrid-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methylester

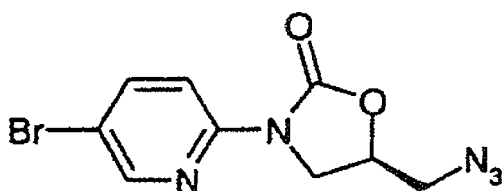


[0138] (5R)-3-(5-Brompyrid-2-yl)-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (15,4 g, 56,4 mM) wurde in Methylenchlorid (150 ml) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (8,00 g, 78,9 mM) wurde die Lösung entgast. Nach Zutropfen von Methansulfonylchlorid (7,75 g, 67,7 mM) wurde der Ansatz 4 Stunden bei 0° gerührt. Dann wurde die Mischung mit wäßrigem Natriumhydrogencarbonat verdünnt und die Verbindung mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft, was einen hellorangenen Feststoff (21,24 g) ergab.

MS (ESP): 352 (MH⁺) für C₁₀H₁₁BrN₂O₅S

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,27 (s, 3H); 3,94 (dd, 1H); 4,28 (t, 1H); 4,54 (dq, 2H); 5,05 (m, 1H); 8,07–8,09 (m, 2H); 8,53 (s, 1H).

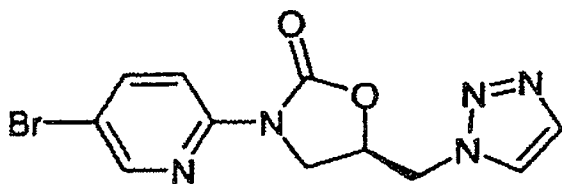
(5R)-5-(Azidomethyl)-3-(5-brompyrid-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on



[0139] Methansulfonsäure-(5R)-3-(5-brompyrid-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methylester (21,24 g, 56,4 mM) wurde in N,N-Dimethylformamid (200 ml) gelöst. Nach Zugabe von Natriumazid (7,33 g, 113 mM) wurde der Ansatz 16,5 Stunden auf 75°C erhitzt. Dann wurde die Mischung abgekühlt, mit Essigsäureethylester verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonat gefolgt von Wasser gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum eingedampft, was einen hellgelben Feststoff (16,8 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,78 (dq, 2H); 3,88 (dd, 1H); 4,25 (t, 1H); 4,93 (m, 1H); 8,08 (m, 2H); 8,51 (s, 1H).

(5R)-3-(5-Brompyrid-2-yl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

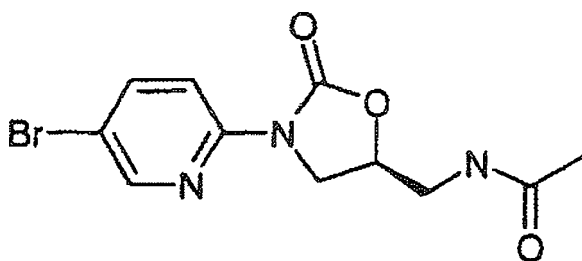


[0140] (5R)-5-(Azidomethyl)-3-(5-bromopyrid-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (5,60 g, 18,7 mM) wurde in 1,4-Dioxan (12 ml) gelöst. Nach Zugabe von Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien (10,3 g, 112 mM) wurde die gelbe Lösung 16 Stunden bei 100°C gerührt. Die braune Lösung wurde aufkonzentriert, wonach der Rückstand mittels Flashchromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, was das gewünschte Produkt (4,36 g) in Form eines beigefarbenen Feststoffs ergab.

MS (ESP): 324 (MH⁺) für C₁₁H₁₀BrN₅O₂

NMR (DMSO-d₆) δ: 4,23 (m, 1H); 4,53 (dd, 1H); 5,09–5,11 (m, 2H); 5,40 (m, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,21 (d, 1H); 8,30 (dd, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,74 (d, 1H).

N-[(5S)-3-(5-Brompyrid-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid

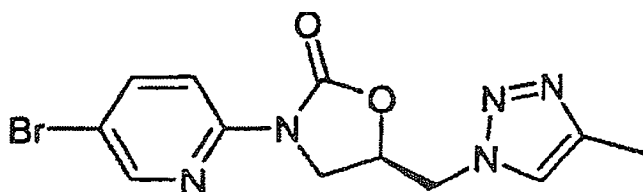


[0141] (5R)-5-(Azidomethyl)-3-(5-bromopyrid-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (5,60 g, 18,7 mM) wurde in Thioessigsäure (10 ml) gelöst, was eine gelbe Lösung ergab. Die Lösung wurde entgast und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die dicke Aufschlämmung wurde aufkonzentriert, wonach das gewünschte Produkt aus Aceton (100 ml) kristallisiert wurde, was das Produkt in Form eines hellgelben Feststoffs (3,25 g) ergab.

MS (ESP): 315 (MH⁺) für C₁₁H₁₂BrN₃O₃

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,84 (s, 3H); 3,453–3,46 (m, 2H); 3,86 (dd, 1H); 4,20 (t, 1H); 4,76 (m, 1H); 8,08 (s, 2H); 8,25 (t, 1H); 8,52 (s, 1H).

(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(5-bromopyrid-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on

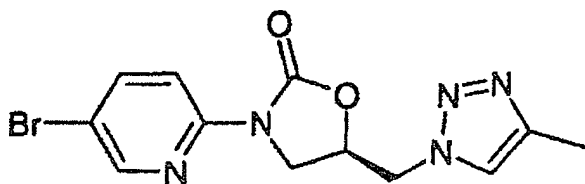


[0142] (5R)-5-(Azidomethyl)-3-(5-bromopyrid-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (5,60 g, 18,7 mM) wurde in Acetonitril/Wasser (100:10 ml) gelöst. Dann wurde Triphenylphosphin (5,42 g, 20,7 mM) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde entgast und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die hellgelbe Flüssigkeit wurde aufkonzentriert, wonach der Rückstand mittels Flashchromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester und dann 6% Methanol in Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, was das gewünschte Produkt in Form eines hellgelben Feststoffs (4,54 g) ergab.

MS (ESP): 272 (MH⁺) für C₉H₁₀BrN₃O₂.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,7 (s, 2H); 2,85 (dq, 2H); 3,95 (m, 1H); 4,16 (t, 1H); 4,65 (m, 1H); 8,05–8,10 (m, 2H); 8,51 (m, 1H).

(5R)-3-(5-Brompyrid-2-yl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on

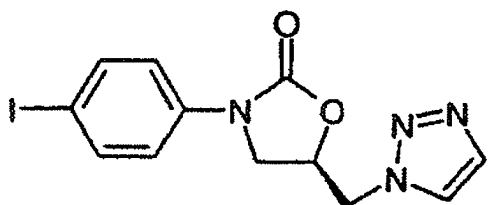


[0143] (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(5-bromopyrid-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (4,54 g, 16,7 mM) wurde in Methanol (100 ml) gelöst. Nach Zugabe von Diisopropylethylamin (5,86 g, 20,9 mM) wurde der Ansatz in einem Eisbad auf 0° abgekühlt. Dann wurde Toluolsulfonsäure-2-(2,2-dichlor-1-methylethyliden)hydrazid (5,86 g, 20,9 mM) zugegeben, was eine orangene Lösung ergab. Der Ansatz wurde über Nacht gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur kommen gelassen. Das gewünschte Produkt fiel in Form eines gelben Feststoffs (4,10 g) aus und wurde filtriert.

MS (ESP): 338 (MH⁺) für C₁₂H₁₂BrN₅O₂.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,24 (s, 3H); 3,99 (dd, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,78–4,80 (m, 2H); 5,13 (m, 1H); 7,87 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,08 (dd, 1H); 8,52 (d, 1H).

(5R)-3-(4-Iodphenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

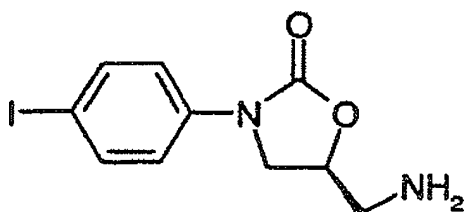


[0144] (5R)-5-(Azidomethyl)-3-(4-iodophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (10,0 g, 29,1 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (100 ml) gelöst. Nach Zugabe von Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien (9,4 ml, 87,2 mmol) wurde die Mischung 24 h auf 100°C erhitzt. Dann wurde die Lösung abgekühlt und mittels Kieselgel-Flashchromatographie unter Verwendung von 1-10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was 7,2 g des gewünschten Produkts ergab.

MS (ESP): 370, 96 (MH⁺) für C₁₂H₁₁IN₄O₂.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3,88 (dd, 1H); 4,22 (t, 1H); 4,84 (d, 2H); 5,13 (m, 1H); 7,31 (d, 2H); 7,70 (s, 1H); 7,75 (d, 2H); 8,16 (s, 1H).

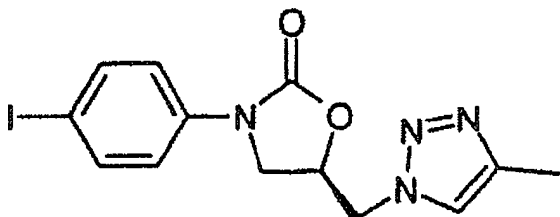
(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(4-iodophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on



[0145] (5R)-5-(Azidomethyl)-3-(4-iodophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (8,0 g, 23,2 mmol) wurde in Acetonitril (160 ml) und Wasser (16 ml) gelöst. Nach Zugabe von Triphenylphosphin (7,3 g, 27,9 mmol) wurde die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile durch Aufkonzentrieren im Vakuum erhaltene Rückstand wurde zwischen Wasser (200 ml) und Dichlormethan (200 ml) verteilt. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (2 × 200 ml) extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die rohe Substanz wurde mittels Flashchromatographie an Kieselgel mit 0–10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was das gewünschte Produkt (6,0 g) ergab.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,73 (br s, 2H); 2,82 (m, 2H); 3,83 (dd, 1H); 4,04 (t, 1H); 4,61 (m, 1H); 7,41 (d, 2H); 7,72 (d, 2H).

(5R)-3-(4-Iodphenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on

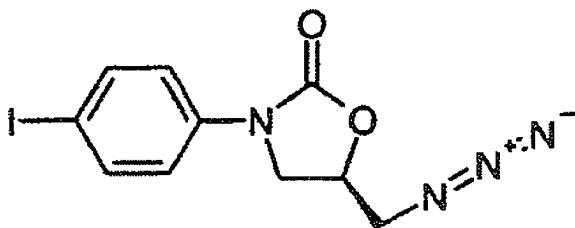


[0146] (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(4-iodphenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (6,0 g, 18,9 mmol) wurde in Methanol (150 ml, $c = 0,1$ M) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von Diisopropylethylamin (13,1 ml, 75,4 mmol) wurde der Ansatz 5 min bei 0°C gerührt und dann mit Toluolsulfonsäure-2-(2,2-dichlor-1-methylethyliden)hydrazid versetzt, wonach der Ansatz über Nacht gerührt wurde. Nach Aufkonzentrieren der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde Dichlormethan zugegeben, wonach etwas Produkt aus der Lösung auskristallisierte; Der verbleibende Rückstand wurde mittels Flashchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 0–5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, was 5,5 g des gewünschten Produkts ergab.

MS (ESP): 384,98 (MH⁺) für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{IN}_4\text{O}_2$.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2,22 (s, 3H); 3,86 (dd, 1H); 4,20 (t, 1H); 4,75 (d, 2H); 5,09 (m, 1H); 7,33 (d, 2H); 7,72 (d, 2H); 7,86 (s, 1H).

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

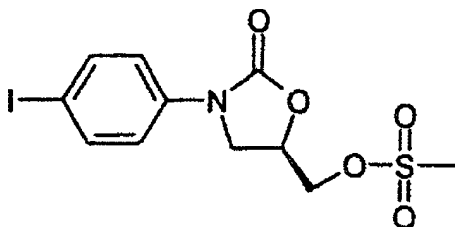


[0147] Methansulfonsäure-[(5R)-3-(4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methylester (27 g, 68 mmol) wurde in Dimethylacetamid (300 ml) gelöst. Nach vorsichtiger Zugabe von Natriumazid (13,1 g, 202 mmol) wurde die Lösung 3 h auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung mit Essigsäureethylester (500 ml) verdünnt, mit Wasser (2 \times) und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Durch Flashchromatographie mit 0–1% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel wurde das gewünschte Produkt (19 g) erhalten.

MS (ESP): 344,93 (MH⁺) für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{IN}_4\text{O}_2$.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 3,74 (überlappendes m, 3H); 4,12 (t, 1H); 4,89 (m, 1H); 7,41 (d, 2H); 7,74 (d, 2H).

Methansulfonsäure-[(5R)-3-(4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methylester



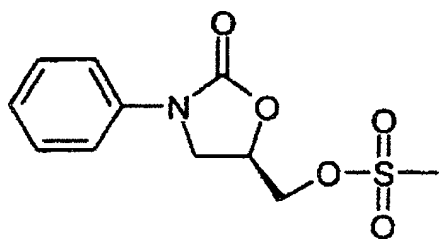
[0148] Methansulfonsäure-[(5R)-3-phenyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methylester (41 g, 152 mmol) wurde in Chloroform/Acetonitril (250/250 ml) gelöst. Nach Zugabe von Silbertrifluoracetat (50 g, 228 mmol) wurde portionsweise Iod (58 g, 228 mmol) zugegeben. Nach Rühren des Ansatzes über Nacht wurde das Silberiodid abfiltriert und das Filtrat mit Lösungen von 5% Natriumthiosulfat (2 \times 500 ml), gesättigtem Natriumhydrogencarbonat (500 ml) und Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die getrocknete Lösung wurde eingedampft, was das gewünschte Produkt in Form eines gelben Feststoffs (32 g) ergab, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

MS (ESP): 397,93 (MH⁺) für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{INO}_5\text{S}$.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 3,25 (s, 3H); 3,80 (dd, 1H); 4,17 (t, 1H); 4,49 (m, 2H); 5,00 (m, 1H); 7,40 (d, 2H); 7,74

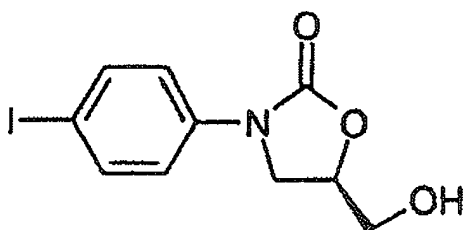
(d, 2H).

Methansulfonsäure-[(5R)-3-phenyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methylester



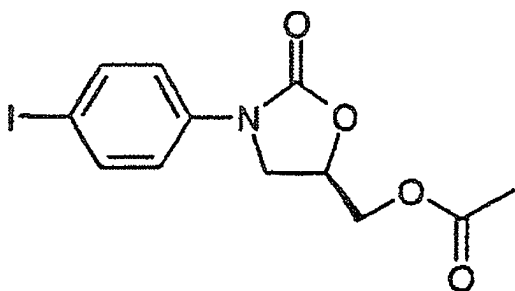
W. A. Gregory et al, J. Med. Chem., 32, 1673–1681 (1989).

[(5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-(4-iodophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on



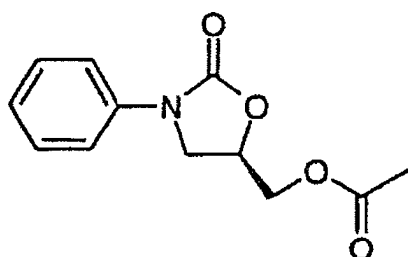
M. B. Gravestock, WO 99/64417

Essigsäure-[(5R)-3-(4-iodophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methylester



W. A. Gregory et al, J. Med. Chem., 33, 2569–2578 (1990) .

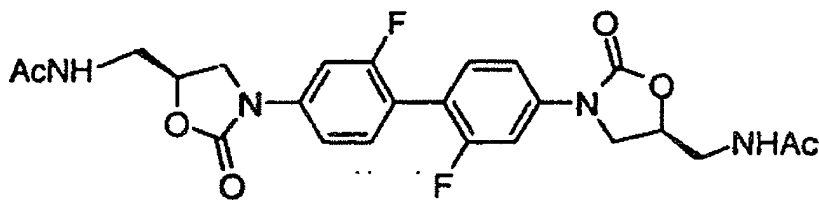
Essigsäure-[(5R)-3-phenyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methylester



W. A. Gregory et al, J. Med. Chem., 32, 1673–1681 (1989).

BEISPIELE

Beispiel 1: (5S,5'S)-N-(3-{4'-[5-(Acetylaminomethyl)-2-oxooxazolidin-3-yl]-2,2'-difluorbiphenyl-4-yl}-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl)acetamid

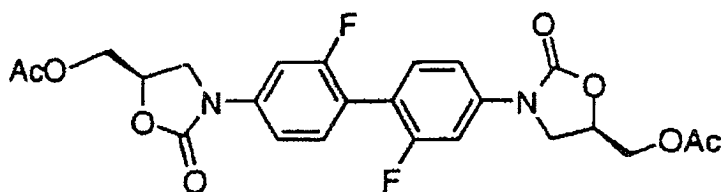


[0149] (5S)-N-[3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl-methyl]acetamid (150 mg, 0,4 mM, siehe Upjohn WO 94-13649) und Tetrabutylammoniumbromid (129 mg, 0,4 mM) wurden in einer Mischung von N,N-Dimethylformamid (0,5 ml) und Triethylamin (210 mg, 2 mM) gerührt und durch Durchblasen von Stickstoff entgast. Nach Zugabe von Palladium(II)-acetat (8 mg, 0,04 mM) wurde das Ganze 18 Stunden auf 70° erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt, mit Essigsäureethylester (50 ml) verdünnt, mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat (2 × 20 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an einer 10 g-Mega-Bond-Elut®-Kieselgelsäule unter Verwendung eines Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 100% Essigsäureethylester in Dichlormethan und dann 0 bis 20% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, was nach Triturieren mit etwas Methanol das gewünschte Produkt (47 mg) ergab.

MS (ESP): 503 (MH⁺) für C₂₄H₂₄F₂N₄O₆.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,84 (s, 6H); 3,43 (t, 4H); 3,79 (dd, 2H); 4,18 (t, 2H); 4,76 (m, 2H); 7,44 (überlappendes m, 4H); 7,59 (m, 2H); 8,22 (t, 2H).

Beispiel 2: Essigsäure-(5R,5'R)-3-[4'-(5-acetoxymethyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-2,2'-difluorbiphenyl-4-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethylester



[0150] In Analogie zu Beispiel 1, aber ausgehend von Essigsäure-(5R)-3-(3-fluor-4-iodphenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethylester (3,79 g, 10 mM) wurde nach Chromatographie die Titelverbindung (0,94 g) erhalten.

MS (ESP): 505 (MH⁺) für C₂₄H₂₂F₂N₂O₈.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,05 (s, 6H); 3,89 (dd, 2H); 4,21 (t, 2H); 4,28 (dd, 2H); 4,35 (dd, 2H); 4,98 (m, 2H); 7,47 (überlappendes m, 4H); 7,60 (m, 2H).

[0151] Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

Essigsäure-(5R)-3-(3-fluorphenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethylester

[0152] (5R)-3-(3-Fluorphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (40 g, 0,189 M, siehe Upjohn, WO 94-13649) wurde durch Rühren in trockenem Dichlormethan (400 ml) unter Stickstoff suspendiert. Nach Zugabe von Triethylamin (21 g, 0,208 M) und 4-Dimethylaminopyridin (0,6 g, 4,9 mM) wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten Essigsäureanhydrid (20,3 g, 0,199 M) zugetropft und noch 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (250 ml) wurde die organische Phase abgetrennt, mit 2%igem Natriumdihydrogenphosphat gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und eingedampft, was das gewünschte Produkt (49,6 g) in Form eines Öls ergab.

MS (ESP): 254 (MH⁺) für C₁₂H₁₂FNO₄.

NMR (CDCl₃) δ: 2,02 (s, 3H); 3,84 (dd, 1H); 4,16 (t, 1H); 4,25 (dd, 1H); 4,32 (dd, 1H); 4,95 (m, 1H); 6,95 (td, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,43 (t, 1H); 7,51 (d, 1H).

Essigsäure-(5R)-3-(3-fluor-4-iodphenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethylester

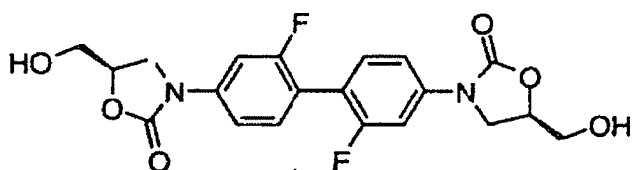
[0153] Essigsäure-(5R)-3-(3-fluorphenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethylester (15,2 g, 60 mM) wurde unter Stick-

stoff in einer Mischung von Chloroform (100 ml) und Acetonitril (100 ml) gelöst und mit Silbertrifluoracetat (16,96 g, 77 mM) versetzt. Nach portionsweiser Zugabe von Iod (18,07 g, 71 mM) über einen Zeitraum von 30 Minuten zu der kräftig gerührten Lösung wurde noch 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Da die Reaktion nicht vollständig war, wurde eine weitere Portion Silbertrifluoracetat (2,64 g, 12 mM) zugegeben und noch 18 Stunden gerührt. Nach Filtration wurde die Mischung zu Natriumthiosulfatlösung (3%ig, 200 ml) und Dichlormethan (200 ml) gegeben, wonach die organische Phase abgetrennt, mit Natriumthiosulfat (200 ml), gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (200 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und eingedampft wurde. Das Rohprodukt wurde in Isohexan (100 ml) suspendiert und mit genug Diethylether zur Auflösung der braunen Verunreinigung unter 1 Stunde Rühren versetzt. Durch Filtration wurde das gewünschte Produkt (24,3 g) in Form eines cremefarbenen Feststoffs erhalten.

MS (ESP): 380 (MH⁺) für C₁₂H₁₁FINO₄.

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,03 (s, 3H); 3,82 (dd, 1H); 4,15 (t, 1H); 4,24 (dd, 1H); 4,30 (dd, 1H); 4,94 (m, 1H); 7,19 (dd, 1H); 7,55 (dd, 1H); 7,84 (t, 1H).

Beispiel 3: (5R,5'R)-4,4'-Bis(5-hydroxymethyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-2,2'-difluorbiphenyl

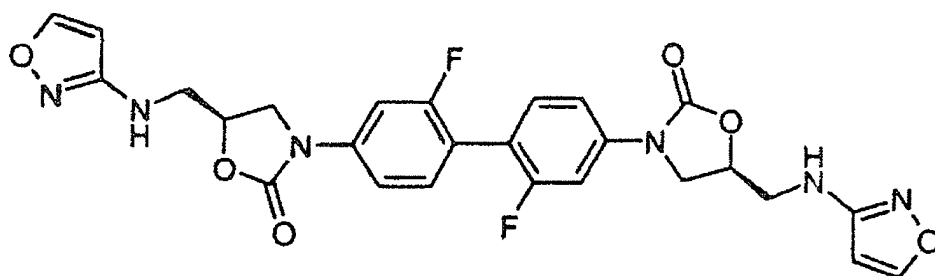


[0154] Essigsäure-(5R,5'R)-3-[4'-(5-acetoxymethyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-2,2'-difluorbiphenyl-4-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl-ester (940 mg, 1,86 mM) wurde in einer Mischung von Methanol (70 ml) und Dichlormethan (60 ml) gerührt, mit Kaliumcarbonat (600 mg, 4,34 mM) versetzt und noch 20 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Neutralisation durch Zugabe der kleinstmöglichen Menge Essigsäure wurde die Mischung mit Wasser (50 ml) verdünnt und das organische Lösungsmittel eingedampft, was eine wässrige Suspension ergab. Der Feststoff wurde filtriert, mit Wasser und etwas Diethylether gewaschen und getrocknet, was das gewünschte Produkt (740 mg) ergab.

MS (ESP): 421 (MH⁺) für C₂₀H₁₈F₂N₂O₆.

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,59 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 3,88 (dd, 2H); 4,13 (t, 2H); 4,73 (m, 2H); 5,21 (t, 2H); 7,47 (s, 4H); 7,61 (dd, 2H).

Beispiel 4: (5S,5'S)-4,4'-Bis(5-isoxazol-3-ylaminomethyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-2,2'-difluorbiphenyl



[0155]

N-(5R,5'R)-(3-{4'-[S-N-(tert.-Butoxycarbonyl)isoxazol-3-ylaminomethyl]-2-oxooxazolidin-3-yl}-2,2'-difluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl)-N-isoxazol-3-yl-carbaminsäure-tert.-butylester (150 mg, 0,2 mM) wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst, mit Trifluoressigsäure (5 ml) behandelt, 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit verdünntem wässrigem Ammoniak behandelt und mit Essigsäureethylester (20 ml) extrahiert, wonach die organische Schicht mit Wasser (10 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an einer 10-g-Mega-Bond-Elut[®]-Kieselgelsäule unter Verwendung eines Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, was das Titelprodukt (39 mg) ergab.

MS (Negative ESP): 597 (M - H⁻) für C₂₆H₂₂F₂N₆O₆ + HCOOH.

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,46 (t, 4H); 3,86 (dd, 2H); 4,21 (t, 2H); 4,91 (m, 2H); 6,01 (d, 2H); 6,55 (t, 2H); 7,44 (überlappendes m, 4H); 7,61 (dd, 2H); 8,39 (d, 2H).

[0156] Die Zwischenprodukte für diese Produkte wurden folgendermaßen hergestellt:

(5R)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on

[0157] Essigsäure-(5R)-3-(3-fluor-4-iodphenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethylester (30 g, 79 mM) wurde in einer Mischung von Methanol (800 ml) und Dichlormethan (240 ml) bei Umgebungstemperatur 25 Minuten mit Kaliumcarbonat (16,4 g, 0,119 mM) behandelt und dann sofort durch Zugabe von Essigsäure (10 ml) und Wasser (500 ml) neutralisiert. Der Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und mit Dichlormethan (1,2 l) gelöst, wonach die Lösung mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat gewaschen und getrocknet wurde (Magnesiumsulfat). Durch Filtrieren und Eindampfen wurde das gewünschte Produkt (23 g) erhalten.

MS (ESP): 338 (MH⁺) für C₁₀H₉FINO₃

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,53 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 3,82 (dd, 1H); 4,07 (t, 1H); 4,70 (m, 1H); 5,20 (t, 1H); 7,21 (dd, 1H); 7,57 (dd, 1H); 7,81 (t, 1H).

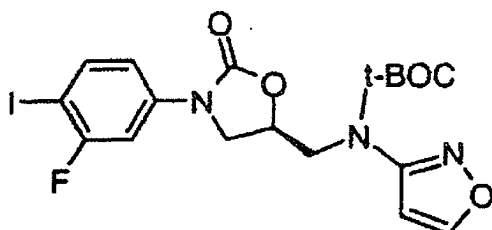
Methansulfonsäure-(5R)-3-(3-fluor-4-iodphenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethylester

[0158] (5R)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-5-(hydroxymethyl)oxazolidin-2-on (6,07 g, 18 mM) in trockenem Dichlormethan (200 ml) wurde unter Stickstoff mit Triethylamin (2,54 g, 25 mM) behandelt, wonach über einen Zeitraum von 30 Minuten bei 0° Methansulfonylchlorid (2,47 g, 22 mM) zugetropft wurde. Nach 2 Stunden Rühren bei 0° wurde die Mischung mit Wasser (200 ml) verdünnt, wonach die organische Schicht abgetrennt, mit Salzsäure (2 N, 100 ml), Natriumhydrogencarbonatlösung (5%ig, 100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen und getrocknet wurde (Magnesiumsulfat). Der nach Eindampfen verbliebene Rückstand wurde in der Mindestmenge Dichlormethan gelöst und mit einem Überschuß an Isohexan versetzt, um das gewünschte Produkt (7,05 g) auszufällen.

MS (ESP): 416 (MH⁺) für C₁₁H₁₁FINO₅S

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,26 (s, 3H); 3,81 (dd, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,46 (dd, 1H); 4,53 (dd, 1H); 5,01 (m, 1H); 7,20 (dd, 1H); 7,57 (dd, 1H); 7,83 (t, 1H).

N-(5R)-[3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]-N-isoxazol-3-yl-carbamidsäure-tert.-butylester

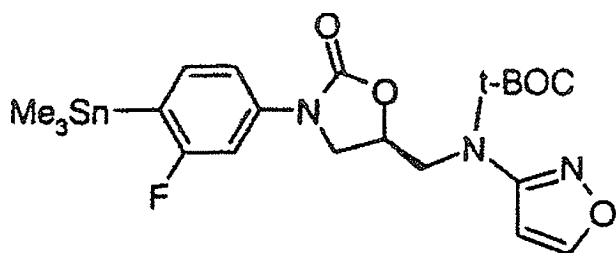


[0159] Zu einer Suspension von Natriumhydrid (60%ig in Öl, 9,04 mM) in trockenem N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde unter Stickstoff bei Umgebungstemperatur N-Isoxazol-3-yl-carbamidsäure-tert.-butylester (1,66 g, 9,04 mM) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) getropft. Nach langsamer Zugabe von Methansulfonsäure-(5R)-3-(3-fluor-4-iodphenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethylester (2,5 g, 6,02 mM) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde die Mischung 2 Stunden auf 75° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat (5%, 300 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft, wonach das Rohprodukt mittels Chromatographie an einer 50-g-Mega-Bond-Elut®-Kieselgelsäule unter Verwendung von Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, was die Titelverbindung (1,73 g) ergab.

MS (ESP): 504 (MH⁺) für C₁₈H₁₉FIN₃O₅

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,47 (s, 9H); 3,84 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,19 (t, 1H); 4,99 (dd, 1H); 4,99 (m, 1H); 6,83 (d, 1H); 7,19 (dd, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,82 (dd, 1H); 8,79 (d, 1H).

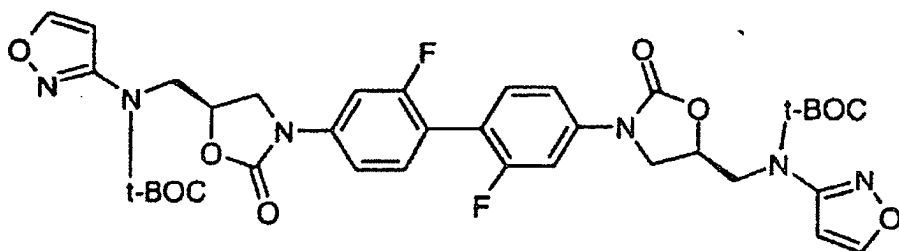
N-(5R)-[3-(3-Fluor-4-trimethylstannanylphenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]-N-isoxazol-3-ylcarbamidsäure-tert.-butylester



[0160] N-(5R)-[3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]-N-isoxazol-3-ylcarbamidsäure-tert.-butylester (1,44 g, 2,86 mM) in wasserfreiem Dioxan (150 ml) wurde durch Durchblasen von Stickstoff entgast und mit einer Lösung von Hexamethyldizinn (leichter molarer Äquivalentüberschuß) in Dioxan (50 ml) gefolgt von Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (0,1 Moläquivalente) versetzt. Die Mischung wurde 20 Stunden auf 110°C erhitzt, abgekühlt, über Celite filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an einer 50-g-Mega-Bond-Elut®-Kieselgelsäule unter Verwendung eines Gradienten von 0% bis 100% Dichlormethan in Isohexan gereinigt. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, was das gewünschte Produkt (1,2 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,33 (s, 9H); 1,50 (s, 9H); 3,86 (dd, 1H); 4,00 (dd, 1H); 4,24 (t, 1H); 4,28 (dd, 1H); 5,02 (m, 1H); 6,87 (d, 1H); 7,10 (dd, 1H); 7,43 (überlappendes m, 2H); 8,82 (d, 1H).

N-(5R,5'R)-(3-{4'-[5-N-(tert.-Butoxycarbonyl)isoxazol-3-ylaminomethyl]-2-oxooxazolidin-3-yl}-2,2'-difluorbiphenyl-4-yl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl)-N-isoxazol-3-yl-carbamidsäure-tert.-butylester

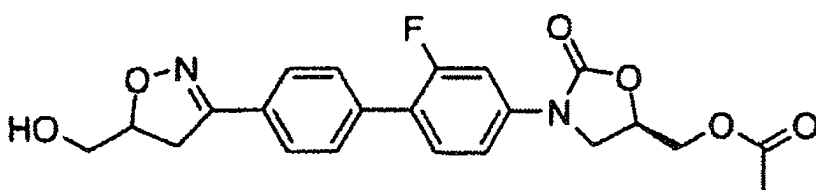


[0161] N-(5R)-[3-(3-Fluor-4-trimethylstannylphenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]-N-isoxazol-3-yl-carbamidsäure-tert.-butylester (540 mg, 1 mM) und Kupfer(I)-iodid (0,2 Moläquivalente) wurden in trockenem N,N-Dimethylformamid (3 ml) suspendiert und durch Durchblasen von Stickstoff entgast. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,05 Moläquivalente) wurde die Mischung unter Stickstoff 18 Stunden auf 70° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde eine Lösung von Kaliumfluorid (10%ig, 10 ml) zugegeben, wonach die Mischung 15 Minuten gerührt wurde. Nach Verdünnen mit Wasser (50 ml) wurde organisches Material mit Essigsäureethylester (40 ml) extrahiert, wonach die organische Schicht mit Wasser (2 x 20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an einer 20-g-Mega-Bond-Elut®-Kieselgelsäule unter Verwendung eines Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 100% Essigsäureethylester in Dichlormethan gereinigt. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, was das Titelprodukt (191 mg) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,50 (s, 18H); 3,91 (dd, 2H); 4,01 (dd, 2H); 4,38 (überlappendes m, 4H); 5,04 (m, 2H); 6,86 (d, 2H); 7,49 (m, 4H); 7,60 (dd, 2H); 8,81 (d, 2H).

Beispiel 5:

Essigsäure-((5R,5'RS)-3-{2-fluor-4'-[5'-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methylester



[0162] Eine Lösung von Essigsäure-[(5R)-3-(3-fluor-4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methylester (500

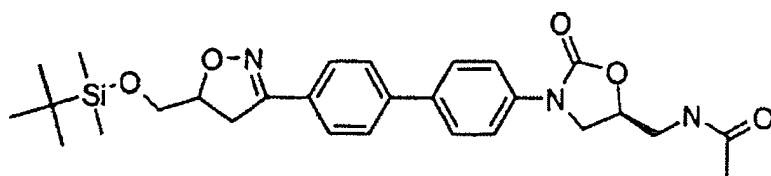
mg, 1,32 mM, siehe Upjohn WO 94-13649) und Dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphinyl)ferrocen]palladium(II)-Dichlormethan-Addukt (32mg, 0,04 mM) in Tetrahydrofuran (6 ml) wurde mit Triethylamin (0,55 ml, 3,96 mM) gefolgt von Pinacolboran (0,57 ml, 3,96 mM) versetzt. Die Mischung wurde unter Stickstoff bei 65°C gerührt. Nach etwa 16 Stunden wurden Wasser (600 µl), Kaliumcarbonat (547 mg, 3,96 mM), Palladium(II)-acetat (15 mg, 0,07 mM), 2-(Di-t-butylphosphinyl)biphenyl (79 mg, 0,26 mM) und [3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (280 mg, 1,09 mM, siehe Pharmacia & Upjohn WO 98-07708) zugegeben, wonach die erhaltene Mischung etwa 36 Stunden bei 65°C gerührt wurde. Dann wurde die Mischung in Wasser gegossen und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Substanzen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit 75% Essigsäureethylester/Hexangemisch gereinigt, was 38 mg des gewünschten Produkts ergab.

MS (APCI): 429 (M + 1) für C₂₂H₂₁FN₂O₆

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,07 (s, 3H); 3,25 (dd, 1H); 3,46 (dd, 1H); 3,53–3,56 (m, 2H); 3,91 (dd, 1H); 4,24 (t, 1H); 4,29–4,37 (m, 2H); 4,76 (m, 1H); 4,99–5,04 (m, 2H); 7,49 (dd, 1H); 7,63–7,67 (m, 4H); 7,78 (d, 2H).

Referenzbeispiel 6:

N-(((5S,5'RS)-3-(4'-{5-(((tert.-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid



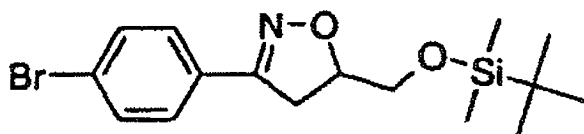
[0163] N-(((5S)-2-Oxo-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (800 mg, 2,01 mM), (5RS)-3-(4-Bromphenyl)-5-(((tert.-butyl(dimethyl)-silyl)oxy)methyl)-4,5-dihydroisoxazol (746 mg, 2,01 mM), Tris(dibenzylidinetriethylammonium)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (83 mg, 0,080 mM) und Tri-2-furylphosphin (37 mg, 0,16 mM) wurden unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von Tetrahydrofuran (10 ml) wurde die Lösung 16 h auf 65°C erhitzt. Nach Zugabe von zusätzlichem Tris(dibenzylidinetriethylammonium)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (42 mg, 0,04 mM) und Tri-2-furylphosphin (18 mg, 0,08 mM) wurde die Lösung noch 25 h bei 65°C gerührt. Dann wurde die Lösung abgekühlt, direkt an Kieselgel adsorbiert und mit unverdünntem Essigsäureethylester chromatographiert, was 870 mg des gewünschten Produkts ergab.

MS (APCI): 524 (M + 1) für C₂₈H₃₇N₃O₅Si

NMR (DMSO-d₆) δ: 0,06 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 1,86 (s, 3H); 3,22 (dd, 1H); 3,45–3,47 (m, 3H); 3,73–3,83 (m, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,78 (m, 2H); 7,61–7,80 (m, 8H); 8,28 (t, 1H).

[0164] Die Zwischenprodukte wurden folgendermaßen hergestellt:

(5RS)-3-(4-Bromphenyl)-5-(((tert.-butyl(dimethyl)-silyl)oxy)methyl)-4,5-dihydroisoxazol



[0165] (5RS)-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]-methanol (6,0 g, 0,023 M, siehe Pharmacia & Upjohn WO 98-07708), Triethylamin (3,9 ml, 0,028 M) und 4-(Dimethylamino)pyridin (0,56 g, 4,58 mM) wurden in Dichlormethan (36 ml) zusammengegeben. Nach Zugabe einer Lösung von tert.-Butyldimethylsilylchlorid (1 M in Dichlormethan, 26 ml, 0,028 M) wurde die erhaltene Mischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die erhaltene Mischung in Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Substanzen wurden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und eingedampft. Die Rohsubstanz wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 50% Essigsäureethylester/Hexangemisch gereinigt, was 8,4 g des gewünschten Produkts ergab.

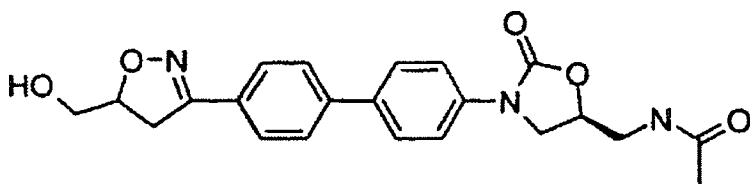
MS (APCI): 371 (M + 1) für C₁₀H₁₀BrNO₂

NMR (DMSO-d₆) δ: 0,04 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 3,18 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,72 (m, 2H); 4,80 (m, 1H); 7,60–7,68 (m, 4H).

5-(((tert.-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)-3-[4-trimethylstannyl]phenyl]-4,5-dihydroisoxazol

[0166] Für die Herstellung dieser Verbindung, siehe Beispiel 8

Beispiel 7: N-(((5S,5'RS)-3-{4'-[5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid



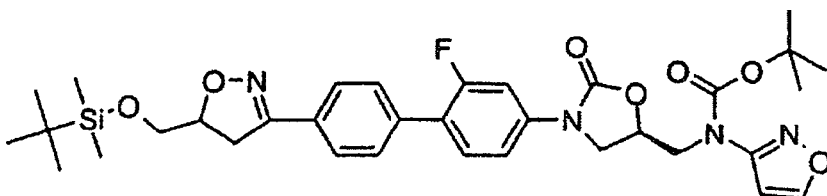
[0167] Eine Lösung von N-(((5S,5'RS)-3-{4'-[5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (790 mg, 1,51 mM) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde mit 1,5 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt. Die Lösung wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (50 ml) fiel das feste Produkt aus. Die Feststoffe wurden aus Aceton umkristallisiert, was das Titelprodukt (153 mg) ergab.

MS (APCI): 410 (M + 1) für C₂₂H₂₃N₃O₅

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,86 (s, 3H); 3,25 (dd, 1H); 3,43–3,49 (m, 3H); 3,53–3,56 (m, 2H); 3,81 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,72–4,80 (m, 2H); 5,02 (t, 1H); 7,63–7,85 (m, 8H); 8,27 (t, 1H).

Referenzbeispiel 8:

N-((5R,5'RS)-3-{4'-[5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-2-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl-N-(isoxazol-3-yl)carbamidsäure-tert.butylester



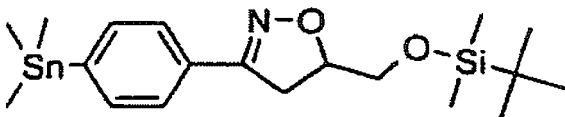
[0168] N-(5R)-[3-(3-Fluor-4-iodophenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]-N-isoxazol-3-yl-carbamidsäure-tert.-butylester (580 mg, 1,15 mM), Tris(dibenzylidinetriphenylphosphin)dipalladium(0) (48 mg, 0,052 mM) und Tri-2-furylphosphin (21 mg, 0,090 mM) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Stickstoff gesetzt. Dann wurde wasserfreies Dioxan (6 ml) zugegeben. Die erhaltene violette Lösung wurde auf 100°C erhitzt. Innerhalb von Minuten wurde die Lösung braun, und es wurde eine Lösung von 5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl-3-[4-trimethylstannyl]phenyl]-4,5-dihydroisoxazol (733 mg, 1,61 mM) in Dioxan (2 ml) zugegeben. Die Lösung wurde 16 Stunden bei 100°C gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt, an Kieselgel adsorbiert und unter Verwendung von 20% Essigsäureethylester/Hexangemisch als Elutionsmittel chromatographiert, was das gewünschte Produkt (636 mg) ergab.

MS (APCI): 567 (M + 1 – 100) für C₃₄H₄₃FN₄O₇Si-C₅H₉O₂ (BOC-Gruppe)

NMR (DMSO-d₆) δ: 0,07 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 1,52 (s, 9H); 3,23 (dd, 1H); 3,49 (dd, 1H); 3,75 (dq, 2H); 3,94 (dd, 1H); 4,03 (dd, 1H); 4,27–4,34 (m, 2H); 4,81 (m, 1H); 5,07 (m, 1H); 6,89 (br s, 1H); 7,48–7,8 (m, 7H); 8,65 (d, 1H).

[0169] Das Zwischenprodukt für diese Verbindung wurde folgendermaßen hergestellt:

(5RS)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol

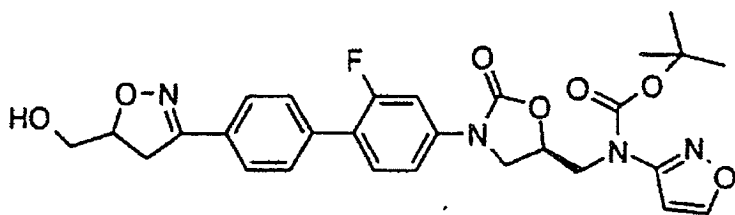


[0170] (5RS)-3-(4-Bromphenyl)-5-({tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl-4,5-dihydroisoxazol (3,0 g, 8,10 mM) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (285 mg, 0,41 mM) wurden unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (30 ml) wurde die Suspension auf 90°C erhitzt. Nach Zugabe von Hexamethyldizinn (3,00 g, 9,16 mM) wurde die erhaltene Lösung 16 Stunden bei 90°C gerührt. Dann wurde die Lösung abgekühlt und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Hexangemisch und dann 5% Essigsäureethylester/Hexangemisch als Elutionsmittel gereinigt, was das gewünschte Produkt (3,4 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,04 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,24 (s, 9H); 0,83 (s, 9H); 3,18 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,72 (m, 2H); 4,78 (m, 1H); 7,54–7,62 (m, 4H).

Referenzbeispiel 9:

N-((5R,5'RS)-3-{2-Fluor-4'-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl-N-(isoxazol-3-yl)carbamidsäure-tert.-butylester



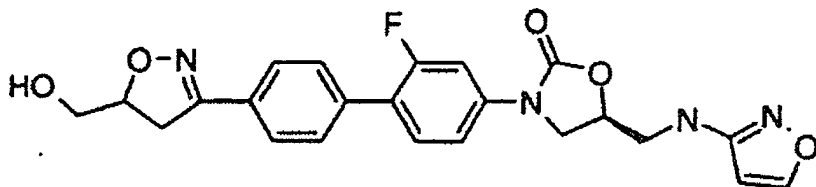
[0171] Eine Lösung von N-((5R,5'RS)-3-{4'-[5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}-2-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl-N-(isoxazol-3-yl)carbamidsäure-tert.-butylester (620 mg, 0,93 mM) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde mit einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (1,00 ml, 1,00 mM) versetzt. Die Lösung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (ungefähr 50 ml) wurde die Mischung mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 75% Essigsäureethylester/Hexangemisch gereinigt, was das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffs (477 mg) ergab.

MS (APCI): 553 (M + 1) für $C_{28}H_{29}FN_4O_7$

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,52 (s, 9H); 4,99 (dd, 1H); 3,46 (dd, 1H); 3,54–3,57 (m, 2H); 3,94 (dd, 1H); 4,03 (dd, 1H); 4,27–4,34 (m, 2H); 4,76 (m, 1H); 5,01–5,08 (m, 2H); 6,90 (br s, 1H); 7,48–7,79 (m, 7H); 8,85 (d, 1H).

Beispiel 10:

(5S,5'RS)-3-{2-Fluor-4'-[5-hydroxymethyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-[(isoxazol-3-ylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on

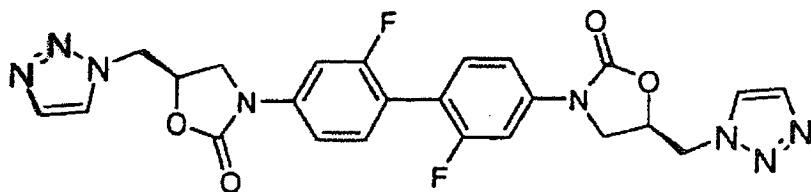


[0172] Eine Lösung von N-((5R,5'RS)-3-{2-Fluor-4'-[5-hydroxymethyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl-N-(isoxazol-3-yl)carbamidsäure-tert.-butylester (474 mg, 0,86 mM) in Dichlormethan (10 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (5 ml) versetzt, wonach die Lösung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 75% Essigsäureethylester/Hexangemisch bis 100% Essigsäureethylester gereinigt, was das gewünschte Produkt (227 mg) ergab.

MS (APCI): 453 (M + 1) für $C_{23}H_{21}FN_4O_5$

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,25 (dd, 1H); 3,43–3,55 (m, 5H); 3,89 (dd, 1H); 4,24 (t, 1H); 4,76 (m, 1H); 4,92–5,02 (m, 2H); 6,03 (d, 1H); 6,59 (t, 1H); 7,46–7,78 (m, 7H); 8,42 (d, 1H).

Beispiel 11: (5R,5'R)-4,4'-Bis(5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-2,2'-difluorbiphenyl



[0173] Eine gerührte Lösung von (5R)-3-(3-Fluor-4-(trimethylstannyloxy)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (425 mg, 1,0 mmol), 2-Brom-5-cyanotriazol (189 mg, 1,0 mmol) und Kupfer(I)-iodid

in Dimethylformamid (5 ml) wurde 20 Minuten mit einem schwachen Stickstoffstrom gespült und dann mit Tetraakis(triphenylphosphin)palladium(0) (58 mg, 0,05 mmol) versetzt. Die gerührte Reaktionsmischung wurde unter Stickstoffatmosphäre 5 Stunden bei 70°C gehalten.

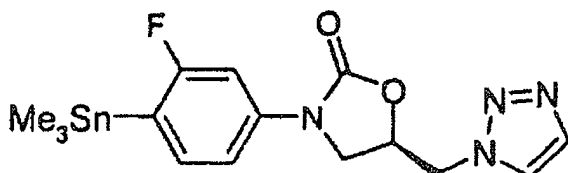
[0174] Dann wurde die gerührte Reaktionsmischung mit wässrigem Kaliumfluorid (10%ig, 20 ml) behandelt und dann noch 30 min gerührt und mit Essigsäureethylester (20 ml) behandelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, was Fraktion A von unreinem Produkt ergab. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (MgSO_4), mit Kieselgel (500 mg) behandelt und unter vermindertem Druck eingedampft, wobei ein freifließender Feststoff zurückblieb. Der Feststoff wurde auf eine Kieselgelsäule gegeben und mit Dichlormethan/Methanol (Gradient von 0%–10% Methanol) eluiert, was eine weitere Fraktion B von unreinem Produkt ergab. Die Fraktionen A und B wurden in DMSO (insgesamt 6 ml) gelöst, vereinigt und mittels Umkehrphasen-HPLC gereinigt, was das gewünschte Produkt (18 mg) ergab.

MS (ESP): 523 (MH⁺) für $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_4$

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 3,95 (dd, 2H); 4,26 (t, 2H); 4,86 (d, 4H); 5,18 (m, 2H); 7,39 (d, 2H); 7,47 (m, 2H); 7,53 (m, 2H); 7,78 (s, 2H); 8,19 (s, 2H).

[0175] Das Zwischenprodukt für diese Verbindung wurde folgendermaßen hergestellt:

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



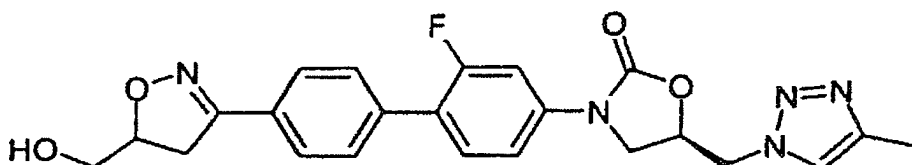
[0176] Eine Mischung von (5R)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (5,39 g, 13,9 mmol) und Hexamethyldizinn (5 g, 15,3 mmol) in Dioxan (50 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre mit Dichlorobis(triphenylphosphin)palladium(II) (487 mg, 0,69 mmol) behandelt und dann unter Stickstoffatmosphäre 90 Minuten bei 90°C gerührt. Nach Zugabe von Kieselgel (5 g) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das verbleibende Pulver wurde auf eine Kieselgelsäule (100 g) aufgegeben und eluiert (Gradient von 1% Methanol in Dichlormethan bis 2,5% Methanol in Dichlormethan), was das gewünschte Produkt (4,545 g) ergab.

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

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

Beispiel 12:

(5R)-3-{2-Fluor-4'-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on



[0177]

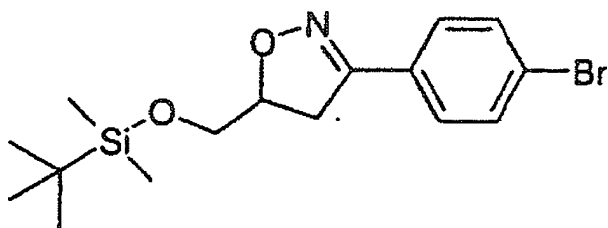
(5R)-3-{4'-[5-({[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-2-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (283 mg, 0,5 mmol) wurde bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (5 ml) gelöst. Nach Zugabe einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (0,5 ml, 0,5 mmol) wurde die Reaktionsmischung 30 Minuten gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde Dichlormethan (50 ml) zugegeben. Dieses wurde mit Wasser (50 ml) gewaschen, abgetrennt, getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und dann im Vakuum auf Kieselgel (2 ml) aufkonzentriert. Dieses wurde dann chromatographiert (10-g-Bond-Elut-Kieselgel; 0 bis 6% Methanol/Dichlormethan), was 150 mg (66%) der gewünschten Verbindung ergab.

MS (ESP+): (M + H)⁺ 452,28 für $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_4$

NMR (DMSP- d_6) δ : 2,25 (s, 3H); 3,25 (dd, 1H); 3,46 (dd, 1H); 3,54 (m, 2H); 3,95 (dd, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,76 (m, 1H); 4,79 (d, 2H); 5,03 (t, 1H); 5,17 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,62 bis 7,66 (m, 3H); 7,77 (d, 2H); 7,90 (s, 1H).

[0178] Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt.

3-(4-Bromphenyl)-5-({tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy)-methyl-4,5-dihydroisoxazol

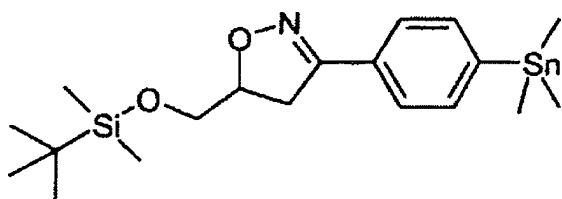


[0179] [3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (4,44 g, 17 mmol) wurde in einer Mischung von Triethylamin (2,9 ml, 19 mmol) und Dichlormethan (100 ml) gelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und dann über einen Zeitraum von 5 Minuten tropfenweise mit einer 1 M Lösung von tert.-Butyldimethylsilylchlorid (19 ml) in Dichlormethan versetzt. Nach Zugabe von 4-Dimethylaminopyridin (0,423 g, 3,4 mmol) wurde die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren gelassen. Nach Zugabe einer zweiten Portion von tert.-Butyldimethylsilylchlorid (19 ml) in Dichlormethan und Triethylamin (2,9 ml, 19 mmol) wurde die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren gelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung im Vakuum aufkonzentriert, wieder in Dichlormethan (200 ml) gelöst und mit Wasser (200 ml) gewaschen. Die Dichlormethanschicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum auf Kieselgel (5 ml) aufkonzentriert. Dies wurde dann einer Säulenchromatographie (50 g Bond-Elut-Kieselgel: 0% bis 50% Essigsäureethylester/Hexangemisch) unterworfen, was 5,405 g (84%) der gewünschten Verbindung in Form von weißen Kristallen ergab.

MS (APCI): $(M + H)^+$ 370 & 372 für $C_{16}H_{24}BrNO_2Si$

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,00 (s, 3H); 0,02 (s, 3H); 0,78 (s, 9H); 3,13 (dd, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,64 (m, 1H); 3,66 (dd, 1H); 4,75 (m, 1H); 7,59 (dd, 4H).

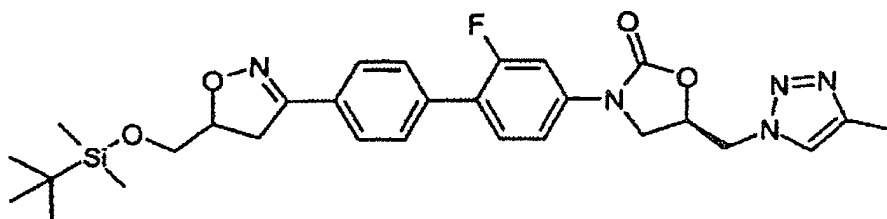
5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol



[0180] 3-(4-Bromphenyl)-5-({tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl-4,5-dihydroisoxazol (5,403 g, 14,6 mmol) wurde in trockenem 1,4-Dioxan (50 ml) gelöst. Die Lösung wurde unter Argonatmosphäre gesetzt. Dann wurde Hexamethyldizinn (5,26 g, 16 mmol) gefolgt von Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-Chlorid (0,512 g, 0,73 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Argonatmosphäre 90 Minuten bei 90°C gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt wieder in Essigsäureethylester (100 ml) gelöst. Nach Zugabe von Kieselgel (5 ml) wurde die Mischung im Vakuum aufkonzentriert. Dies wurde dann einer Säulenchromatographie (50 g Bond-Elut-Kieselgel: 0% bis 50% Essigsäureethylester/Hexangemisch) unterworfen, was 4,893 g (74%) der gewünschten Verbindung in Form eines farblosen Öls ergab.

MS (APCI): $(M + H)^+$ 452,23, 453,24, 454,24, 455,24, 456, 24, 457, 24, 458, 24 & 460, 25 für $C_{13}H_{33}NO_2SiSn$
 NMR (DMSO- d_6) δ : 0,05 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,30 (s, 9H); 0,84 (s, 9H); 3,17 (dd, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,60 bis 3,77 (m, 2H); 4,76 (m, 1H); 7,59 (dd, 4H).

(5R)-3-{4'-[5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-2-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on



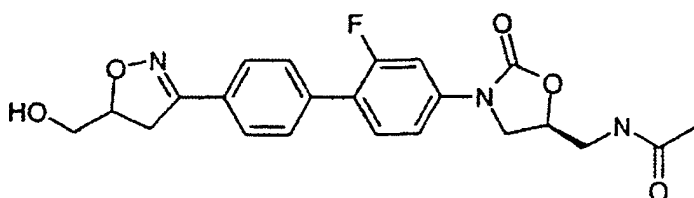
[0181] 5-({[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol (436 mg, 0,96 mmol), (5R)-3-(3-Fluor-4-iodophenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (386 mg, 0,96 mmol) und 2-Trifurylphosphin (22 mg, 0,096 mmol) wurden in trockenem 1,4-Dioxan (10 ml) gelöst, wonach die Reaktionsmischung unter Argonatmosphäre gesetzt wurde. Nach Zugabe von Tris(dibenzylidinetriaceton)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (50 mg, 0,05 mmol) wurde die Reaktionsmischung 16 Stunden bei 90°C gerührt. Nach Zugabe einer zweiten Portion von 5-({[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol (436 mg, 0,96 mmol), 2-Trifurylphosphin (22 mg, 0,096 mmol) und Tris(dibenzylidinetriaceton)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (50 mg, 0,05 mmol) wurde die Reaktionsmischung noch 20 Stunden bei 90°C gerührt. Nach Zugabe von Kieselgel (2 g) wurde die Mischung im Vakuum aufkonzentriert. Dies wurde einer Säulenchromatographie (20 g Bond-Elut-Kieselgel: 30% bis 100% Essigsäureethylester/Hexangemisch) unterworfen, was 283 mg (52%) der gewünschten Verbindung ergab.

MS (ESP+): (M + H)⁺ 566,39 für C₂₉H₃₆FN₅O₄Si

NMR (DMSO-d₆) δ: 0,06 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 2,25 (s, 3H); 3,23 (dd, 1H); 3,48 (dd, 1H); 3,70 bis 3,80 (m, 2H); 3,95 (dd, 1H); 4,30 (t, 1H); 5,05 (m, 3H); 5,16 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,62 bis 7,66 (m, 3H); 7,77 (d, 2H); 7,90 (s, 1H).

Beispiel 13:

N-(((5S)-3-{2-Fluor-4'-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid



[0182]

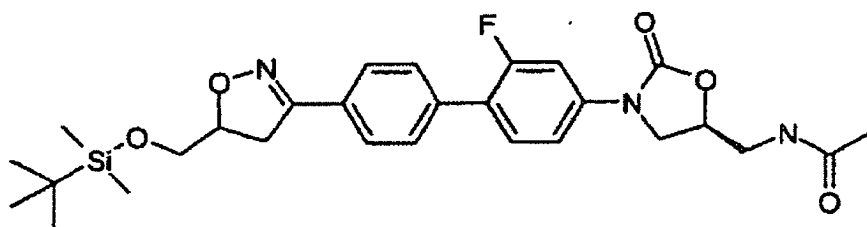
N-(((5S)-3-{4'-[5-({[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-2-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (164 mg, 0,3 mmol) wurde bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (5 ml) gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (1 M; 0,3 ml, 0,3 mmol) wurde die Reaktionsmischung 30 Minuten gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde Dichlormethan (2 ml) zugegeben. Durch Reinigung mittels Chromatographie (10 g Bond-Elut-SiO₂; 0 bis 6% Methanol/Dichlormethan) wurde ein weißer Feststoff erhalten. Dieser wurde mit Wasser (50 ml) gewaschen, was 37,9 mg (29%) der gewünschten Verbindung ergab.

MS (ESP+): (M + H)⁺ 428,24 für C₂₂H₂₂FN₃O₅

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,86 (s, 3H); 3,26 (dd, 1H); 3,46 (m, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,81 (dd, 1H); 4,20 (t, 1H); 4,78 (m, 2H); 5,03 (t, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,62 bis 7,68 (m, 4H); 7,77 (d, 2H); 8,28 (t, 1H).

[0183] Das Zwischenprodukt für diese Verbindung wurde folgendermaßen hergestellt.

N-(((5S)-3-{4'-[5-({[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-2-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid



[0184] 5-({[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol (427 mg, 0,94 mmol), N-(((5S)-3-{3-Fluor-4-iodophenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (355 mg, 0,96 mmol) und 2-Trifurylphosphin (22 mg, 0,094 mmol) wurden in trockenem 1,4-Dioxan (10 ml) gelöst, wonach die Reaktionsmischung unter Argonatmosphäre gesetzt wurde. Nach Zugabe von Tris(dibenzylidinetriaceton)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (49 mg, 0,05 mmol) wurde die Reaktionsmischung 16 Stunden bei 90°C gerührt. Nach Zugabe einer zweiten Portion von 5-({[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol (427 mg, 0,94 mmol), 2-Trifurylphosphin (22 mg, 0,094 mmol) und Tris(dibenzylidinetriaceton)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (49 mg, 0,05 mmol) wurde die Reaktionsmischung noch 20 Stun-

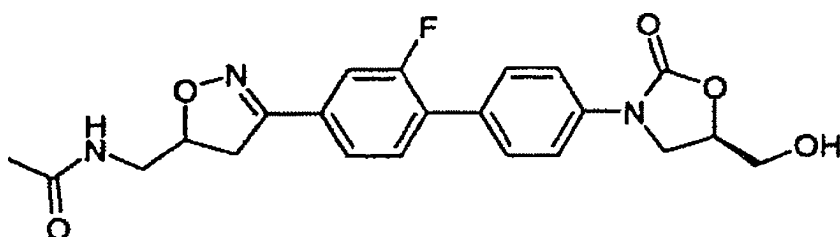
den bei 90°C gerührt. Nach Zugabe von Kieselgel (2 g) wurde die Mischung im Vakuum aufkonzentriert. Durch Reinigung mittels Säulenchromatographie (20 g Bond-Elut-Kieselgel: 30% bis 100% Essigsäureethylester/Hexangemisch) wurden 170 mg (33%) der gewünschten Verbindung erhalten.

MS (ESP+): (M + H)⁺ 542,42 für C₂₈H₃₆FN₅O₅Si

NMR (DMSO-d₆) δ: 0,06 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 1,86 (s, 3H); 3,23 (dd, 1H); 3,46 (m, 2H); 3,49 (dd, 1H); 3,70 bis 3,83 (m, 3H); 4,20 (t, 1H); 4,80 (m, 2H); 7,45 (dd, 1H); 7,62 bis 7,66 (m, 4H); 7,77 (d, 2H); 8,28 (t, 1H).

Beispiel 14:

N-[(3-{2-Fluor-4'-[(5R)-5-(hydroxymethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl]acetamid



[0185] N-({3-[3-Fluor-4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl}acetamid (600 mg, 1,5 mmol), (5S)-5-(Hydroxymethyl)-3-(4-iodophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (319 mg, 1,0 mmol) und 2-Trifurylphosphin (23 mg, 0,1 mmol) wurden in trockenem 1,4-Dioxan (10 ml) gelöst, wonach die Reaktionsmischung unter Argonatmosphäre gesetzt wurde. Nach Zugabe von Tris(dibenzylidinetriethylammonium)chlorid (52 mg, 0,05 mmol) wurde die Reaktionsmischung 16 Stunden bei 90°C gerührt. Nach Zugabe von Kieselgel (0,5 g) wurde die Mischung im Vakuum aufkonzentriert. Durch Reinigung mittels Säulenchromatographie (10 g Bond-Elut-Kieselgel: 0% bis 5% Methanol/Dichlormethan) wurde ein gebrochen weißer Feststoff erhalten. Dieser wurde in Dimethylsulfoxid (0,5 ml) gelöst und mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung eines Gradienten von 20% Acetonitril/Wasser bis 70% Acetonitril/Wasser gereinigt, was 3,7 mg der gewünschten Verbindung ergab.

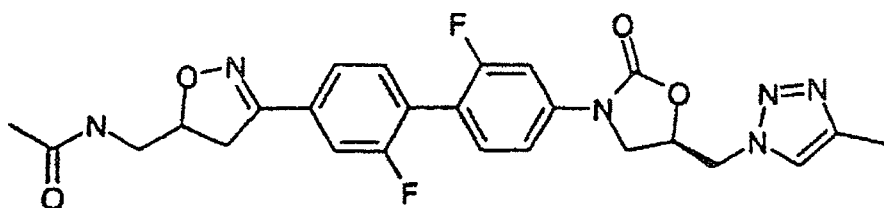
MS (ESP+): (M + H)⁺ 428,31 für C₂₂H₂₂FN₃O₅

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,83 (s, 3H); 3,16 (dd, 1H); 3,28 (t, 2H); 3,49 (dd, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,70 (dd, 1H); 3,89 (q, 1H); 4,14 (t, 1H); 4,73 (m, 1H); 4,79 (m, 1H); 5,23 (br s, 1H); 7,53 bis 7,59 (m, 2H); 7,61 bis 7,67 (m, 3H); 7,70 bis 7,73 (d, 2H); 8,15 (t, 1H).

[0186] Die folgenden Beispiele wurden in Analogie zu obigem Beispiel 14 hergestellt:

Beispiel 15:

N-[(3-{2,2'-Difluor-4'-[(5R)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl]acetamid



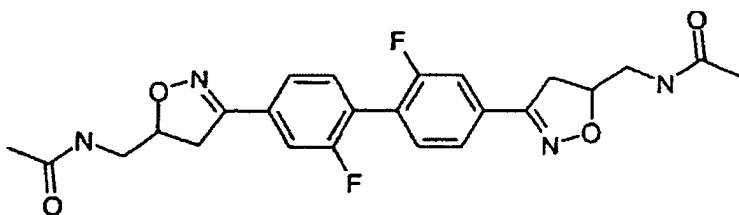
Ausbeute = 51 mg

MS (APCI): (M + H)⁺ 511,2 für C₂₅H₂₄F₂N₆O₄

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,83 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 3,17 (dd, 1H); 3,29 (t, 2H); 3,50 (dd, 1H); 3,94 (q, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,77 (d, 2H); 4,79 (m, 1H); 5,14 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,50 bis 7,62 (m, 5H); 7,89 (s, 1H); 8,15 (t, 1H).

Beispiel 16:

N-[(3-{2,2'-Difluor-4'-((5R,S)-5-acetamidomethyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl]acetamid



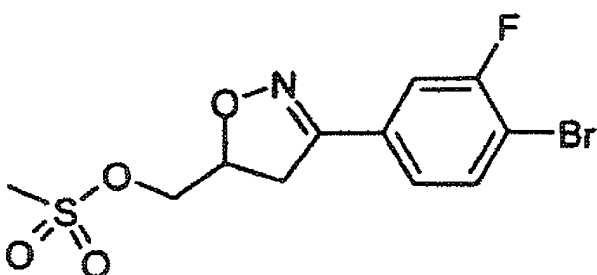
Ausbeute = 10 mg

MS (APCI): (M + H)⁺ 471,2 für C₂₄H₂₄F₂N₄O₄

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,83 (s, 6H); 3,17 (dd, 2H); 3,29 (t, 4H); 3,50 (dd, 2H); 4,80 (m, 2H); 7,55 bis 7,65 (m, 6H); 8,16 (t, 2H).

[0187] Die Zwischenprodukte für diese Verbindungen wurden folgendermaßen hergestellt.

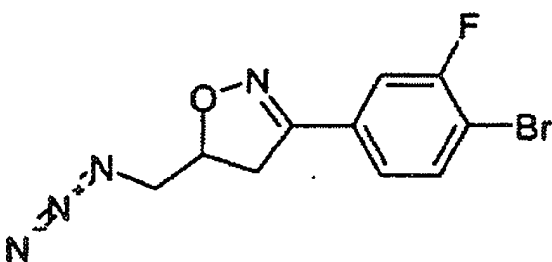
Methansulfonsäure-[3-(4-brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]ester



[0188] [3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (7,668 g, 28 mmol) wurde in einer Mischung von Triethylamin (4,68 ml, 35 mmol) und Dichlormethan (100 ml) gelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und dann mit Methansulfonylchlorid (2,38 ml, 31 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 20 Minuten bei 0°C gerührt und dann auf Raumtemperatur kommen gelassen. Nach Zugabe von Wasser (100 ml) wurde die organische Schicht abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann im Vakuum aufkonzentriert, was 9,85 g der gewünschten Verbindung ergab.

MS (APCI): (M + H)⁺ 352,08 & 354,08 für C₁₁H₁₁BrFNO₄S

5-(Azidomethyl)-3-(4-brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydro-isoxazol



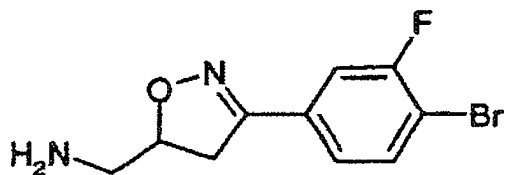
[0189] Methansulfonsäure-[3-(4-brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]ester (9,85 g, 28 mmol) wurde in trockenem DMF (100 ml) gelöst. Nach Zugabe von Natriumazid (2,73 g, 42 mmol) wurde die Reaktionsmischung 5 Stunden bei 80°C gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung im Vakuum aufkonzentriert und mit Xylol (20 ml) azeotropiert. Das Rohprodukt wurde in Essigsäureethylester (100 ml) gelöst und mit Wasser (100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann im Vakuum aufkonzentriert, was 8,046 g der gewünschten Verbindung ergab.

MS (APCI): (M + H)⁺ 299,0 & 301,0 für C₁₀H₈BrFN₄O

NMR (CDCl₃): δ: 3,09 bis 3,14 (dd, 1H); 3,31 bis 3,41 (m, 2H); 3,49 bis 3,52 (dd, 1H); 4,88 (m, 1H); 7,26 (dd, 1H); 7,38 (dd, 1H); 7,53 (dd, 1H)

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,23 (dd, 1H); 3,49 bis 3,46 (m, 3H); 4,98 (m, 1H); 7,49 (dd, 1H); 7,67 (dd, 1H); 7,83 (dd, 1H).

[3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-1]methylamin

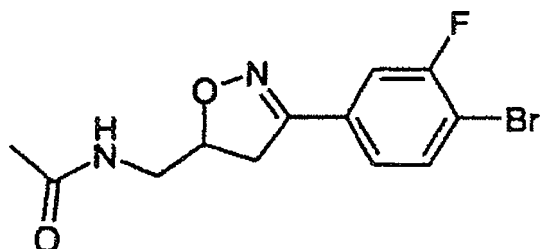


[0190] 5-(Azidomethyl)-3-(4-brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol (8,046 g, 26,9 mmol) wurde in einer Mischung von Acetonitril (40 ml) und Wasser (4 ml) gelöst. Nach Zugabe von Triphenylphosphin (8,48 g, 32,3 mmol) wurde die Reaktionsmischung 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung auf eine Kieselgel-Chromatographiesäule (400 ml) gegossen. Das Produkt wurde mit 10% bis 20% Wasser/Acetonitril eluiert und dann gefriergetrocknet, was 2,67 g der gewünschten Verbindung ergab.

MS (APCI): $(M + H)^+$ 273,0 & 275,0 für $C_{10}H_{10}BrFN_2O$

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,73 (m, 2H); 3,26 (dd, 1H); 3,41 (dd, 1H); 3,25 bis 3,50 (br s, 2H); 4,72 (m, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,78 (t, 1H).

N-[[3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]acetamid

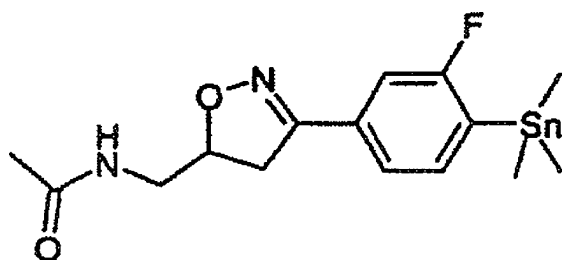


[0191] [3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methylamin (1,583 g, 5,8 mmol) wurde in einer Mischung von Pyridin (4,7 ml, 58 mmol) und Dichlormethan (50 ml) gelöst. Nach Zugabe von Essigsäureanhydrid (2,74 ml, 29 mmol) wurde die Reaktionsmischung unter Stickstoffatmosphäre 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (100 ml) wurde die organische Schicht abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann im Vakuum auf Kieselgel (1 g) aufkonzentriert. Dies wurde einer Säulenchromatographie (Bond-Elut-Kieselgel; 40% bis 100% Essigsäureethylester/Hexangemisch) unterworfen, was 1,303 g der gewünschten Verbindung ergab.

MS (APCI): $(M + H)^+$ 315,0 & 317,0 für $C_{12}H_{12}BrFN_2O_2$

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,83 (s, 3H); 3,14 (dd, 1H); 3,28 (t, 2H); 3,47 (dd, 1H); 4,79 (m, 1H); 7,46 (dd, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,83 (t, 1H); 8,16 (t, 1H).

N-([3-(3-Fluor-4-(trimethylstannyl)phenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl)acetamid



[0192] N-[[3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]acetamid (1,303 g, 4,13 mmol) wurde in trockenem 1,4-Dioxan (20 ml) gelöst. Die Lösung wurde unter Argonatmosphäre gesetzt. Dann wurde Hexamethyldizinn (1,49 g, 4,55 mmol) gefolgt von Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (0,216 g, 0,31 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Argonatmosphäre 4 Stunden bei 90°C gerührt. Das nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum verbliebene Rohprodukt wurde wieder in Essigsäureethylester (100 ml) gelöst. Nach Zugabe von Kieselgel (5 ml) wurde die Mischung im Vakuum aufkonzentriert. Dies wurde dann einer Säulenchromatographie (20 g Bond-Elut-Kieselgel: 0% bis 100% Essigsäureethylester/Hexangemisch) unterworfen, was 1,201 g (73%) der gewünschten Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.

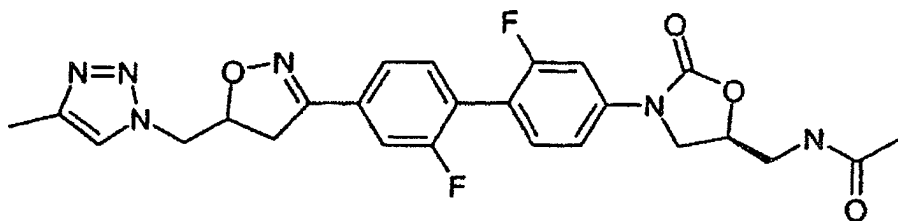
MS (APCI): $(M + H)^+$ 397,21, 398,21, 399,21, 400,21, 401,15, 402,15 & 403,15 für $C_{15}H_{21}FN_2O_2Sn$

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,36 (s, 9H); 1,83 (s, 3H); 3,13 (dd, 1H); 3,28 (t, 2H); 3,45 (dd, 1H); 4,76 (m, 1H); 7,36 (dd,

1H); 7,77 (br d, 1H); 7,53 (dd, 1H); 8,15 (t, 1H).

Beispiel 17:

N-[[[(5S)-(2,2'-Difluor-4'-{5-[4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid



[0193] 1-({3-[3-Fluor-4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl}-4-methyl-1H-1,2,3-triazol (427 mg, 1,0 mmol), N-[[[(5S)-3-(3-Fluor-4-iodophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid (254 mg, 0,67 mmol) und 2-Trifurylphosphin (16 mg, 0,067 mmol) wurden in trockenem 1,4-Dioxan (10 ml) gelöst, wonach die Reaktionsmischung unter Argonatmosphäre gesetzt wurde. Nach Zugabe von Tris(dibenzylidinaacetone)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (35 mg, 0,033 mmol) wurde die Reaktionsmischung unter Argonatmosphäre 16 Stunden bei 90°C gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung einer Säulenchromatographie (20 g Bond-Elut-Kieselgel; 0% bis 50% Methanol/Dichlormethan) unterworfen, was 19 mg (5%) der gewünschten Verbindung ergab.

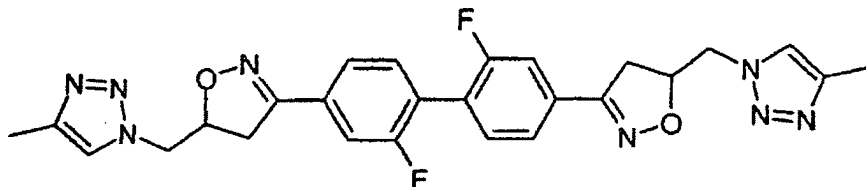
MS (ESP+): (M + H)⁺ 511,30 für C₂₅H₂₄F₂N₆O₄

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,86 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 3,32 (m, 1H); 3,46 (m, 2H); 3,64 (dd, 1H); 3,81 (dd, 1H); 4,20 (t, 1H); 4,60 (m, 2H); 4,79 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,47 bis 7,66 (m, 6H); 7,88 (s, 1H); 8,28 (t, 1H).

[0194] Das folgende Beispiel wurde in Analogie zu Beispiel 17 hergestellt:

Beispiel 18:

1-([3-{2,2'-Difluor-4'-[(5R,S)-5-(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol



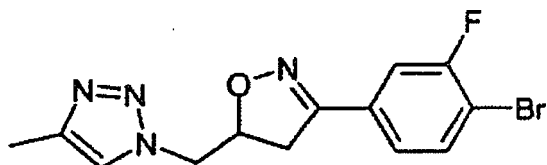
Ausbeute = 49 mg

MS (ESP+): (M + H)⁺ 519,32 für C₂₆H₂₄F₂N₈O₂

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,25 (s, 6H); 3,33 (m, 2H); 3,63 (dd, 2H); 4,61 (m, 4H); 5,19 (m, 2H); 7,62 (m, 6H); 7,88 (s, 2H).

[0195] Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt.

1-[[3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]-4-methyl-1H-1,2,3-triazol

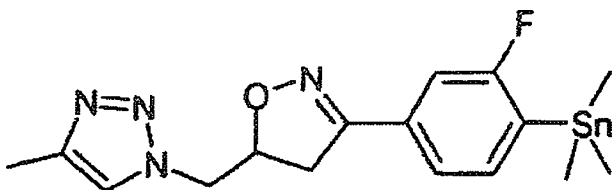


[0196] [3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methylamin (0,856 g, 3,1 mmol) wurde in einer Mischung von Diisopropylethylamin (2,18 ml, 12,5 mmol) und trockenem Methanol (10 ml) gelöst. Nach Zugabe von N'-[2,2-Dichlor-1-methylethyliden]-4-methylbenzolsulfonylhydrazid (1,16 g, 3,1 mmol) wurde die Reaktionsmischung unter Stickstoffatmosphäre 16 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Kieselgel (4 ml) wurde die Mischung im Vakuum aufkonzentriert. Dies wurde dann mittels Säulenchromatographie (20 g Bond-Elut-Kieselgel; 60% bis 100% Essigsäureethylester/Hexangemisch) gereinigt, was 0,834 g (78%) der gewünschten Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.

Ms (APCI): (M + H)⁺ 339,0 & 341,0 für C₁₃H₁₂BrFN₄O

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,22 (s, 3H); 3,27 (dd, 1H); 3,58 (dd, 1H); 4,57 (m, 2H); 5,16 (m, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,82 (t, 1H); 7,86 (s, 1H).

1-({3-[3-Fluor-4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl}-4-methyl-1H-1,2,3-triazol



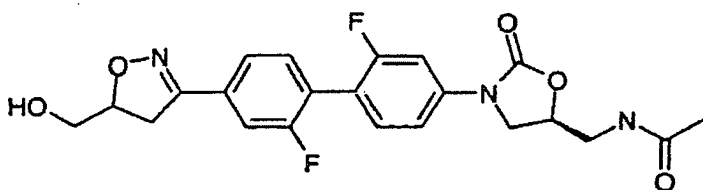
[0197] 1-{{3-[4-Brom-3-fluorphenyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl}-4-methyl-1H-1,2,3-triazol (1,33 g, 3,9 mmol) wurde in trockenem 1,4-Dioxan (20 ml) gelöst. Die Lösung wurde unter Argonatmosphäre gesetzt. Dann wurde Hexamethyldizinn (1,41 g, 4,3 mmol) gefolgt von Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (0,138 g, 0,2 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Argonatmosphäre 3 Stunden bei 90°C gerührt. Das nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum verbliebene Rohprodukt wurde wieder in Essigsäureethylester (100 ml) gelöst. Nach Zugabe von Kieselgel (5 ml) wurde die Mischung im Vakuum aufkonzentriert. Dies wurde mittels Säulenchromatographie (20 g Bond-Elut-Kieselgel: 50% bis 100% Essigsäureethylester/Hexan-gemisch) gereinigt, was 0,855 g (52%) der gewünschten Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.

MS (APCI): (M + H)⁺ 421,34, 422,34, 423,34, 424,34, 425,34 & 426, 44 für C₁₆H₂₁FN₄OSn

NMR (DMSO-d₆) δ: 0,36 (s, 9H); 2,23 (s, 3H); 3,27 (dd, 1H); 3,58 (dd, 1H); 4,58 (m, 2H); 5,14 (m, 1H); 7,34 (q, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,52 (dd, 1H); 7,86 (s, 1H).

Beispiel 19:

N-(((5S)-3-{2,2'-Difluor-4'-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid



[0198]

N-(((5S)-3-{4'-[5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-2,2'-difluor-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (416 mg, 0,74 mmol) wurde bei Raumtemperatur in Dichlormethan (25 ml) gelöst. Nach Zugabe einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (0,82 ml, 0,82 mmol) wurde die Reaktionsmischung 300 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Wasser (50 ml) wurde die Dichlormethanschicht abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann im Vakuum auf Kieselgel (2 ml) aufkonzentriert. Dies wurde mittels Chromatographie (20 g Bond-Elut-Kieselgel; 0 bis 6% Methanol/Dichlormethan) gereinigt, was 125 mg (38%) der gewünschten Verbindung ergab.

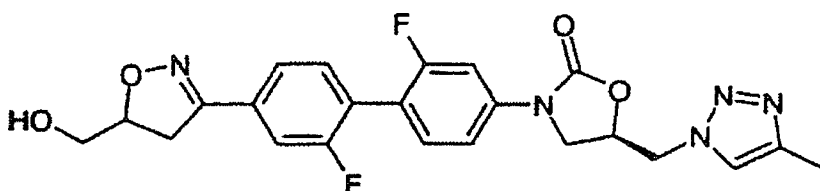
MS (ESP+): (M + H)⁺ 446,27 für C₂₂H₂₁F₂N₃O₅

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,86 (s, 3H); 3,23 (dd, 1H); 3,45 (m, 3H); 3,51 bis 3,59 (m, 2H); 3,81 (q, 1H); 4,20 (t, 1H); 4,76 bis 4,81 (m, 2H); 5,04 (t, 1H); 7,47 (dd, 1H); 7,53 bis 7,58 (dd, 2H); 7,59 bis 7,66 (m, 3H); 8,28 (t, 1H).

[0199] Die folgenden Beispiele wurden in Analogie zu obigem Beispiel 19 hergestellt.

Beispiel 20:

(5R)-3-{2,2'-Difluor-4'-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on



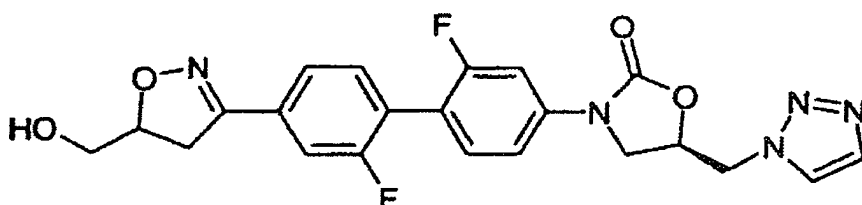
Ausbeute = 29 mg (7%)

MS (ESP+): $(M + H)^+$ 470,31 für $C_{23}H_{21}F_2N_5O_4$

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,25 (s, 3H); 3,25 (dd, 1H); 3,45 (dd, 1H); 3,51 bis 3,59 (m, 2H); 3,95 (q, 1H); 4,31 (t, 1H); 4,76 bis 4,82 (m, 3H); 5,04 (t, 1H); 5,16 (m, 1H); 7,44 (dd, 1H); 7,52 bis 7,64 (m, 5H); 7,91 (s, 1H).

Beispiel 21:

(5R)-3-{2,2'-Difluor-4'-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



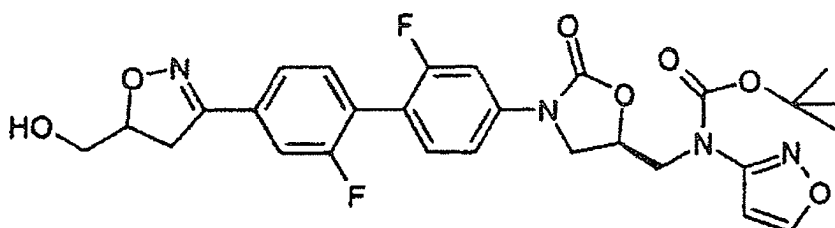
Ausbeute = 137 mg (48%)

MS (ESP+): $(M + H)^+$ 456,28 für $C_{22}H_{19}F_2N_5O_4$

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,25 (dd, 1H); 3,46 (dd, 1H); 3,51 bis 3,59 (m, 2H); 3,98 (q, 1H); 4,32 (t, 1H); 4,79 (m, 1H); 4,88 (d, 2H); 5,04 (t, 1H); 5,20 (m, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,52 bis 7,64 (m, 5H); 7,80 (d, 1H); 8,21 (d, 1H).

Beispiel 22 :

N-((5R)-3-{2,2'-Difluor-4'-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl-N-(isoxazol-3-yl)carbamidsäure-tert.-butylester

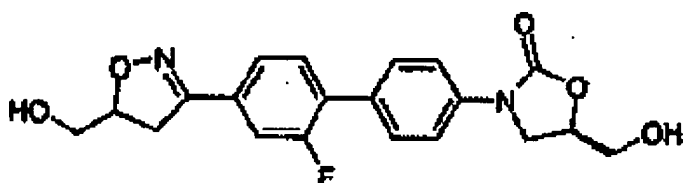


Ausbeute = 186 mg (67%)

MS (ESP+): $(M + H)^+$ 571,27 für $C_{28}H_{28}F_2N_4O_7$

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,52 (s, 9H); 3,25 (dd, 1H); 3,47 (dd, 1H); 3,51 bis 3,60 (m, 2H); 3,94 (q, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,34 (d, 1H); 4,79 (m, 1H); 5,05 (t, 1H); 5,07 (m, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,55 bis 7,58 (m, 2H); 7,59 bis 7,66 (m, 3H); 8,85 (d, 1H).

Beispiel 23: (5R)-3-{2'-Fluor-4'-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



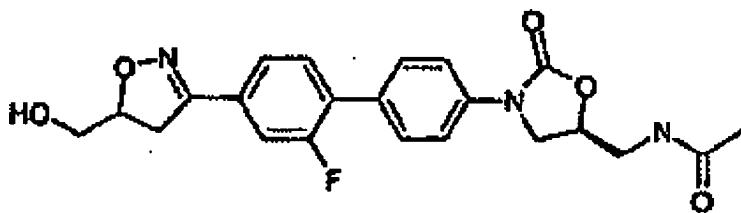
Ausbeute = 76 mg (23%)

MS (ESP+): $(M + H)^+$ 387,24 für $C_{20}H_{19}FN_2O_5$

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,25 (dd, 1H); 3,46 (dd, 1H); 3,51 bis 3,57 (m, 2H); 3,59 bis 3,63 (m, 1H); 3,70 bis 3,74 (m, 1H); 3,91 (q, 1H); 4,17 (t, 1H); 4,72 bis 4,82 (m, 2H); 5,04 (t, 1H); 5,25 (t, 1H); 7,57 bis 7,61 (m, 2H); 7,64 bis 7,67 (m, 3H); 7,71 bis 7,75 (m, 2H).

Beispiel 24:

N-[[[(5S)-3-{2'-Fluor-4'-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid

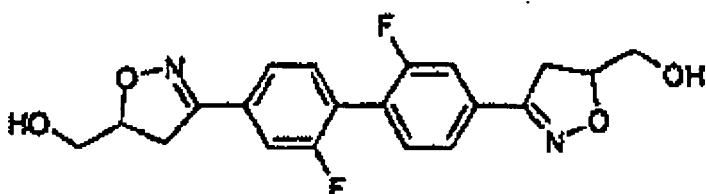


Ausbeute = 149 mg (61%)

MS (ESP+): (M + H)⁺ 428,31 für C₂₂H₂₂FN₃O₅

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,85 (s, 3H); 3,24 (dd, 1H); 3,42 bis 3,48 (m, 3H); 3,50 bis 3,58 (m, 2H); 3,81 (q, 1H); 4,19 (t, 1H); 4,75 bis 4,88 (m, 2H); 5,03 (t, 1H); 7,56 bis 7,60 (m, 2H); 7,63 bis 7,67 (m, 3H); 7,68 bis 7,70 (m, 2H); 8,27 (t, 1H).

Beispiel 25: {3-[2,2'-Difluor-4'-[5-hydroxymethyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methanol



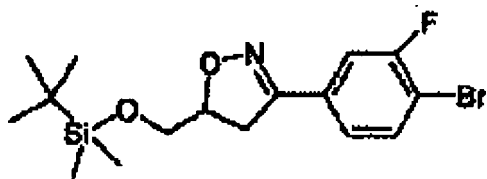
Ausbeute = 45 mg (60%)

MS (ESP+): (M + H)⁺ 389,25 für C₂₀H₁₈F₂N₂O₄

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,26 (dd, 2H); 3,47 (dd, 2H); 3,51 bis 3,59 (m, 4H); 4,79 (m, 2H); 5,04 (t, 2H); 7,59 bis 7,67 (m, 6H).

[0200] Die Zwischenprodukte für die Beispiele 19 bis 25 wurden folgendermaßen hergestellt.

[3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-5-({tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-4,5-dihydroisoxazol

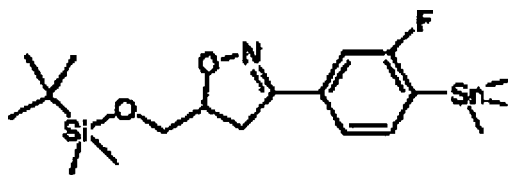


[0201] [3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (7,518 g, 27,4 mmol) wurde in einer Mischung von Triethylamin (4,59 ml, 33,0 mmol) und Dichlormethan (100 ml) gelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und dann über einen Zeitraum von 30 Minuten tropfenweise mit einer 1 M Lösung von tert.-Butyldimethylsilylchlorid (30,2 ml) in Dichlormethan versetzt. Nach Zugabe von 4-Dimethylaminopyridin (0,67 g, 5,48 mmol) wurde die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren gelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (200 ml) gewaschen. Die Dichlormethanschicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum aufkonzentriert, was 9,263 g (87%) der gewünschten Verbindung in Form eines farblosen Öls ergab.

MS (ESP+): (M + H)⁺ 388 & 390 für C₁₆H₂₃BrFNO₂Si

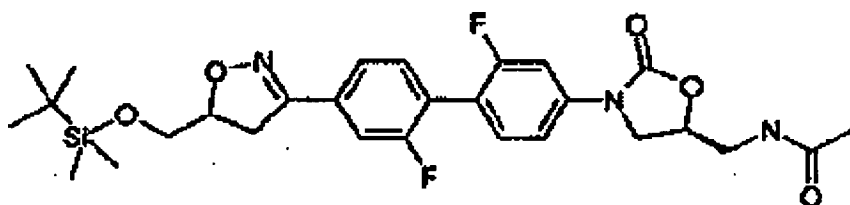
NMR (DMSO-d₆) δ: 0,04 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,82 (s, 9H); 3,19 (dd, 1H); 3,44 (dd, 1H); 3,68 bis 3,78 (m, 2H); 4,82 (m, 1H); 7,47 (dd, 1H); 7,47 (dd, 1H); 7,47 (t, 1H).

5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-[3-fluor-4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol



[0202] 3-(4-Brom-3-fluorphenyl)-5-({tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-4,5-dihydroisoxazol (5,403 g, 14,6 mmol) wurde in trockenem 1,4-Dioxan (50 ml) gelöst. Die Lösung wurde unter Argonatmosphäre gesetzt. Dann wurde Hexamethyldizinn (5,26 g, 16 mmol) gefolgt von Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-Chlorid (0,512 g, 0,73 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Argonatmosphäre 90 Minuten bei 90°C gerührt. Das nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum verbliebene Rohprodukt wurde wieder in Essigsäureethylester (100 ml) gelöst. Nach Zugabe von Kieselgel (5 ml) wurde die Mischung im Vakuum aufkonzentriert. Dies wurde dann einer Säulenchromatographie (50 g Bond-Elut-Kieselgel: 0% bis 50% Essigsäureethylester/Hexangemisch) unterworfen, was 4,893 g (74%) der gewünschten Verbindung in Form eines farblosen Öls ergab. MS (APCI): (M + H)⁺ 471, 472, 473, 474 & 475 für C₁₃H₃₂FNO₂SiSn NMR (DMSO-d₆) δ: 0,05 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,35 (t, 9H); 0,83 (s, 9H); 3,17 (dd, 1H); 3,42 (dd, 1H); 3,68 bis 3,77 (m, 2H); 4,79 (m, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,47 bis 7,53 (m, 2H).

N-[[{(5S)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}acetamid
]-2,2'-difluor-1,1'-biphenyl-4-yl



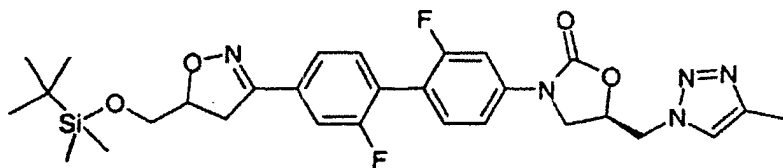
[0203] N-[[{(5S)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}acetamid (378 mg, 1,0 mmol) und Kupfer(I)iodid (39 mg, 0,2 mmol) wurden in trockenem 1-Methyl-2-pyrrolidinon (2 ml) gelöst, wonach die Reaktionsmischung unter Argonatmosphäre gesetzt wurde. Dann wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (58 mg, 0,05 mmol) gefolgt von einer Lösung von 5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-[3-fluor-4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol (525 mg, 1,1 mmol) in 1-Methyl-2-pyrrolidinon (2 ml) zugegeben, wonach die Reaktionsmischung 16 Stunden bei 90°C gerührt wurde. Nach Zugabe von Wasser (20 ml) und Essigsäureethylester (20 ml) wurden die unlöslichen Substanzen abfiltriert. Die Essigsäureethylesterschicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann im Vakuum auf Kieselgel (2 g) aufkonzentriert. Dies wurde mittels Säulenchromatographie (20 g Bond-Elut-Kieselgel: 25% bis 100% Essigsäureethylester/Hexangemisch) gereinigt, was 416 mg (74%) der gewünschten Verbindung ergab.

MS (ESP+): (M + H)⁺ 560,38 für C₂₈H₃₅F₂N₃O₅Si

NMR (DMSO-d₆) δ: 0,06 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 1,86 (s, 3H); 3,23 (dd, 1H); 3,42 bis 3,51 (m, 3H); 3,72 (dd, 1H); 3,78 (dd, 1H); 3,82 (q, 1H); 4,20 (t, 1H); 4,79 (m, 1H); 4,84 (m, 1H); 7,47 (dd, 1H); 7,52 bis 7,68 (m, 5H); 8,28 (t, 1H).

[0204] Die folgenden Zwischenproduktbeispiele wurden in Analogie zu dem obigen Zwischenproduktbeispiel hergestellt.

(5R)-3-{4'-[5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-2,2'-difluor-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-[4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl]methyl]-1,3-oxazolidin-2-on



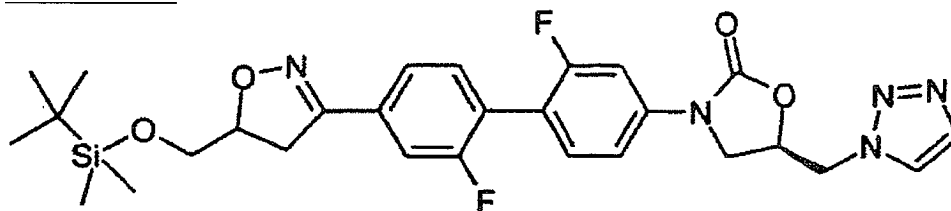
Ausbeute = 512 mg (88%)

MS (ESP+): (M + H)⁺ 584,42 für C₂₉H₃₅F₂N₅O₄Si

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,06 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 2,71 (s, 3H); 3,23 (dd, 1H); 3,48 (dd, 1H); 3,72 (dd, 1H); 3,78 (dd, 1H); 3,95 (q, 1H); 4,31 (t, 1H); 4,79 (d, 2H); 4,84 (m, 1H); 5,16 (m, 1H); 7,44 (dd, 1H); 7,51 bis 7,68 (m, 5H), 7,91 (s, 1H).

[0205] Die folgenden Zwischenproduktbeispiele wurden in Analogie zu dem obigen Beispiel, aber unter Verwendung von 0,4 mmol Kupfer(I)-iodid und 0,1 mmol Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) hergestellt.

(5R)-3-{4'-[5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-2,2'-difluor-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

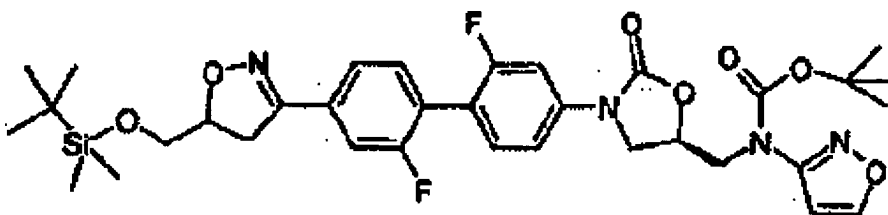


Ausbeute = 355 mg (62%)

MS (ESP+): (M + H)⁺ 570,40 für C₂₈H₃₃F₂N₅O₄Si

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,06 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 3,23 (dd, 1H); 3,48 (dd, 1H); 3,72 (d, 1H); 3,78 (dd, 1H); 3,99 (q, 1H); 4,32 (t, 1H); 4,85 (m, 1H); 4,88 (d, 2H); 5,20 (m, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,51 bis 7,68 (m, 5H); 7,80 (d, 1H); 8,21 (d, 1H).

N-((5R)-3-{4'-[5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-2,2'-difluor-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl-N-(isoxazol-3-yl)carbamidsäure-tert.-butylester

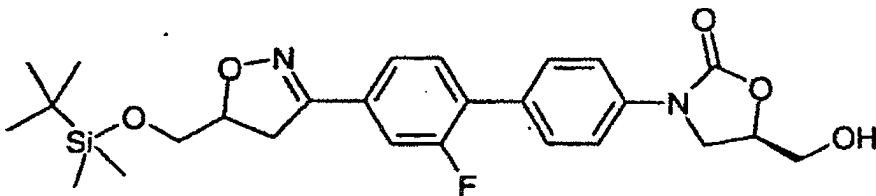


Ausbeute = 333 mg (49%)

MS (ESP+): (M + H)⁺ 685,46 für C₃₄H₄₂F₂N₄O₇Si

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,06 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 1,52 (s, 9H); 3,24 (dd, 1H); 3,48 (dd, 1H); 3,72 (dd, 1H); 3,79 (dd, 1H); 3,95 (dd, 1H); 4,01 bis 4,07 (m, 2H); 4,30 (t, 1H); 4,84 (m, 1H); 5,07 (m, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,50 bis 7,66 (m, 6H); 8,85 (d, 1H).

(5R)-3-{4'-[5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-2'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

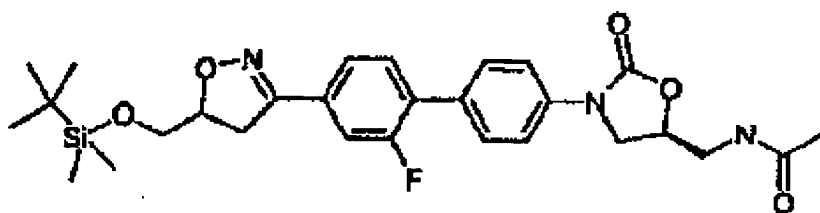


Ausbeute = 422 mg (84%)

MS (ESP+): (M + H)⁺ 501,36 für C₂₆H₃₃FN₂O₅Si

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,06 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 3,23 (dd, 1H); 3,48 (dd, 1H); 3,60 (dd, 1H); 3,71 (dd, 2H); 3,78 (dd, 1H); 3,91 (q, 1H); 4,16 (t, 1H); 4,76 (m, 1H); 4,83 (m, 1H); 5,26 (br s, 1H); 7,56 bis 7,70 (m, 5H); 7,73 (d, 2H).

N-(((5S)-3-{4'-[5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}-2'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid

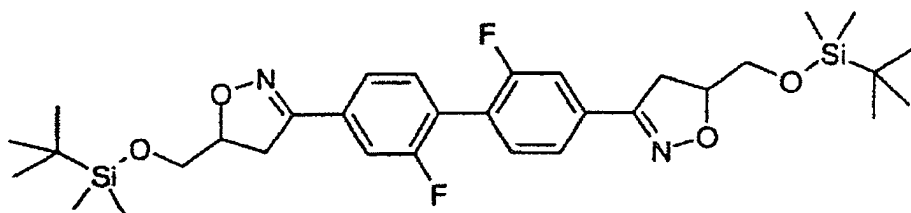


Ausbeute = 310 mg (57%)

MS (ESP+): $(M + H)^+$ 501,36 für $C_{28}H_{36}FN_3O_5Si$

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,06 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 1,86 (s, 3H); 3,23 (dd, 1H); 3,45 bis 3,51 (m, 3H); 3,71 (dd, 1H); 3,78 (dd, 1H); 3,82 (q, 1H); 4,20 (t, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,83 (m, 1H); 7,56 bis 7,71 (m, 7H); 8,28 (t, 1H).

3-{4'-[5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}-2,2'-difluor-1,1'-biphenyl-4-yl]-5-[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl-4,5-dihydroisoxazol

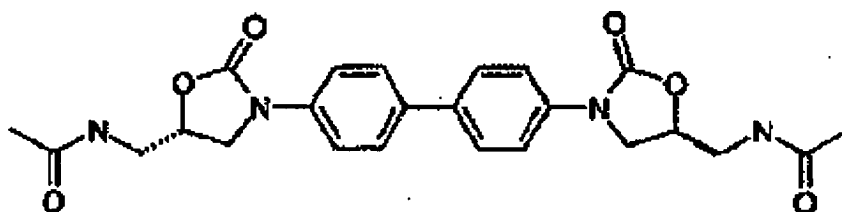


Ausbeute = 128 mg

MS (ESP+): $(M + H)^+$ 617,48 für $C_{32}H_{46}F_2N_4O_4Si_2$

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,06 (s, 6H); 0,08 (s, 6H); 0,85 (s, 18H); 3,24 (dd, 2H); 3,9 (dd, 2H); 3,72 (dd, 2H); 3,79 (dd, 2H); 4,84 (m, 2H); 7,59 bis 7,67 (m, 6H).

Beispiel 26: (5S,5'S)-N-(3-{4'-[5-(Acetylaminomethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-biphenyl-4-yl}-2-oxooxazolidin-5-yl)methylacetamid

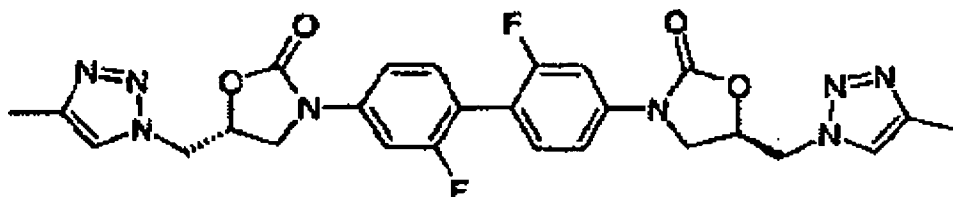


[0206] N-(((5S)-2-Oxo-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (0,36 g, 1 mM), N-(((5S)-3-(4-Iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (0,40 g, 1,2 mM), Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,037 g, 0,040 mM) und N-2-Furylphosphin (0,019, 0,080 mM) wurden in einen Kolben eingewogen und entgast. Nach Zugabe von 1-Methyl-2-pyrrolidinon (3 ml) wurde der Ansatz 21 Stunden auf 90°C erhitzt. Die schwarze Mischung wurde mit 1-Methyl-2-pyrrolidinon (10 ml) verdünnt und über Celite filtriert, wobei das braune Band, das durch die Schicht wanderte, aufgefangen wurde. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt, was zum Ausfallen eines hellbraunen Feststoffs führte. Nach 2 Stunden im Kühlschrank wurde die Mischung filtriert, was das gewünschte Produkt in Form eines braunen Feststoffs (0,037 g) ergab.

MS (ESP): 467 (MH⁺) für $C_{24}H_{26}N_4O_6$

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,77 (s, 6H); 3,37 (t, 4H); 3,72 (t, 2H); 4,10 (t, 2H); 4,67–4,69 (m, 2H); 7,55 (d, 4H); 7,65 (d, 4H); 8,20 (t, 2H).

Beispiel 27 : (5R, 5'R)-3-[2,2'-Difluor-4'-(5-[4-methyl-1H-1,2,3-triazolyl-1-ylmethyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



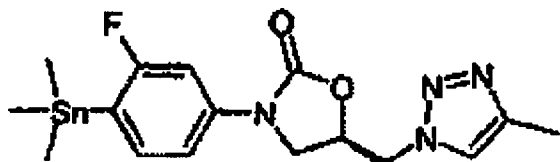
[0207] In Analogie zu Beispiel 26, aber ausgehend von (5R)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (0,40 g, 1,00 mM) und (5R)-3-[3-Fluor-4-(trimethylstannyl)phenyl]-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (0,53 g, 1,20 mM), wurde die Titelverbindung in Form eines braunen Feststoffs (0,50 g) erhalten.

MS (ESP): 551 (MH⁺) für C₂₆H₂₄F₂N₈O₄

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,25 (s, 6H); 3,95 (dd, 2H); 4,30 (t, 2H); 4,80 (d, 4H); 5,16 (m, 2H); 7,41 (dd, 2H); 7,49 (m, 2H); 7,57 (m, 2H); 7,90 (s, 2H).

[0208] Die Zwischenprodukte für Beispiel 27 wurden folgendermaßen hergestellt:

(5R)-3-[3-Fluor-4-(trimethylstannyl)phenyl]-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on

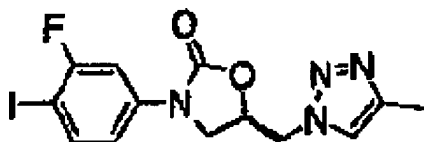


[0209] (5R)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (5,12 g, 12,7 mM) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (0,45 g, 0,05 mM) wurden in einen Kolben gegeben und entgast. Nach Zugabe von Dioxan (50 ml) gefolgt von Hexamethyldizinn (5,00 g, 15,3 mM) wurde der Ansatz entgast. Die orangebraune Mischung wurde 20 Stunden auf 90°C erhitzt, abgekühlt und an Kieselgel adsorbiert. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie unter Verwendung von 50% Hexangemisch/Essigsäureethylester bis Essigsäureethylester gereinigt. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, was das gewünschte Produkt in Form eines braunen Feststoffs (3,91 g) ergab.

MS (ESP): 440 (MH⁺) für C₁₆H₂₁FN₄O₂Sn

NMR (DMSO-d₆) δ: 0,09 (t, 9H); 2,00 (s, 3H); 3,65 (dd, 1H); 4,00 (t, 1H); 4,53 (d, 2H); 4,88 (m, 1H); 7,03 (dd, 1H); 7,11 (dd, 1H); 7,18 (dd, 1H); 7,64 (s, 1H).

(5R)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on

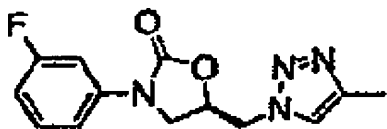


[0210] Eine Lösung von (5R)-3-(3-Fluorphenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (0,50 g, 1,81 mM) in Dichlormethan (15 ml) wurde mit Silbertrifluoracetat (0,52 g, 2,35 mM) versetzt. Nach Zugabe von Iod (0,55 g, 2,17 mM) über einen Zeitraum von 1,5 h wurde die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Nach 16 h wurden die Feststoffe abfiltriert, wonach zusätzliches Silbertrifluoracetat (0,38 g, 1,72 mM) und Iod (0,27 g, 1,06 mM) zugegeben wurden. Nach weiteren 24 h wurde die Reaktionsmischung filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Methanol gewaschen. Das Methanolfiltrat wurde unter Vakuum aufkonzentriert, was 0,31 g des Titelprodukts ergab.

MS (ESP): 403 (M + 1) für C₁₃H₁₂FIN₄O₂

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,24 (s, 3H); 3,89 (dd, 1H); 4,23 (t, 1H); 4,76 (d, 2H); 5,12 (m, 1H); 7,17 (dd, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,84 (t, 1H); 7,88 (s, 1H).

(5R)-3-(3-Fluorphenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on



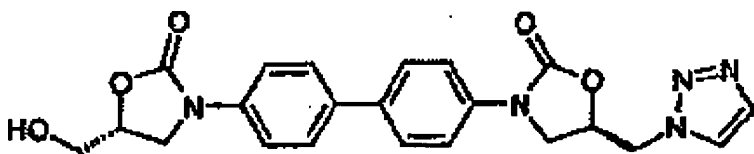
[0211] Eine Lösung von (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluorphenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (0,77 g, 3,57 mM; siehe Dong Pharmaceuticals WO 0194342) in wasserfreiem Methanol (25 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (3,20 ml, 18,35 mM) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und mit N'-[2,2-Dichlor-1-methylethyliden]-4-methylbenzolsulfonylhydrazid (1,28 g, 4,58 mM) versetzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und über Nacht gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung unter Vakuum aufkonzentriert und unter Verwendung von 2% Methanol/Dichlormethan an Kieselgel chromatographiert, was 0,71 g des Titelprodukts ergab.

MS (ESP): 277 (M + 1) für C₁₃H₁₃FN₄O₂

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,24 (s, 3H), 3,90 (dd, 1H); 4,25 (t, 1H); 4,77 (d, 2H); 5,13 (m, 1H); 6,99 (m, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,42–7,48 (m, 2H); 7,89 (s, 1H).

Beispiel 28:

(5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-{4'-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-1,3-oxazolidin-2-on



[0212] (5R)-3-(4-Iodphenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (0,39 g, 1,00 mM), Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,037 g, 0,040 mM) und Tri-2-furylphosphin (0,0199, 0,080 mM) wurden in einen Kolben eingewogen und entgast. Nach Zugabe von 1-Methyl-2-pyrrolidinon (3 ml) wurde der Kolben entgast. Dann wurde (5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (0,71 g, 1,50 mM) zugegeben und der Kolben entgast. Der Ansatz wurde 22 Stunden bei 90°C gerührt. Die schwarze Mischung wurde an Kieselgel adsorbiert und unter Verwendung von Essigsäureethylester chromatographiert, was einen öligen Feststoff (1,78 g) ergab, der in DMSO gelöst und mittels Umkehrphasen-HPLC (Acetonitril-Wasser-1%-Trifluoressigsäure) gereinigt wurde. Die tert.-Butyldimethylsilylschutzgruppe wurde zufällig bei der Umkehrphasenreinigung abgespalten, was direkt das Produkt in Form eines hellgelben Feststoffs (0,98 g) ergab.

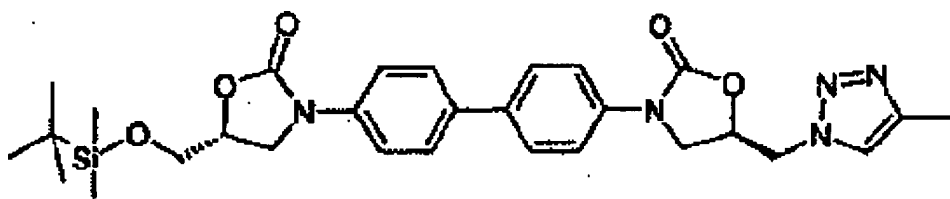
MS (APCI negativ): 436 (MH⁺) für C₂₂H₂₁N₅O₅

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,44 (dd, 1H), 3,55 (dd, 1H); 3,73 (t, 1H); 3,79 (t, 1H); 3,98 (t, 1H); 4,14 (t, 1H); 4,57 (m, 1H); 4,72 (d, 2H); 5,01 (m, 1H); 7,41 (d, 2H); 7,51 (d, 2H); 7,54–7,57 (m, 4H); 7,63 (s, 1H); 8,04 (s, 1H).

[0213] Das Zwischenprodukt (5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on wird in Beispiel 29 beschrieben; bei dem Zwischenprodukt (5R)-3-(4-Iodphenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on handelt es sich um eines der vor Beispiel 1 beschriebenen Zwischenprodukte.

Referenzbeispiel 29:

(5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-(4'-[(5R)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl)-1,3-oxazolidin-2-on



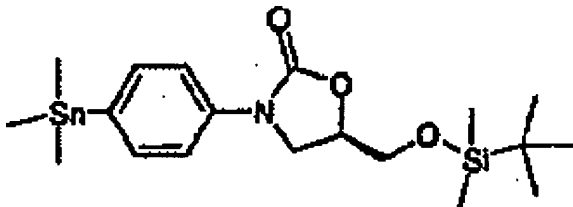
[0214] In Analogie zu Beispiel 28, aber ausgehend von (5R)-3-(4-Iodphenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (0,34 g, 1,00 mM), wurde die Titelverbindung in Form eines weißen Fest-

stoffs (0,016 g) erhalten.

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,00 (s, 6H); 0,75 (s, 9H); 2,18 (s, 3H); 3,76–3,87 (m, 4H); 4,11 (t, 1H); 4,23 (t, 1H); 4,72 (d, 2H); 5,06 (m, 2H); 7,49–7,52 (m, 2H); 7,59–7,66 (m, 6H); 7,83 (s, 1H).

[0215] Die Zwischenprodukte für Beispiel 29 können folgendermaßen hergestellt werden:

(5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on

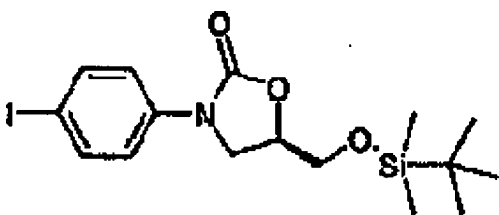


[0216] Nach der für (5R)-3-[3-Fluor-4-(trimethylstannyl)phenyl]-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (oben) beschriebenen Verfahrensweise, aber ausgehend von (5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl-3-(4-iodphenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (2,45 g, 5,66 mM), wurde die Titelverbindung nach Chromatographie unter Verwendung von Hexangemisch und dann 20% Essigsäureethylester/Hexangemisch in Form eines weißen Feststoffs erhalten (1,59 g).

MS (ESP): 471 (MH⁺) für C₁₉H₃₃NO₂SiSn

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,00 (s, 6H); 0,21 (s, 9H); 0,75 (s, 9H); 3,68–3,75 (m, 2H); 3,83 (d, 1H); 4,05 (t, 1H); 4,70 (m, 1H); 7,41–7,48 (m, 4H).

(5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl-3-(4-iodphenyl)-1,3-oxazolidin-2-on

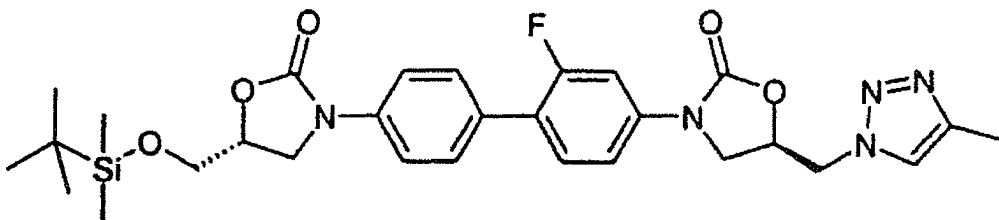


[0217] (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-(4-iodphenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (2,00 g, 1,00 mM) wurde in Methylenchlorid (12 ml) gelöst. Nach Zugabe von N,N-Dimethylaminopyridin (0,76 g, 7,52 mM) und Triethylamin (0,76 g, 7,52 mM) wurde die Lösung entgast. Nach Zugabe einer 1 N Lösung von tert.-Butyldimethylsilylchlorid in Methylenchlorid (7 ml) wurde der Ansatz 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Lösung wurde mit Wasser verdünnt, wonach das Produkt mit Methylenchlorid (3 × 200 ml) extrahiert wurde. Die organische Schicht wurde getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und aufkonzentriert, was das gewünschte Produkt in Form eines hellgelben Feststoffs (2,54 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,00 (s, 6H); 0,74 (s, 9H); 3,69–3,73 (m, 2H); 3,83 (d, 1H); 4,06 (t, 1H); 4,73 (m, 1H); 7,36 (d, 2H); 7,67 (d, 2H).

Referenzbeispiel 30:

(5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl-3-(2'-fluor-4'-{(5R)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-1,1'-biphenyl-4-yl)-1,3-oxazolidin-2-on

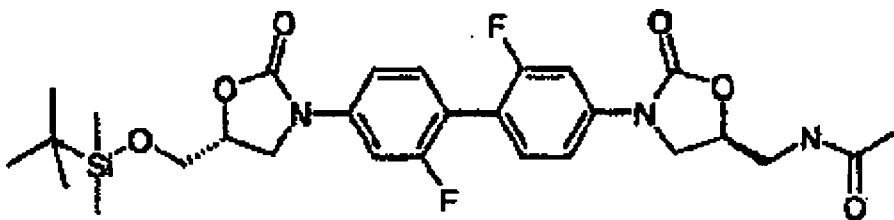


[0218] In Analogie zu Beispiel 28, aber ausgehend von (5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl-3-(4-iodphenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (0,43 g, 1,00 mM) und unter Zusatz von (5R)-3-[3-Fluor-4-(trimethylstannyl)phenyl]-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (0,66 g, 1,50 mM), wurde die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (0,025 g) erhalten.

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,00 (s, 6H); 0,75 (s, 9H); 2,17 (s, 3H); 3,82–3,87 (m, 2H); 4,11–4,23 (m, 2H); 4,68–4,73 (m, 4H); 5,03–5,09 (m, 2H); 7,31–7,45 (m, 2H); 7,52–7,70 (m, 4H); 7,60–7,62 (d, 2H); 7,81–7,82 (m, dH).

Referenzbeispiel 31 :

N-[[[(5S)-3-{4'-[(5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2,2'-difluor-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid

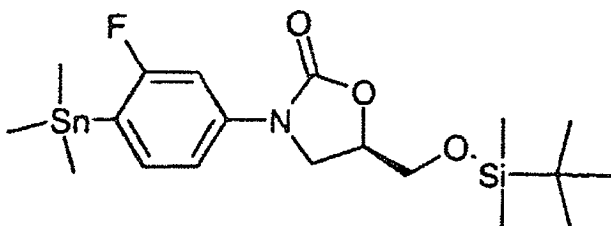


[0219] In Analogie zu Beispiel 28, aber ausgehend von N-[[[(5S)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid (0,38 g, 1,00 mM) und unter Zusatz von (5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-[3-fluor-4-(trimethylstannyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (0,73 g, 1,50 mM), wurde die Titelverbindung in Form eines hellgelben Feststoffs (0,334 g) erhalten.

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,00 (s, 6H); 0,74 (s, 9H); 1,79 (s, 3H); 3,38–3,39 (t, 2H); 3,70–3,83 (m, 4H); 4,10–4,14 (m, 2H); 4,70–4,76 (m, 2H); 7,37–7,42 (m, 3H); 7,56 (t, 2H); 8,20 (t, 1H).

[0220] Die Zwischenprodukte für Beispiel 31 können folgendermaßen hergestellt werden:

(5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-[3-fluor-4-(trimethylstannyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on

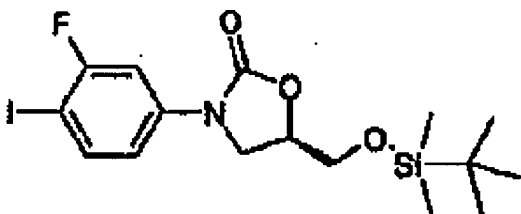


[0221] In Analogie zu der für (5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on beschriebenen Verfahrensweise, aber ausgehend von (5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-(3-fluor-4-iodphenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (1,97 g, 4,37 mM) wurde die Titelverbindung nach Chromatographie unter Verwendung von Hexangemisch und dann 20% Essigsäureethylester/Hexangemisch in Form eines weißen Feststoffs erhalten (1,75 g).

MS (ESP): 489 (MH⁺) für C₁₉H₃₂FNO₃SiSn

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,00 (s, 6H); 0,27 (s, 9H); 0,74 (s, 9H); 3,69–3,76 (m, 2H); 3,83 (d, 1H); 4,06 (t, 1H); 4,74 (m, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,34–7,39 (m, 2H).

(5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-(3-fluor-4-iodphenyl)-1,3-oxazolidin-2-on



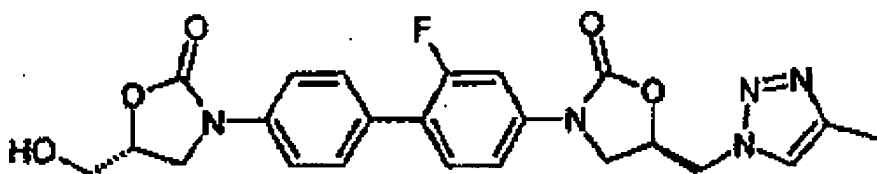
[0222] In Analogie zu der für (5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-(4-iodphenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (oben) beschriebenen Verfahrensweise, aber ausgehend von (5R)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (2,0 g, 1,0 mM), wurde die Titelverbindung nach Chromatographie unter Verwendung von 50% Essigsäureethylester/Hexangemisch in Form eines hellgelben Feststoffs erhalten (1,94 g).

MS (ESP): 452 (MH⁺) für C₁₆H₂₃FINO₃Si

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,00 (s, 6H); 0,75 (s, 9H); 3,69–3,72 (m, 2H); 3,84 (d, 1H); 4,08 (t, 1H); 4,76 (m, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,54 (d, 1H); 7,78 (t, 1H).

Beispiel 32:

(5R)-3-{2-Fluor-4'-[(5R)-5-(hydroxymethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on



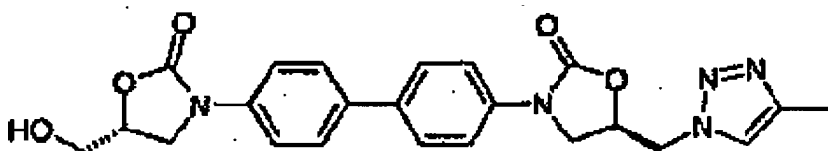
[0223] (5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-(4' - {(5R)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-1,1'-biphenyl-4-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (0,016 g, 0,030 mM) wurde in Tetrahydrofuran (0,5 ml) gelöst und mit einer 1 N Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (0,03 ml) versetzt. Der Ansatz wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die trübe Lösung wurde als weißer Rückstand aufkonzentriert.

MS (APCI Negativ): 468 (MH⁺) für C₂₃H₂₂FN₅O₅

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,28 (s, 3H); 3,65 (t, 1H); 3,71 (dd, 1H); 3,96 (m, 1H); 4,16 (t, 1H); 4,29–4,34 (m, 2H); 4,74–4,77 (m, 1H); 4,82–4,83 (d, 2H); 5,15–5,18 (m, 1H); 7,61–7,62 (d, 2H); 7,70–7,76 (m, 6H); 7,94 (s, 1H).

Beispiel 33 :

(5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-(4'-{(5R)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-1,1'-biphenyl-4-yl)-1,3-oxazolidin-2-on



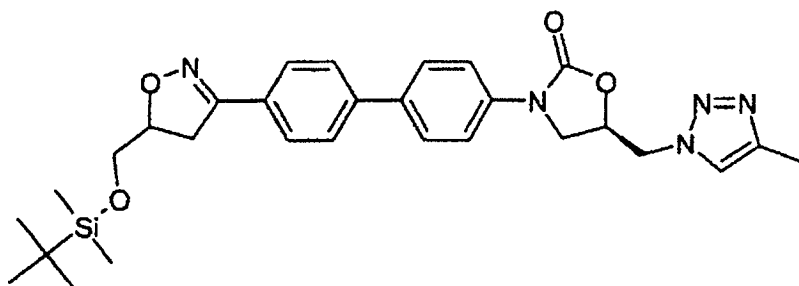
[0224] In Analogie zu Beispiel 32, aber ausgehend von (5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-(4'-{(5R)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-1,1'-biphenyl-4-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (0,025 g, 0,043 mM), wurde die Titelverbindung in Form eines weißen Rückstands erhalten.

MS (ESP): 448 (MH⁺) für C₂₃H₂₃N₅O₅

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,26 (s, 3H); 3,59–3,68 (dq, 2H); 3,78 (t, 1H); 3,95–4,02 (m, 2H); 4,12 (t, 1H); 4,28–4,33 (q, 1H); 4,72–4,73 (m, 1H); 4,80–4,81 (d, 2H); 5,16–5,19 (m, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,56–7,60 (m, 4H); 7,70–7,72 (d, 2H); 7,93 (s, 1H).

Referenzbeispiel 34:

(5R)-3-{4'-[5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on



[0225] 5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol (0,70 g, 1,6 mmol), (5R)-3-(4-Iodphenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (0,5 g, 1,29 mmol), Tri-2-furylphosphin (0,068, 0,26 mmol) und Tris(dibenzylidenacetone)palladium(0) (0,12 g, 0,13 mmol) wurden in 1,4-Dioxan (5 ml) gelöst und dreimal entgast. Dann wurde die Mischung auf 90°C erhitzt und 18 h gerührt. Da die Reaktion gemäß LCMS noch nicht vollständig war, wurde der Ansatz abgekühlt und mit zusätzlichem (0,12 g, 0,13 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)palladium(0) versetzt, wonach die Mischung entgast und 3 Stunden auf 110°C und 40 Stunden auf 25°C erhitzt wurde. Die Lösung wurde im Vakuum aufkonzentriert und mittels Kieselgel-Flashchromatographie mit 5–10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt,

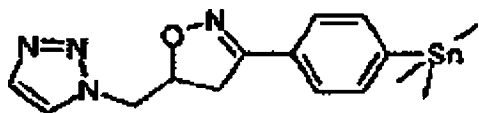
was 0,2 g des gewünschten Produkts in Form eines gelben Feststoffs ergab.

MS (ESP): 548,45 (MH+) für $C_{29}H_{37}N_5O_4Si$

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0,05 (d, 6H); 0,83 (s, 9H); 2,24 (s, 3H); 3,22 (m, 1H); 3,46 (m, 1H); 4,77 (m, 4H); 5,12 (m, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,58 (m, 4H); 7,74 (m, 6H); 7,88 (s, 1H).

[0226] Der Ausgangsstoff für Beispiel 34 wurde folgendermaßen hergestellt:

1-({3-[4-(Trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methyl)-1H-1,2,3-triazol



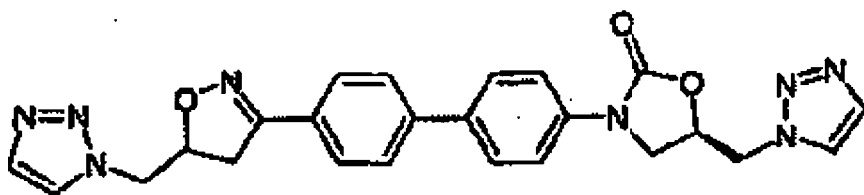
[0227] 1-{{3-[4-Bromphenyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methyl}-1H-1,2,3-triazol (3,7 g, 12,1 mmol) und trans-Dichlorobis(triphenylphosphin)palladium(II) wurden in 1,4-Dioxan (50 ml) gelöst, wonach die Lösung einmal entgast wurde. Nach Zugabe von Hexamethyldizinn (5 g, 15,3 mmol) wurde die Lösung entgast. Dann wurde die Lösung unter Rühren 16 Stunden auf 90°C erhitzt. Die schwarze Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert, wonach das Celite mit Methanol gewaschen wurde. Die Methanolschicht wurde im Vakuum aufkonzentriert und dann mittels Kieselgel-Flashchromatographie mit 1,5–3% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was 4,6 g der Titelverbindung ergab.

MS (ESP): 393,06 (M + 2H+) für $C_{15}H_{20}N_4OSn$

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0,03 (s, 9H); 3,25 (dd, 1H); 3,59 (dd, 1H); 4,64 (m, 2H); 5,15 (m, 1H); 7,56 (s, 4H); 7,72 (s, 1H); 8,14 (s, 1H).

Beispiel 35:

(5R)-5-(1H-1,2,3-Triazol-1-ylmethyl)-3-{4'-[5-[1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-1,3-oxazolidin-2-on



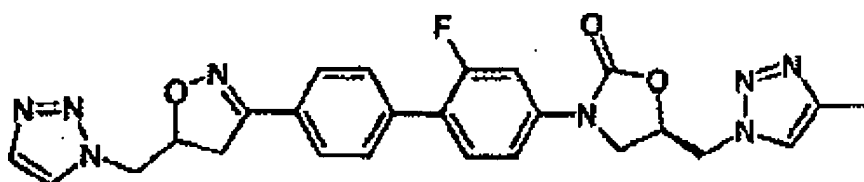
[0228] 1-{{3-[4-(Trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methyl}-1H-1,2,3-triazol (0,33 g, 0,84 mmol), (5R)-3-(4-Iodphenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (0,26 g, 0,7 mmol) und Tri-2-furylphosphin (0,033 g, 0,14 mmol) wurden in 1,4-Dioxan (6 ml) gelöst und dreimal entgast. Nach Zugabe von Tris(dibenzylidenacetone)palladium(0) (0,064 g, 0,07 mmol) wurde die Lösung dreimal entgast. Dann wurde die Lösung gerührt und 3 Stunden auf 110°C und dann 40 Stunden auf 25°C erhitzt. Da die Reaktion gemäß LCMS nicht vollständig war, wurde zusätzliches (0,09 g, 0,1 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)palladium(0) zugegeben und die Mischung entgast und dann 6 Stunden auf 90°C und 12 Stunden auf 25°C erhitzt. Die Mischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und dann mittels Kieselgel-Flashchromatographie mit 5–10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was 0,05 g gewünschtes Produkt ergab.

MS (ESP): 471,31 (MH+) für $C_{24}H_{22}N_8O_3$

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3,64 (m, 2H); 3,95 (dd, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,68 (s, 2H); 4,86 (d, 2H); 5,17 (m, 2H); 7,6 (d, 2H); 7,75 (m, 8H); 8,17 (d, 2H).

Beispiel 36:

(5R)-3-{2-Fluor-4'-[5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on



[0229] 1-{{3-[4-(Trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methyl}-1H-1,2,3-triazol (0,33 g, 0,84

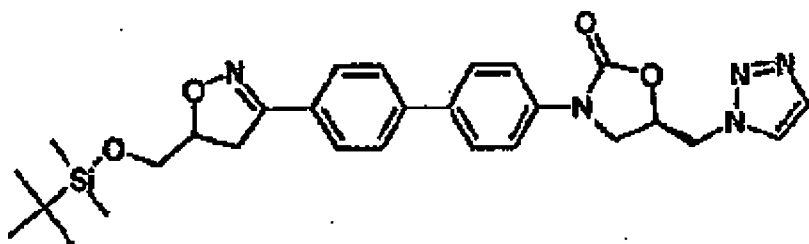
mmol), (5R)-3-(3-Fluor-4-iodophenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (0,27 g, 0,69 mmol) und Tri-2-furylphosphin (0,033 g, 0,14 mmol) wurden in 1,4-Dioxan (6 ml) gelöst und dreimal entgast. Nach Zugabe von Tris(dibenzylidenaceton)palladium(0) (0,064 g, 0,07 mmol) wurde die Lösung dreimal entgast. Dann wurde die Lösung gerührt und 3 Stunden auf 110°C und dann 40 Stunden auf 25°C erhitzt. Da die Reaktion gemäß LCMS nicht vollständig war, wurde zusätzliches (0,09 g, 0,1 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)palladium(0) zugegeben und die Mischung entgast und dann 6 Stunden auf 90°C und 12 Stunden auf 25°C erhitzt. Die Mischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und dann mittels Kieselgel-Flashchromatographie mit 5–10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was 0,223 g gewünschtes Produkt ergab.

MS (ESP): 503, 23 (MH⁺) für C₂₅H₂₃FN₈O₃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 2,24 (s, 3H); 3,63 (dd, 1H); 3,94 (dd, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,67 (m, 2H); 4,78 (d, 2H); 5,17 (m, 2H); 7,40 (dd, 1H); 7,54 (d, 1H); 7,65 (mm, 7H); 7,89 (s, 1H); 8,16 (s, 1H).

Referenzbeispiel 37 :

(5R)-3-{4'-[5-({[tert. Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



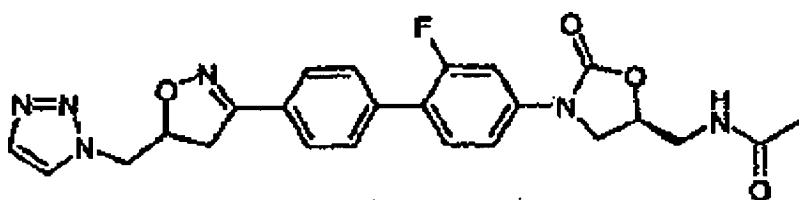
[0230] 5-({[tert. Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl}-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol (0,5 g, 1,1 mmol), (5R)-3-(4-Iodophenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (0,49 g, 1,32 mmol) und Tri-2-furylphosphin (0,051 g, 0,22 mmol) wurden in 1,4-Dioxan (6 ml) gelöst und dreimal entgast. Nach Zugabe von Tris(dibenzylidenaceton)palladium(0) (0,1 g, 0,11 mmol) wurde die Lösung dreimal entgast. Die Lösung wurde gerührt und 18 Stunden auf 90°C erhitzt. Die Mischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und dann mittels Kieselgel-Flashchromatographie mit 5–10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was 0,24 g gewünschtes Produkt ergab.

MS (ESP): 534,42 (MH⁺) für C₂₈H₃₅N₅O₄Si

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 0,06 (d, 6H); 0,83 (s, 9H); 3,22 (dd, 1H); 3,46 (m, 1H); 3,73 (dd, 2H); 4,80 (überlappendes m, 4H); 5,16 (m, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,75 (m, 7H); 8,19 (m, 1H).

Beispiel 38:

N-(((5S)-3-{2-Fluor-4'-[5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid



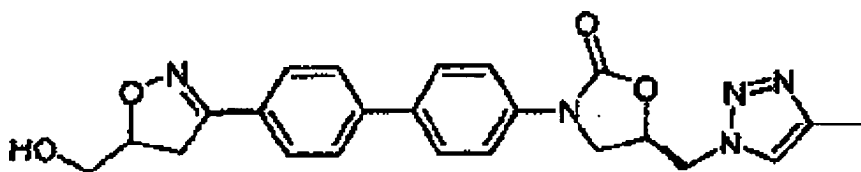
[0231] 1-({[3-[4-(Trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}-1H-1,2,3-triazol (0,62 g, 1,58 mmol), N-(((5S)-3-(3-Fluor-4-iodophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (0,5 g, 1,32 mmol) und Tri-2-furylphosphin (0,08 g, 0,34 mmol) wurden in 1,4-Dioxan (6 ml) gelöst und dreimal entgast. Nach Zugabe von Tris(dibenzylidenaceton)palladium(0) (0,16 g, 0,18 mmol) wurde die Lösung dreimal entgast. Die Lösung wurde gerührt und 18 Stunden auf 90°C erhitzt. Die Mischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und dann mittels Kieselgel-Flashchromatographie mit 5–10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was 0,20 g gewünschtes Produkt ergab.

MS (ESP): 479,32 (MH⁺) für C₂₄H₂₃FN₆O₄

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 1,85 (s, 3H); 3,36 (überlappendes m, 1H); 3,44 (t, 2H); 3,63 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,67 (m, 2H); 4,77 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,44 (dd, 1H); 7,69 (mm, 7H); 8,16 (s, 1H); 8,25 (t, 1H).

Beispiel 39:

(5R)-3-{4'-[5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on

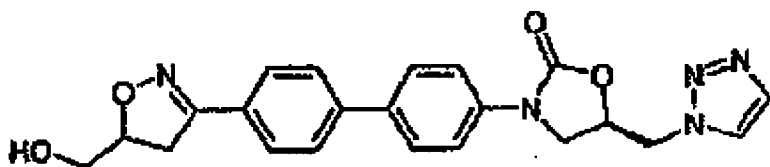
**[0232]**

(5R)-3-{4'-[5-({[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (0,2 g, 0,37 mmol) wurde bei 25°C in THF (5 ml) gelöst. Nach Zugabe von festem Tetrabutylammoniumfluorid-3H₂O (0,11 g, 0,40 mmol) wurde der Ansatz 1,5 Stunden bei 25°C gerührt. Dann wurde die Mischung mit Essigsäureethylester (50 ml) verdünnt und in Wasser gegossen. Nach Trennung der Schichten wurde die wäßrige Schicht dreimal mit Essigsäureethylester (3 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Das erhaltene gelbe Öl wurde mittels Kieselgel-Flashchromatographie mit 5–10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was 0,025 g gewünschtes Produkt ergab.

MS (ESP): 434,32 (MH⁺) für C₂₃H₂₃N₅O₄

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 2,24 (s, 3H); 3,21 (dd, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,94 (dd, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,72 (überlappendes m, 1H); 4,77 (d, 2H); 5,00 (t, 1H); 5,12 (m, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,75 (m, 7H); 7,88 (s, 1H).

Beispiel 40: (5R)-3-{4'-[5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

**[0233]**

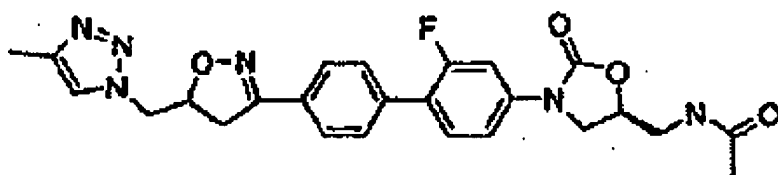
(5R)-3-{4'-[5-({[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (0,24 g, 0,45 mmol) wurde bei 25°C in THF (5 ml) gelöst. Nach Zugabe von festem Tetrabutylammoniumfluorid-3H₂O (0,138 g, 0,495 mmol) wurde der Ansatz 1,5 Stunden bei 25°C gerührt. Dann wurde die Mischung mit Essigsäureethylester (50 ml) verdünnt und in Wasser gegossen. Nach Trennung der Schicht wurde die wäßrige Schichten dreimal mit Essigsäureethylester (3 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Das erhaltene gelbe Öl wurde mittels Kieselgel-Flashchromatographie mit 5–10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was 0,05 g gewünschtes Produkt ergab.

MS (ESP): 420, 30 (MH⁺) für C₂₂H₂₁N₅O₄

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 3,21 (dd, 1H); 3,42 (m, 2H); 3,53 (m, 1H); 3,95 (dd, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,73 (m, 1H); 4,87 (d, 2H); 4,99 (t, 1H); 5,16 (m, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,75 (m, 8H); 8,19 (s, 1H).

Beispiel 41:

N-[(5S,5'RS)-3-(2-Fluor-4'-[5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid



[0234] (5S)-N-[3-(3-Fluor-4-iodophenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl-methyl]acetamid (336 mg, 1,00 mM), Tris(dibenzylidinaeton)dipalladium(0) (36 mg, 0,039 mM) und Tri-2-furylphosphin (19 mg, 0,082 mM) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Argon gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem N-Methylpyrrolidinon (5 ml) wurde die erhaltene violette Lösung innerhalb von Minuten braun. Dann wurde

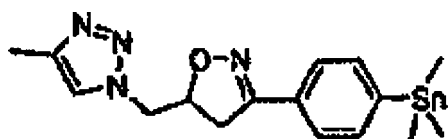
4-Methyl-1-({3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl}-1H-1,2,3-triazol (486 mg, 1,20 mM) zugegeben (und die Lösung erneut entgast). Die Lösung wurde ungefähr 24 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung über Celite filtriert und das Filtrat zur Ausfällung des Rohprodukts mit Wasser versetzt. Die Rohsubstanz wurde mittels Umkehrphasenchromatographie an einer Säule mit Ether gebundener Phenylphase mit polarem Endcapping (250 × 50 mm, 10 µ) gereinigt. Als mobile Phase diente Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure/Acetonitril mit 0,1% Trifluoressigsäure. Die organische Phase wurde bei einer Durchflußrate von 100 ml/min über einen Zeitraum von 35 Minuten von 20–95% erhöht. Die Probensammlung wurde bei 254 nm überwacht. Es wurden insgesamt 97 mg des gewünschten Produkts erhalten.

MS (ESP): 493 (M + 1) für C₂₅H₂₅FN₆O₄

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,84 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 3,30 (dd, 1H); 3,43–3,45 (mit Wasser überlappendes m, 2H); 3,62 (dd, 1H); 3,79 (dd, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,54–4,62 (m, 2H); 4,77 (m, 1H); 5,13 (m, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,60–7,74 (m, 6H); 7,86 (s, 1H); 8,26 (t, 1H).

[0235] Das Zwischenprodukt für diese Verbindung wurde folgendermaßen hergestellt:

4-Methyl-1-({3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl}-1H-1,2,3-triazol



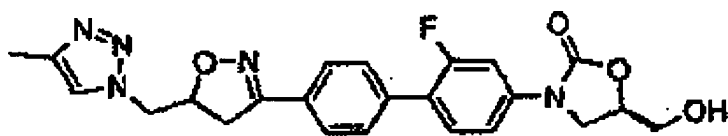
[0236] 1-{{3-[4-Bromphenyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl}-4-methyl-1H-1,2,3-triazol (1,78 g, 5,55 mM) wurde in 1,4-Dioxan (20 ml) gelöst. Nach Zugabe von Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (195 mg, 0,28 mM) wurde die Lösung entgast. Nach Zugabe von Hexamethyldizinn (2,00 g, 6,10 mM) wurde die erhaltene Lösung ungefähr 20 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung an Kieselgel adsorbiert und mit 50% Essigsäureethylester/Hexangemisch chromatographiert, was 1,83 g des gewünschten Produkts ergab.

MS (APCI): 405, 406, 407 (M + 1) für C₁₆H₂₂N₄OSn

NMR (DMSO-d₆) δ: 0,28 (s, 9H); 2,21 (s, 3H); 3,23 (dd, 1H); 3,56 (dd, 1H); 4,54–4,57 (m, 2H); 5,09 (m, 1H); 7,56 (s, 4H); 7,84 (s, 1H).

Beispiel 42:

(5R,5'RS)-3-(2-Fluor-4'-{5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}-1,1'-biphenyl-4-yl)-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



[0237]

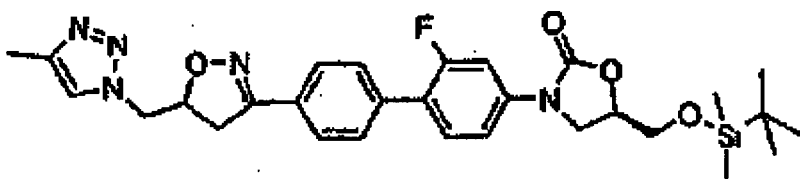
(5R,5'RS)-5-({[tert.-Butyl(dimethyl)silyloxy)methyl]-3-(2-fluor-4'-{5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}-1,1'-biphenyl-4-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (90 mg, 0,16 mM) wurde in Tetrahydrofuran (5 ml) gelöst und mit 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF (0,2 ml, 0,19 mM) versetzt. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionsmischung in Essigsäureethylester gegossen und mit Wasser gewaschen. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase unter Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Umkehrphasenchromatographie an einer C8-Säule (100 × 21,2 mm, 5 µ) gereinigt. Als mobile Phase diente Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure/Acetonitril mit 0,1% Trifluoressigsäure. Die organische Phase wurde bei einer Durchflußrate von 20 ml/min über einen Zeitraum von 14 Minuten von 20–50% erhöht und eine Wellenlänge von 280 nm überwacht, was 59 mg des Titelprodukts ergab.

MS (APCI): 452 (M + 1) für C₂₃H₂₂FN₅O₃

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,22 (s, 3H); 3,30 (dd, 1H); 3,56–3,76 (überlappendes m, 3H); 3,86 (dd, 1H); 4,14 (t, 1H); 4,54–4,62 (m, 2H); 4,74 (m, 1H); 5,13 (m, 1H); 7,47 (dd, 1H); 7,60–7,67 (m, 4H); 7,72 (d, 2H); 7,83 (s, 1H).

[0238] Das Zwischenprodukt für diese Verbindung wurde folgendermaßen hergestellt:

(5R,5'RS)-5-({[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl}-3-(2-fluor-4'-[5-(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl)-1,3-oxazolidin-2-on



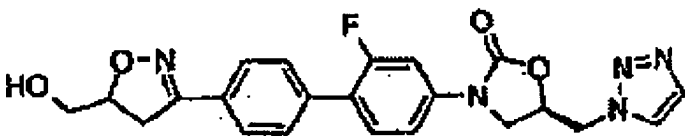
[0239] Es wurde analog Beispiel 41 verfahren, aber ausgehend von (5R)-5-({[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl} - 3-(3-fluor-4-iodphenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (180 mg, 0,40 mM) und 4-Methyl-1-({3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl}-1H-1,2,3-triazol (194 mg, 0,48 mM). Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert. Durch Zugabe von Wasser wurde das Produkt ausgefällt, welches an Kieselgel adsorbiert und mit 50% Essigsäureethylester/Dichlormethan chromatographiert wurde, was 95 mg des Titelprodukts ergab.

MS (APCI): 566 (M + 1) für $C_{29}H_{36}FN_5O_4Si$

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,03 (s, 6H); 0,75 (s, 9H); 2,17 (s, 3H); 3,24 (mit Lösungsmittel überlappend, 1H), 3,57 (dd, 1H); 3,70–3,86 (überlappendes m, 3H); 4,12 (t, 1H); 4,49–4,57 (m, 2H); 4,76 (m, 1H); 5,07 (m, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,55–7,68 (m, 6H); 7,81 (s, 1H).

Beispiel 43:

(5R,5'RS)-3-{2-Fluor-4'-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-2-on

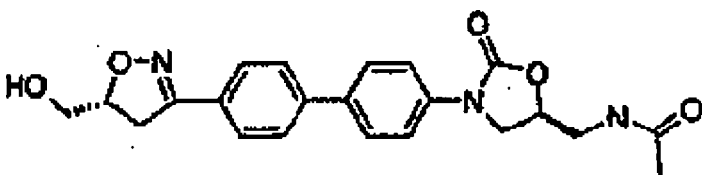


[0240] In Analogie zu Beispiel 41, aber ausgehend von (5R)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-2-on (412 mg, 1,06 mM) und 5-({[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl}-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol (579 mg, 1,27 mM), wurde das Produkt in Form eines Silylethers erhalten. Durch Reinigung mittels Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure/Acetonitril mit 0,1% Trifluoressigsäure als mobile Phase wurde gleichzeitig die Silylschutzgruppe abgespalten, was 84 mg des Titelprodukts ergab.

MS (ESP): 438 (M + 1) für $C_{22}H_{20}FN_5O_4$

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,24 (dd, 1H); 3,45 (dd, 1H); 3,49–3,59 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,31 (t, 1H); 4,76 (m, 1H); 4,88–4,89 (m, 2H); 5,02 (m, 1H); 5,21 (m, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,56–7,66 (überlappendes m, 4H); 7,76–7,79 (überlappendes m, 3H); 8,2 (s, 1H).

Beispiel 44: N-[(5S)-3-{4'-[(5R)-5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid



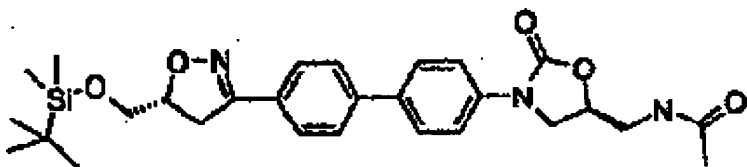
[0241] Eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF (1 M, 0,69 ml, 0,69 mM) wurde zu einer Lösung von N-[(5S)-3-{4'-[(5R)-5-({[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl} - 4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid (300 mg, 0,57 mM) in THF (5 ml) gegeben. Nach ungefähr 2 Stunden wurde Essigsäureethylester zugegeben und die erhaltene Suspension filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Wasser und Essigsäureethylester gewaschen, was 140 mg des Titelprodukts ergab.

MS (ESP): 410 (M + 1) für $C_{22}H_{23}N_3O_4$

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,84 (s, 3H); 3,22 (dd, 1H); 3,41–3,49 (m, 3H); 3,50–3,53 (m, 2H); 3,79 (dd, 1H); 4,17 (t, 1H); 4,70–4,77 (m, 2H); 5,00 (m, 1H); 7,64–7,78 (überlappendes m, 8H); 8,26 (t, 1H).

[0242] Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

N-(((5S)-3-{4'-[(5R)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid

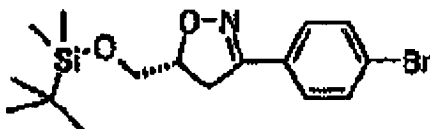


[0243] In Analogie zu Beispiel 41, aber ausgehend von N-(((5S)-2-Oxo-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (476 mg, 1,20 mM) und (5R)-3-(4-Bromphenyl)-5-({tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-4,5-dihydroisoxazol (370 mg, 1,00 mM), wurde nach 7 Stunden bei 90°C das gewünschte Produkt erhalten. Durch Reinigung mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 90% Essigsäureethylester/Hexangemisch wurden 398 mg des Titelprodukts erhalten.

MS (APCI): 524 (M + 1) für C₂₈H₃₇N₃O₅Si

NMR (DMSO-d₆) δ: 0,04 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 1,84 (s, 3H); 3,20 (dd, 1H); 3,40–3,47 (m, 3H); 3,68–3,81 (überlappendes m, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,72–4,80 (m, 2H); 7,64–7,78 (m, 8H); 8,26 (t, 1H).

(5R)-3-(4-Bromphenyl)-5-({tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-4,5-dihydroisoxazol

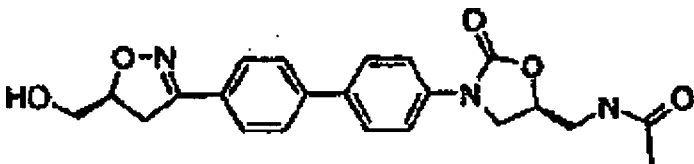


[0244] Die Herstellung von (5R)-3-(4-Bromphenyl)-5-({tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-4,5-dihydroisoxazol aus (5R)-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol erfolgte wie in Beispiel 6 für das Racemat gezeigt. Das Titelprodukt wurde in einer Ausbeute von 99% erhalten. Außerdem waren die analytischen Daten von denen des Racemats nicht zu unterscheiden.

[0245] Racemisches [3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol-Gemisch wurde an einer Chiralcel-OJ-Säule (500 mm × 50 mm, 10 μ) unter Verwendung von 30% Isopropanol in Hexan bei einer Durchflußrate von 100 ml/min getrennt. Die Trennung wurde bei 254 nm überwacht. Der erste Peak wurde der R-Konfiguration zugeordnet. [α_D] = -126,8°.

[0246] Die Zuordnung der absoluten Stereochemie erfolgte durch Vergleich des Vorzeichens der Drehung und der Elutionsreihenfolge analoger Verbindungen (D. P. Curran et al., Tet. Letters, 1988, 29(29), 3555–3558; C. Ticozzi und A. Zanarotti, Tet. Letters, 1994, 35(40), 7421–7424).

Beispiel 45: N-(((5S)-3-{4'-[(5S)-5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid



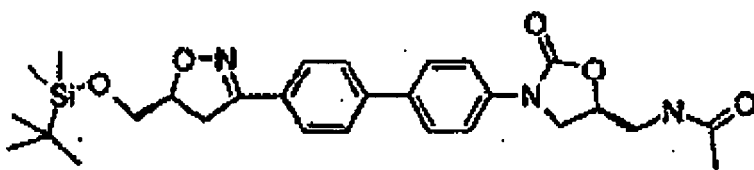
[0247] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 44 hergestellt, jedoch unter Verwendung von N-(((5S)-3-{4'-[(5S)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (200 mg, 0,38 mM) als Ausgangsstoff. Das Rohprodukt wurde aus N-Methylpyrrolidinon und Wasser umkristallisiert, was 41 mg des Titelprodukts ergab.

MS (ESP): 410 (M + 1) für C₂₂H₂₃N₃O₄

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,84 (s, 3H); 3,22 (dd, 1H); 3,41–3,49 (m, 3H); 3,50–3,53 (m, 2H); 3,79 (dd, 1H); 4,17 (t, 1H); 4,70–4,77 (m, 2H); 5,00 (br s, 1H); 7,64–7,78 (überlappendes m, 8H); 8,26 (t, 1H).

[0248] Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

N-[[[(5S)-3-{4'-[[[(5S)-5-({tert.-Butyl(dimethyl)silyl]-oxy)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid

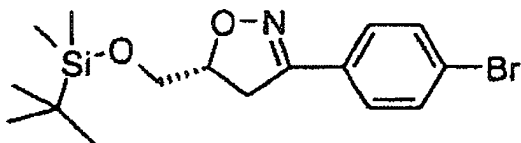


[0249] In Analogie zu Beispiel 41, aber ausgehend von N-[[[(5S)-2-Oxo-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid (476 mg, 1,20 mM) und (5S)-3-(4-Bromphenyl)-5-({tert.-butyl(dimethyl)silyl}-oxy)methyl)-4,5-dihydroisoxazol (370 mg, 1,00 mM), wurde nach ungefähr 20 Stunden bei 90°C das gewünschte Produkt erhalten. Durch Reinigung mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 90% Essigsäureethylester/Hexangemisch wurden 284 mg des Titelprodukts erhalten.

MS (APCI): 524 (M + 1) für C₂₈H₃₇N₃O₅Si

NMR (DMSO-d₆) δ: 0,04 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 1,84 (s, 3H); 3,26 (dd, 1H); 3,40–3,47 (m, 3H); 3,70–3,81 (überlappendes m, 3H); 4,17 (t, 1H); 4,74–4,77 (m, 2H); 7,64–7,78 (m, 8H); 8,26 (t, 1H).

(5S)-3-(4-Bromphenyl)-5-({tert.-butyl(dimethyl)silyl}-oxy)methyl)-4,5-dihydroisoxazol



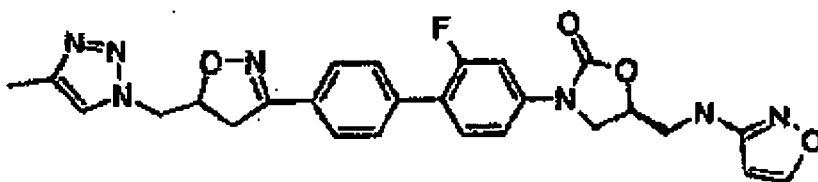
[0250] Die Herstellung von (5S)-3-(4-Bromphenyl)-5-({tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-4,5-dihydroisoxazol aus (5S)-3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol erfolgte wie in Beispiel 6 für das Racemat beschrieben. Das Titelprodukt wurde in 97% Ausbeute erhalten. Außerdem waren die analytischen Daten von denjenigen des Racemats nicht zu unterscheiden.

[0251] Racemisches [3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol-Gemisch wurde an einer Chiralcel-OJ-Säule (500 mm × 50 mm, 10 μ) unter Verwendung von 30% Isopropanol in Hexan bei einer Durchflußrate von 100 ml/min getrennt. Die Trennung wurde bei 254 nm überwacht. Der zweite Peak wurde der S-Konfiguration zugeordnet. [α_D] = +103,8.

[0252] Die Zuordnung der absoluten Stereochemie erfolgte durch Vergleich des Vorzeichens der Drehung und der Elutionsreihenfolge analoger Verbindungen (D.P. Curran et al., Tet. Letters, 1988, 29(29), 3555–3558; C. Ticozzi und A. Zanarotti, Tet. Letters, 1994, 35(40), 7421–7424).

Beispiel 46:

(5S)-3-(2-Fluor-4'-5-[(4-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl)-5-[(isoxazol-3-ylamino)methyl]-1,3-oxazolidinon-2-on



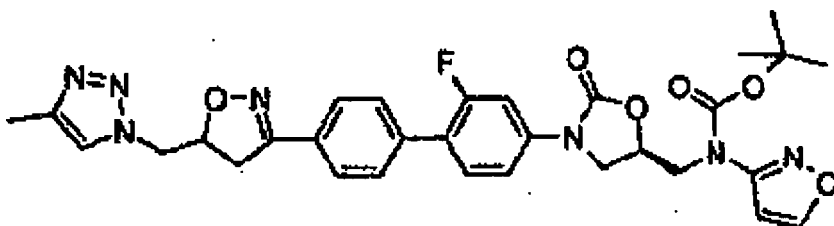
[0253] Eine Lösung von N-[[[(5R)-3-(2-Fluor-4'-{5-[(4-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-N-(isoxazol-3-yl)carbamidsäure-tert.-butylester (41 mg, 0,067 mM) in Dichlormethan (1 ml) wurden mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt. Nach ungefähr 30 min wurde die Lösung unter Vakuum aufkonzentriert, was 33 mg der Titelverbindung ergab.

MS (ESP): 518 (M + 1) für C₂₆H₂₄FN₇O₄

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,23 (s, 3H); 3,30 (dd, 1H); 3,43–3,50 (m, 2H); 3,62 (dd, 1H); 3,87 (dd, 1H); 4,21 (t, 1H); 4,54–4,62 (m, 2H); 4,92 (m, 1H); 5,13 (m, 1H); 6,01 (s, 1H); 7,43–7,49 (m, 2H); 7,60–7,64 (m, 3H); 7,23 (d, 2H); 7,87 (s, 1H); 8,39 (s, 1H).

[0254] Das Zwischenprodukt für diese Verbindung wurde folgendermaßen hergestellt:

N-[(5R)-3-(2-Fluor-4'-{5-[(4-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl-N-(isoxazol-3-yl)carbamidsäure-tert.-butylester



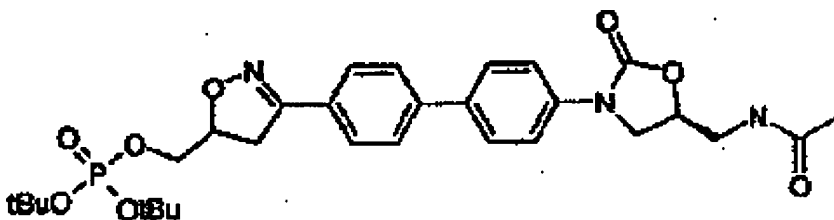
[0255] Es wurde analog Beispiel 41 verfahren, aber ausgehend von 4-Methyl-1-({3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl}-1H-1,2,3-triazol (729 mg, 1,80 mM) und N-(5R)-[3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-ylmethyl]-N-isoxazol-3-ylcarbamidsäure-tert.-butylester (755 mg, 1,50 mM). Nach Reinigung mittels Umkehrphasenchromatographie an einer Säule mit ethergebundener Phenylphase mit polarem Endcapping (250 × 50 mm, 10 μ) wurden insgesamt 269 mg des Titelprodukts erhalten. Als mobile Phase diente Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure/Acetonitril mit 0,1% Trifluoressigsäure. Die organische Phase wurde bei einer Durchflußrate von 100 ml/min über einen Zeitraum von 35 Minuten von 20–95% erhöht, und die Probensammlung wurde bei 280 nm überwacht.

MS (ESP): 618 (M + 1) für C₃₁H₃₂FN₇O₆

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,51 (s, 9H); 2,08 (s, 3H); 3,32 (dd, 1H); 3,64 (dd, 1H); 3,93 (dd, 1H); 4,02 (dd, 1H); 4,27–4,33 (m, 2H); 4,56–4,63 (m, 2H); 5,06 (m, 1H); 5,15 (m, 1H); 6,89 (s, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,62–7,75 (überlappendes m, 6H); 7,75 (s, 1H); 8,55 (d, 1H).

Beispiel 47:

[3-(4'-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl-di-tert.-butylphosphat



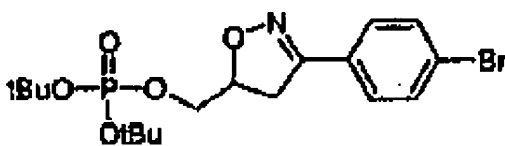
[0256] [3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl-ditert.-butyl-phosphat (0,25 g, 0,55 mmol), N-((5S)-2-Oxo-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylacetamid (0,25 g, 0,66 mmol), Tri-2-furylphosphin (0,026 g, 0,11 mmol) und Tris(dibenzylidenacetone)palladium(0) (0,05 g, 0,55 mmol) wurden in 1,4-Dioxan (5 ml) gelöst und dreimal entgast. Die Mischung wurde auf 90°C erhitzt und 5 h gerührt und dann 12 Stunden bei 25°C gerührt. Dann wurde die Lösung im Vakuum aufkonzentriert und mittels Kieselgel-Flashchromatographie mit 5–10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was 0,12 g des gewünschten Produkts in Form eines gelblichen weißen Schaums ergab.

MS (ESP): 490,21 [(M + 3H⁺ - (2t-Bu)] (berechnete Masse = 489,43) und 602,35 (MH⁺) für C₃₀H₄₀N₃O₈P

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 1,4 (d, 18H); 1,84 (s, 3H); 3,25 (dd, 1H); 3,44 (t, 2H); 3,57 (dd, 1H); 3,81 (dd, 1H); 3,99 (m, 2H); 4,18 (t, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,94 (m, 1H); 7,65 (d, 2H); 7,76 (m, 6H); 8,26 (t, 1H).

[0257] Das Phosphatzwischenprodukt für Beispiel 47 wurde folgendermaßen hergestellt:

[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl-di-tert.-butylphosphat



[0258] [3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (2,5 g, 9,8 mmol) wurde in Dichlormethan (100 ml) gelöst. Diese Lösung wurde nacheinander mit Di-tert.butyl-N,N-diethylphosphoramidi (3,3 ml, 11,7 mmol)

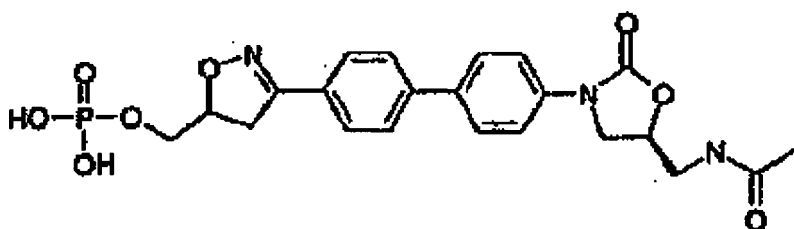
und 1H-Tetrazol (1,2 g, 17,6 mmol) versetzt. Nach 1,5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung auf 0°C abgekühlt und mit m-Chlorperbenzoesäure (70%ig; 3,6 g, 14,7 mmol) versetzt. Nach 1,5 h wurde der Ansatz auf Raumtemperatur kommen gelassen und mit Natriumbisulfitlösung versetzt, wonach die Mischung etwa 5 min gerührt wurde. Nach Verdünnen mit Dichlormethan wurde die wäßrige Schicht mit Dichlormethan extrahiert (2×), wonach die vereinigten organischen Substanzen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet wurden. Der rohe Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 0–5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was 4,1 g des gewünschten Produkts ergab.

MS (ESP): 336, 06 (M – 2tBu + 3H⁺) (ber. = 336,08) für C₁₈H₂₇BrNO₅P

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 1,38 (d, 18H); 3,22 (dd, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,98 (m, 2H); 4,93 (m, 1H); 7,64 (q, 4H).

Beispiel 48 :

[3-(4'-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl-dihydrogenphosphat



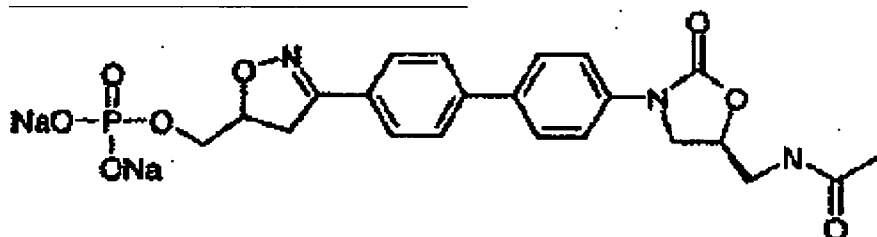
[0259]

[3-(4'-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl-di-tert.-butylphosphat (95 mg, 0,16 mmol) wurden in Dichlormethan (1 ml) und mit Trifluoressigsäure (0,1 ml) versetzt. Die Lösung wurde 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt und dann im Vakuum aufkonzentriert. Nach Zugabe von Dichlormethan wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abgezogen. Dies wurde zweimal mit Dichlormethan und fünfmal mit Diethylether wiederholt. Es wurde ein blaßgelber Feststoff (78 mg) erhalten, der dem gewünschten Produkt entsprach.

MS (ESP): 490, 21 (MH⁺) für C₂₂H₂₄N₃O₈P

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 1,84 (s, 3H); 3,28 (dd, 1H); 3,44 (t, 2H); 3,54 (dd, 1H); 3,80 (dd, 1H); 3,94 (m, 2H); 4,18 (t, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,91 (m, 1H); 7,66 (d, 2H); 7,76 (m, 6H); 8,26 (t, 1H).

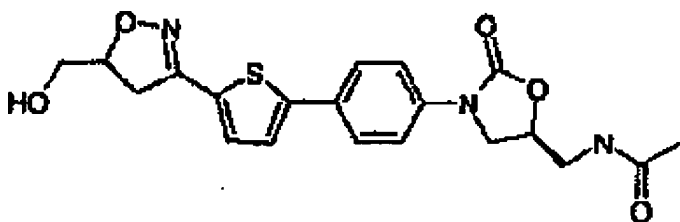
[3-(4'-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl-dinatriumphosphat



[0260]

[3-(4'-((5S)-5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl-dihydrogenphosphat (78 mg) wurde in Wasser (15 ml) suspendiert. Der pH-Wert wurde mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung langsam von ≈ pH 3,5 auf ≈ pH 7,5 eingestellt. Durch Entfernung des Wassers mittels Gefriertrocknung wurden 130 mg weißer Feststoff (gewünschtes Produkt + überschüssiges Natriumhydrogencarbonat) erhalten.

Beispiel 49: N-((5S)-3-(4-{5-[5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]thien-2-yl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid

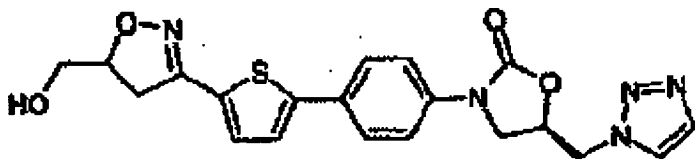


[0261] N-((5S)-2-Oxo-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (500 mg, 1,26 mM), [3-(5-Bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (330 mg, 1,26 mM), Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (130 mg, 0,126 mM) und Tri-2-furylphosphin (58 mg, 0,252 mM) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (10 ml) wurde die Suspension 16 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was die Titelverbindung (220 mg) ergab.

MS (APCI): 416 (M + 1) für C₂₀H₂₁N₃O₅S

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,84 (s, 3H); 3,18–3,51 (m, 6H); 3,80 (t, 1H); 4,15 (t, 1H); 4,73 (m, 2H); 5,08 (m, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,59 (d, 2H); 7,75 (d, 2H); 8,25 (t, 1H).

Beispiel 50: (5R)-3-(4-{5-[5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]thien-2-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



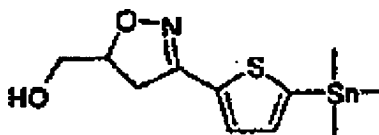
[0262] (5R)-3-(4-Iodphenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (214 mg, 0,58 mM), {3-[5-(Trimethylstannyl)thien-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methanol (200 mg, 0,58 mM), Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (60 mg, 0,058 mM) und Tri-2-furylphosphin (27 mg, 0,116 mM) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (5 ml) wurde die Suspension 16 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was die Titelverbindung (100 mg) ergab.

MS (APCI): 426 (M + 1) für C₂₀H₁₉N₅O₄S

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,18–3,57 (m, 5H); 3,94 (dd, 1H); 4,31 (t, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,84 (d, 2H); 5,16 (m, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,71 (d, 2H); 7,76 (s, 1H); 8,18 (s, 1H).

[0263] Das Zwischenprodukt für diese Verbindung wurde folgendermaßen hergestellt:

{3-[5-(Trimethylstannyl)thien-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methanol



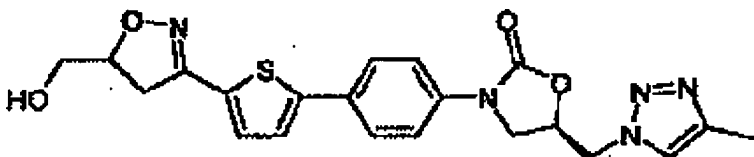
[0264] [3-(5-Bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (3,7 g, 14,10 mM) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (593 mg, 0,847 mM) wurde unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (50 ml) wurde die Suspension auf 90°C erhitzt. Nach Zugabe von Hexamethyldizinn (5,00 g, 15,53 mM) wurde die erhaltene Lösung 16 Stunden bei 90°C gerührt. Dann wurde die Lösung abgekühlt und dann durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan an Kieselgel chromatographiert, was das gewünschte Produkt (2,5 g) ergab.

MS (APCI): 347 (M + 1) für C₁₁H₁₇NO₂SSn

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,36 (s, 9H); 3,19 (dd, 1H); 3,40 (dd, 1H); 3,49 (br t, 2H); 4,70 (m, 1H); 4,98 (t, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,41 (d, 1H).

Beispiel 51:

(5R)-3-(4-{5-[5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]thien-2-yl}phenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on



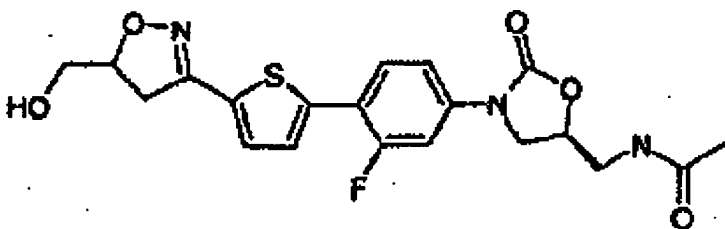
[0265] (5R)-3-(4-Iodphenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (222 mg, 0,58 mM), {3-[5-(Trimethylstannyl)thien-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methanol (200 mg, 0,58 mM), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (60 mg, 0,058 mM) und Tri-2-furylphosphin (27 mg, 0,116 mM) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (5 ml) wurde die Suspension 16 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was die Titelverbindung (90 mg) ergab.

MS (APCI): 440 (M + 1) für $C_{21}H_{21}N_5O_4S$

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,23 (s, 3H); 3,18–3,56 (m, 4H); 3,91 (dd, 1H); 4,26 (t, 1H); 4,76 (m, 3H); 5,01 (t, 1H); 5,11 (m, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,54 (d, 2H); 7,71 (d, 2H); 7,87 (s, 1H).

Beispiel 52 :

N-[[[(5S)-3-(3-Fluor-4-{5-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]thien-2-yl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid



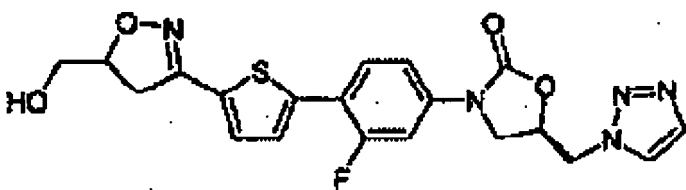
[0266] N-[[[(5S)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid (273 mg, 0,72 mM), {3-[5-(Trimethylstannyl)thien-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methanol (250 mg, 0,72 mM), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (75 mg, 0,072 mM) und Tri-2-furylphosphin (34 mg, 0,145 mM) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (5 ml) wurde die Suspension 16 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was die Titelverbindung (180 mg) ergab.

MS (APCI): 434 (M + 1) für $C_{20}H_{20}N_3O_5SF$

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,84 (s, 3H); 3,19–3,52 (m, 6H); 3,79 (dd, 1H); 4,17 (t, 1H); 4,76 (m, 2H); 5,01 (m, 1H); 7,41–7,44 (m, 2H); 7,56 (d, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,87 (t, 1H); 8,24 (t, 1H).

Beispiel 53 :

(5R)-3-(3-Fluor-4-{5-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]thien-2-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



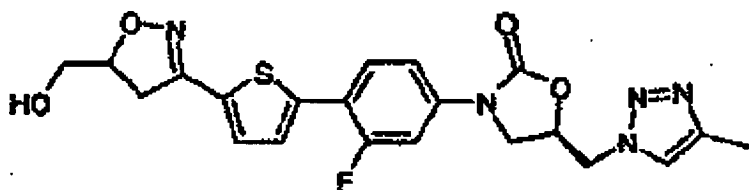
[0267] (5R)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (280 mg, 0,72 mM), {3-[5-(Trimethylstannyl)thien-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methanol (250 mg, 0,72 mM), Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (75 mg, 0,072 mM) und Tri-2-furylphosphin (34 mg, 0,145 mM) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (5 ml) wurde die Suspension 16 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was die Titelverbindung (170 mg) ergab.

MS (APCI): 444 (M + 1) für $C_{20}H_{18}N_5O_4SF$

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,19–3,52 (m, 6H); 3,95 (dd, 1H); 4,31 (t, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,87 (d, 2H); 5,09 (m, 1H); 5,20 (m, 1H); 7,36–7,40 (m, 2H); 7,54–7,59 (m, 2H); 7,77 (s, 1H); 7,86 (t, 1H); 8,18 (s, 1H).

Beispiel 54:

(5R)-3-(3-Fluor-4-{5-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]thien-2-yl}phenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on

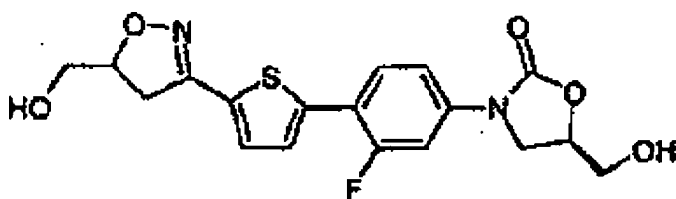


[0268] (5R)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (232 mg, 0,58 mM), {3-[5-(Trimethylstannyl)thien-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methanol (200 mg, 0,58 mM), Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (60 mg, 0,058 mM) und Tri-2-furylphosphin (27 mg, 0,116 mM) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (5 ml) wurde die Suspension 16 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was die Titelverbindung (160 mg) ergab.

MS (APCI): 458 (M + 1) für $C_{21}H_{20}N_5O_4SF$

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,23 (s, 3H); 3,18–3,52 (m, 4H); 3,92 (dd, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,69–4,84 (m, 3H); 5,01 (t, 1H); 5,16 (m, 1H); 7,37–7,40 (m, 2H); 7,57–7,67 (m, 2H); 7,84–7,94 (m, 2H).

Beispiel 55: (5R)-3-(3-Fluor-4-{5-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]thien-2-yl}phenyl)-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



[0269] (5R)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (195 mg, 0,58 mM), {3-[5-Trimethylstannyl)thien-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methanol (200 mg, 0,58 mM), Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (60 mg, 0,058 mM) und Tri-2-furylphosphin (27 mg, 0,116 mM) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (5 ml) wurde die Suspension 16 Stunden auf 90°C erhitzt.

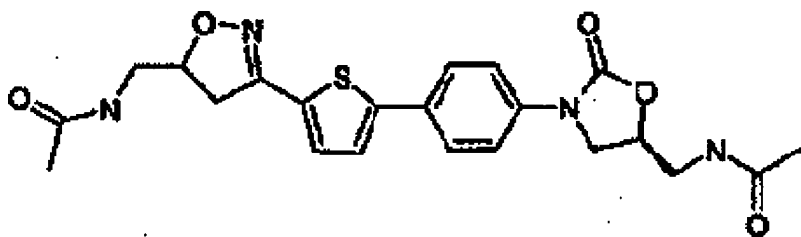
[0270] Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was die Titelverbindung (60 mg) ergab.

MS (APCI): 393 (M + 1) für $C_{18}H_{17}N_2O_5SF$

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,19–3,72 (m, 9H); 3,88 (dd, 1H); 4,16 (t, 1H); 4,75 (m, 2H); 7,40 (dd, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,86 (t, 1H).

Beispiel 56:

N-(((5S)-3-[4-(5-{5-[(Acetylamino)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}thien-2-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid

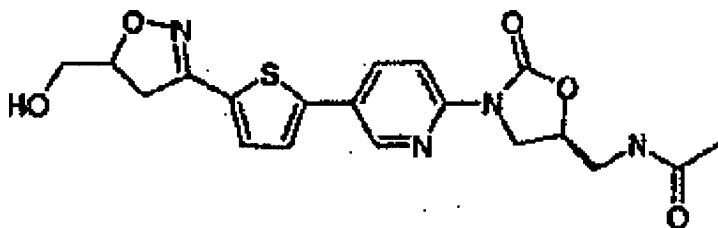


[0271] N-(((5S)-2-Oxo-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid (500 mg, 1,26 mM), N-[[3-(5-Bromthien-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]acetamid (382 mg, 1,26 mM), Tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (130 mg, 0,126 mM) und Tri-2-furylphosphin (58 mg, 0,252 mM) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (5 ml) wurde die Suspension 5 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was die Titelverbindung (85 mg) ergab.

MS (APCI): 457 (M + 1) für C₂₂H₂₄N₄O₅S

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,83 (s, 6H); 3,13–3,52 (m, 6H); 3,80 (dd, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,75 (m, 2H); 5,08 (m, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,59 (d, 2H); 7,73 (d, 2H); 8,15 (t, 1H); 8,25 (t, 1H).

Beispiel 57: N-(5R)-3-(5-{5-[5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]thien-2-yl}pyrid-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-ylmethylacetamid



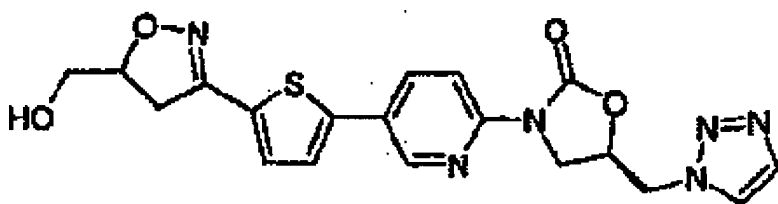
[0272] N-[[[(5S)-3-(5-Brompyrid-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid (181 mg, 0,58 mM), {3-[5-(Trimethylstannyl)thien-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methanol (200 mg, 0,58 mM), Tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (60 mg, 0,058 mM) und Tri-2-furylphosphin (27 mg, 0,116 mM) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (5 ml) wurde die Suspension 5 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was die Titelverbindung (118 mg) ergab.

MS (APCI): 417 (M + 1) für C₁₉H₂₀N₄O₅S

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,83 (s, 3H); 3,21–3,52 (m, 6H); 3,89 (dd, 1H); 4,24 (t, 1H); 4,76 (m, 2H); 5,03 (m, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 8,15 (m, 2H); 8,26 (t, 1H); 8,74 (m, 1H).

Beispiel 58:

(5R)-3-(5-{5-[5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]thien-2-yl}pyrid-2-yl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



[0273] (5R)-3-(5-Brompyrid-2-yl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (187 mg, 0,58 mM), {3-[5-(Trimethylstannyl)thien-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methanol (200 mg, 0,58 mM), Tris(dibenzylidene-

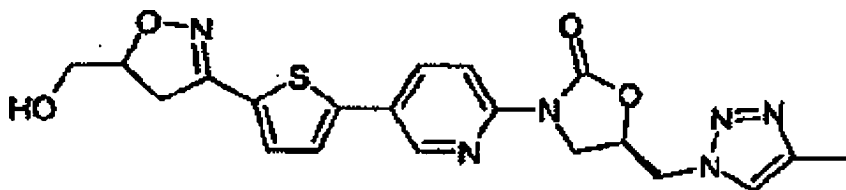
naceton)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (60 mg, 0,058 mM) und Tri-2-furylphosphin (27 mg, 0,116 mM) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (5 ml) wurde die Suspension 5 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was die Titelverbindung (99 mg) ergab.

MS (APCI): 427 (M + 1) für C₁₉H₁₈N₆O₄S

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,19–3,52 (m, 4H); 4,06 (dd, 1H); 4,34 (t, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,87 (d, 2H); 5,02 (m, 1H); 5,17 (m, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,74 (d, 1H).

Beispiel 59:

(5R)-3-(5-{5-[5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]thien-2-yl}pyrid-2-yl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on

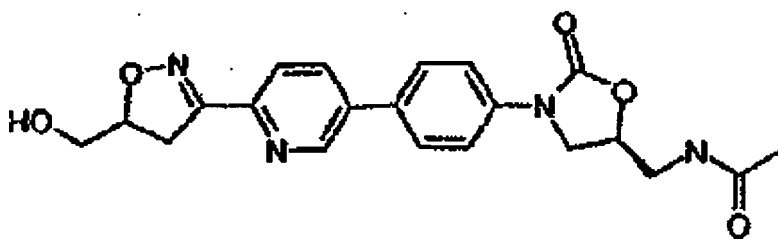


[0274] (5R)-3-(5-Bromopyrid-2-yl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (195 mg, 0,58 mM), {3-[5-(Trimethylstannyl)thien-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methanol (200 mg, 0,58 mM), Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (60 mg, 0,058 mM) und Tri-2-furylphosphin (27 mg, 0,116 mM) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (5 ml) wurde die Suspension 5 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was die Titelverbindung (72 mg) ergab.

MS (APCI): 441 (M + 1) für C₁₉H₁₈N₆O₄S

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,22 (s, 3H); 3,19–3,52 (m, 4H); 4,02 (dd, 1H); 4,34 (t, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,83 (d, 2H); 5,15 (m, 2H); 7,40 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,86 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,73 (d, 1H).

Beispiel 60: N-[(5S)-3-(4-{2-[5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyrid-5-yl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid



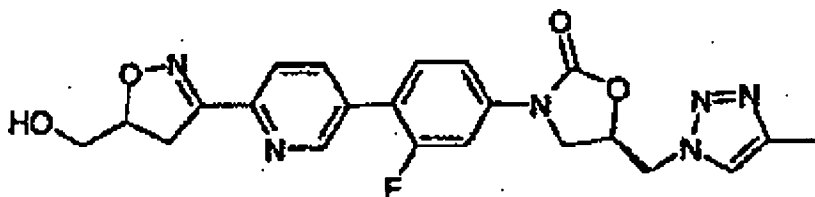
[0275] N-[(5S)-2-Oxo-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamid (300 mg, 0,76 mM), [3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (194 mg, 0,76 mM), Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (78 mg, 0,076 mM) und Tri-2-furylphosphin (35 mg, 0,152 mM) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (5 ml) wurde die Suspension 15 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was die Titelverbindung (83 mg) ergab.

MS (APCI): 411 (M + 1) für C₂₁H₂₂N₄O₅

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,85 (s, 3H); 3,25–3,58 (m, 6H); 3,81 (dd, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,77 (m, 2H); 5,01 (m, 1H); 7,68 (d, 2H); 7,83 (d, 2H); 7,95 (d, 1H); 8,18 (dd, 1H); 8,25 (t, 1H); 8,98 (d, 1H).

Beispiel 61:

(5R)-3-(3-Fluor-4-{2-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyrid-5-yl}phenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on



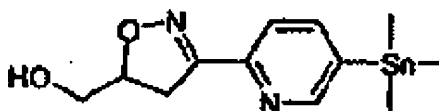
[0276] (5R)-3-(3-Fluor-4-iodphenyl)-5-[(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (236 mg, 0,58 mM), {3-[5-(Trimethylstannyl)pyridin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methanol (200 mg, 0,58 mM), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (60 mg, 0,058 mM) und Tri-2-furylphosphin (27 mg, 0,116 mM) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (5 ml) wurde die Suspension 5 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was die Titelverbindung (70 mg) ergab.

MS (APCI): 453 (M + 1) für C₂₂H₂₁N₆O₄F

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,23 (s, 3H); 3,25–3,54 (m, 4H); 3,94 (dd, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,77 (d, 2H); 4,84 (m, 1H); 5,01 (m, 1H); 5,16 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,05 (m, 1H); 8,83 (d, 1H).

[0277] Das Zwischenprodukt für diese Verbindung wurde folgendermaßen hergestellt:

{3-[5-(Trimethylstannyl)pyridin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methanol

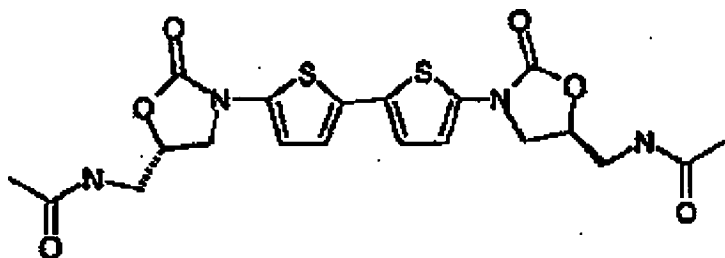


[0278] [3-(5-Bromopyrid-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]-methanol (3,6 g, 14,0 mM) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-Chlorid (982 mg, 1,4 mM) wurden unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (50 ml) wurde die Suspension auf 90°C erhitzt. Nach Zugabe von Hexamethyldizinn (5,00 g, 15,4 mM) wurde die erhaltene Lösung 16 Stunden bei 90°C gerührt. Dann wurde die Lösung abgekühlt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was das gewünschte Produkt (2,0 g) ergab.

MS (APCI): 341 (M + 1) für C₁₂H₁₈N₂O₂Sn

NMR (DMSO-d₆) δ: 0,33 (s, 9H); 3,36 (dd, 1H); 3,43 (dd, 1H); 3,54 (m, 2H); 4,74 (m, 1H); 4,98 (m, 1H); 7,92 (dd, 1H); 8,10 (dd, 1H); 8,98 (d, 1H).

Beispiel 62: N-[[[(5S)-3-(5'-{5-[(Acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2,2'-bithien-5-yl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamid



[0279] N-Acetyl-N-[[[(5S)-3-(5-iodthien-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]carbaminsäure-tert.-butylester (233 mg, 0,50 mM), 4-(Trimethylstannyl)pyridin (143 mg, 0,60 mM), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (63 mg, 0,089 mM) und Triethylamin (0,170 ml) wurden in einen Kolben gegeben. Die Feststoffe wurden entgast und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dimethylformamid (5 ml) wurde die Suspension 18 Stunden auf 60°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 55% Essigsäureethylester in Hexan

als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert, was die Titelverbindung (51 mg) ergab. Diese Verbindung wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und dann mit Trifluoressigsäure (1 ml) behandelt. Die Lösung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand erneut mit Dichlormethan eingedampft, was das gewünschte Produkt in Form eines Feststoffs (28 mg) ergab.

Fp.: 257–260°C

MS (APCI): 479 (M + 1) für C₂₀H₂₂N₄O₆

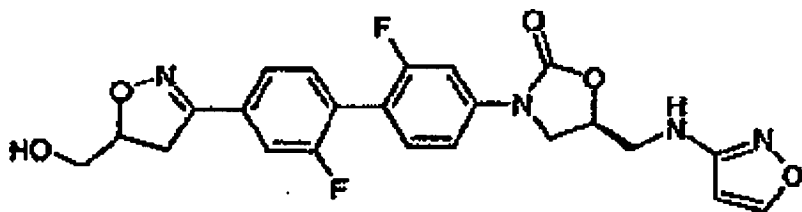
NMR (DMSO-d₆) δ: 1,46 (s, 3H); 3,06 (br t, 2H); 3,35 (m, 1H); 3,74 (t, 1H); 4,46 (m, 1H); 6,08 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 7,86 (br t, 1H).

[0280] Der bei dieser Umsetzung verwendete N-Acetyl-N-[(5S)-3-(5-iodthien-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}carbaminsäure-tert.-butylester ist durch Schützen von N-((5S)-[3-(5-iodthien-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)acetamid mit einer tert.-Butoxycarbonylgruppe zugänglich [Riedl, Bernd; Haebich, Dieter; Stolle, Andreas; Wild, Hanno; Endermann, Rainer; Bremm, Klaus Dieter; Kroll, Hein-Peter; Labischinski, Harald; Schaller, Klaus; Werling, Hans-Otto. Preparation of 3-heteroaryl-2-oxazolidinones as antibacterials. EP 693491 A1 (1996)]

[0281] Das folgende Beispiel wurde in Analogie zu obigem Beispiel 19 hergestellt:

Beispiel 63:

(5S)-3-{2,2'-Difluor-4'-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-[(isoxazol-3-ylamino)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on



Ausbeute = 22 mg

MS (ESP+): (M + H)⁺ 471,31 für C₂₃H₂₀F₂N₄O₅

NMR (DMSO-d₆): 3,20 (dd, 1H); 3,41 bis 3,52 (m, 4H); 3,57 (dd, 1H); 3,85 (q, 1H); 4,20 (t, 1H); 4,77 (m, 1H); 4,91 (m, 1H); 6,03 (d, 1H); 6,59 (t, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,48 bis 7,57 (m, 3H); 7,59 bis 7,65 (m, 2H); 8,33 (d, 1H).

Beispiel 64

[0282] Im folgenden werden repräsentative pharmazeutische Dosierungsformen, die eine erfindungsgemäße Verbindung einen in vivo hydrolysierbaren Ester oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon einschließlich eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes eines in vivo hydrolysierbaren Esters (im folgenden Verbindung X) enthalten, für die therapeutische oder prophylaktische Anwendung bei Menschen erläutert:

(a)

Tablette I	mg/Tablette
Verbindung X	500
Lactose Ph. Eur.	430
Croscarmellose-Natrium	40
Polyvinylpyrrolidon	20
Magnesiumstearat	10

(b)

Tablette II	mg/Tablette
Verbindung X	100
Lactose Ph. Eur.	179
Croscarmellose-Natrium	12
Polyvinylpyrrolidon	6
Magnesiumstearat	3

(c)

Tablette III	mg/Tablette
Verbindung X	50
Lactose Ph. Eur.	229
Croscarmellose-Natrium	12
Polyvinylpyrrolidon	6
Magnesiumstearat	3

(d)

Tablette IV	mg/Tablette
Verbindung X	1
Lactose Ph. Eur.	92
Croscarmellose-Natrium	4
Polyvinylpyrrolidon	2
Magnesiumstearat	1

(e)

Kapsel	mg/Kapsel
Verbindung X	10
Lactose Ph. Eur.	389
Croscarmellose-Natrium	100
Magnesiumstearat	1

(f)

Injektion I	
Verbindung X	50% w/v
Isotonische wäßrige Lösung	ad 100%

(g)

Injektion II (z.B. Bolus)	
Verbindung X	10% w/v
Isotonische wäßrige Lösung	ad 100%

(h)

Injektion III	
Verbindung X	5% w/v
Isotonische wässrige Lösung	ad 100%

(i)

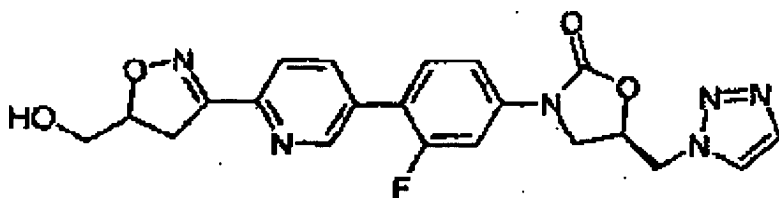
Injektion IV (z.B. Infusion)	
Verbindung X	1% w/v
Isotonische wässrige Lösung	ad 100%

[0283] Als Formulierungshilfsmittel können Puffer, pharmazeutisch annehmbare Tenside, Öle oder Cosolventien, wie Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glycerin oder Ethanol, Gleitmittel (wie Siliciumdioxid) oder Komplexbildner wie ein Cyclodextrin (beispielsweise Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin oder Sulfobutylether- β -cyclodextrin) verwendet werden. Außerdem können gegebenenfalls Verbesserungen der Wasserlöslichkeit erzielt werden, beispielsweise durch Konjugation einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem Phospholipid (wie einem (Phospho)Cholin-Derivat) zur Bildung einer micellaren Emulsion.

[0284] Anmerkung: Die obigen Formulierungen können nach in der Pharmazie gut bekannten herkömmlichen Methoden erhalten werden, beispielsweise gemäß „Remington: The Science & Practice of Pharmacy“ Band I & II (Hrsg. A. R. Gennaro (Chairman) et al.; Verlag: Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 19. Auflage – 1995) und „Pharmaceutics – The Science of Dosage Form Design“ (Hrsg. M. E. Aulton; Verlag: Churchill Livingstone; Erstveröffentlichung 1988). Die Tabletten (a)–(d) können mit herkömmlichen Mitteln (mit Polymer) beschichtet werden, beispielsweise zur Bereitstellung eines magensaftresistenten Überzugs aus Celluloseacetatphthalat.

Beispiel 65:

(5R)-3-(3-Fluor-4-(6-(5-hydroxymethyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



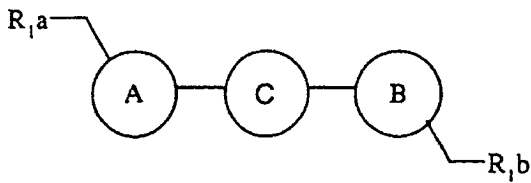
[0285] (5R)-3-(3-Fluor-4-iodophenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (342 mg, 0,88 mM), {3-[5-(Trimethylstannyl)pyridin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl}methanol (300 mg, 0,88 mM), Tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0)-Chloroform-Addukt (91 mg, 0,088 mM, 0,1 äquiv.) und Tri-2-furylphosphin (41 mg, 0,176 mM, 0,2 äquiv.) wurden in einen Kolben gegeben. Der Inhalt des Kolbens wurde entgast und unter Stickstoff gesetzt. Nach Zugabe von wasserfreiem Dioxan (5 ml) wurde die Mischung 5 Stunden auf 90°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck verbliebene Rückstand wurde mittels Chromatographie (Kieselgel; Elution mit 5% Methanol in Dichlormethan) gereinigt, was die Titelverbindung (170 mg) ergab.

MS (APCI): 439 (M + 1) für C₂₁H₁₉N₆O₄F

NMR (DMSO-d₆) δ : 3,42–3,54 (m, 4H); 3,96 (dd, 1H); 4,31 (t, 1H); 4,80 (m, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,00 (brs, 1H); 5,20 (m, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,57 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,98–8,07 (m, 2H); 8,19 (s, 1H); 8,82 (brs, 1H).

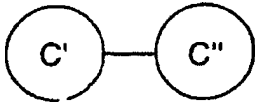
Patentansprüche

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



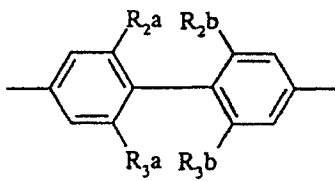
(I)

worin in (I) C für eine Biarylgruppierung C'-C''

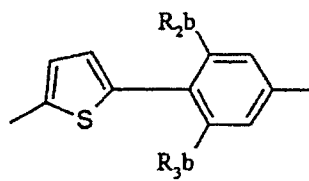


steht,

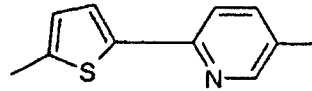
wobei C' und C'' unabhängig voneinander für solche Aryl- oder Heteroarylringe stehen, daß das zentrale Fragment C durch eine der nachstehenden Gruppen D bis L wiedergegeben wird:



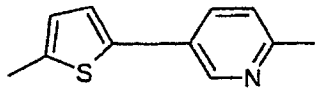
D



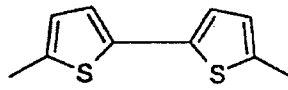
E



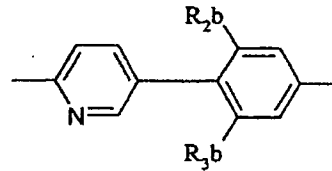
F



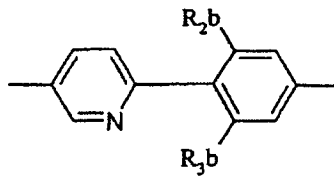
G



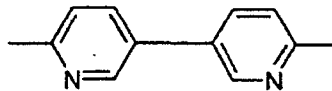
H



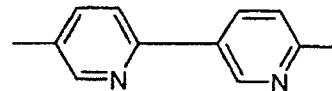
I



J



K

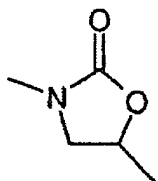


L

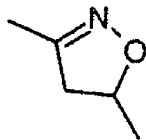
worin die Gruppen D bis L in jeder der beiden Orientierungen an die Ringe A und B gebunden sein können;
 worin in den Gruppen D bis L, R_{2,a}, R_{2,b}, R_{3,a} und R_{3,b} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen;

worin A und B unabhängig voneinander unter

i)



ii)



und

ausgewählt sind, wobei i) und/oder ii) wie in (I) gezeigt über die Position 3 an die Gruppe C gebunden und in Position 5 wie in (I) gezeigt durch -CH₂-R_{1,a} und -CH₂-R_{1,b} substituiert sind;

R_{1,a} und R_{1,b} unabhängig voneinander unter Hydroxy, -NHC(=W)R₄, -OC(=O)R₄,



ausgewählt sind, wobei W für O oder S steht,

R_4 für Wasserstoff, Amino, C_{1-4} -Alkyl, $-NH-C_{1-4}$ -Alkyl, $-N(Di-C_{1-4}\text{-alkyl})$, $-O-C_{1-4}$ -Alkyl oder $-S-C_{1-4}$ -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, $-(CH_2)_p-C_{3-6}$ -Cycloalkyl oder $-(CH_2)_p-C_{3-6}$ -Cycloalkenyl mit p gleich 0, 1 oder 2 steht;

worin in a)

HET-1 für einen C-verknüpften 5-gliedrigen Heteroarylring steht, der 2 bis 4 unabhängig voneinander unter N, O und S ausgewählte Heteroatome enthält und gegebenenfalls an einem verfügbaren Kohlenstoffatom durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Amino, C_{1-4} -Alkylamino, Di- C_{1-4} -alkylamino, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Halogen, Cyano und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und/oder an einem verfügbaren Stickstoffatom (mit der Maßgabe, daß der Ring dadurch nicht quaternisiert wird) durch C_{1-4} -Alkyl substituiert ist; oder

HET-1 für einen C-verknüpften 6-gliedrigen Heteroarylring steht, der 2 oder 3 Stickstoff-Heteroatome enthält und gegebenenfalls an einem verfügbaren C-Atom durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Amino, C_{1-4} -Alkylamino, Di- C_{1-4} -alkylamino, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Halogen, Cyano und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und/oder an einem verfügbaren Stickstoffatom (mit der Maßgabe, daß der Ring dadurch nicht quaternisiert wird) durch C_{1-4} -Alkyl substituiert ist;

worin in b)

HET-2 für einen N-verknüpften 5-gliedrigen, vollständig oder teilweise ungesättigten heterocyclischen Ring steht, der entweder (i) 1 bis 3 weitere Stickstoff-Heteroatome oder (ii) ein weiteres unter O und S ausgewähltes Heteroatom zusammen mit einem fakultativen weiteren Stickstoff-Heteroatom enthält und gegebenenfalls an einem C-Atom durch eine Oxo- oder Thioxogruppe substituiert ist und/oder gegebenenfalls an einem verfügbaren C-Atom durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Amino, C_{1-4} -Alkylamino, Di- C_{1-4} -alkylamino, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Halogen, Cyano und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und/oder an einem verfügbaren Stickstoffatom (mit der Maßgabe, daß der Ring dadurch nicht quaternisiert wird) durch C_{1-4} -Alkyl substituiert ist; oder

HET-2 für einen N-verknüpften 6-gliedrigen Dihydroheteroarylring steht, der insgesamt bis zu drei Stickstoff-Heteroatome (einschließlich des verknüpfenden Heteroatoms) enthält und gegebenenfalls an einem geeigneten C-Atom durch Oxo oder Thixo substituiert ist und/oder an einem verfügbaren C-Atom durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Amino, C_{1-4} -Alkylamino, Di- C_{1-4} -alkylamino, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Halogen, Cyano und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und/oder an einem verfügbaren Stickstoffatom (mit der Maßgabe, daß der Ring dadurch nicht quaternisiert wird) durch C_{1-4} -Alkyl substituiert ist;

und Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl und Cycloalkenyl in Substituenten an HET-1 und HET-2 oder in R_4 jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrmals durch F, Cl oder CN substituiert sind;

worin in c)

R_5 für Wasserstoff, C_{3-6} -Cycloalkyl, Phenyloxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Fluorenyloxycarbonyl, Benzylloxycarbonyl, C_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch Cyano oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl), $-CO_2R_8$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)SR_8$, $-C(=S)R_8$, $P(O)(OR_9)(OR_{10})$ und $-SO_2R_{11}$ steht, wobei R_8 , R_9 , R_{10} und R_{11} die unten angegebene Bedeutung besitzen;

R_6 für Cyano, $-COR_{12}$, $-COOR_{12}$, $-CONHR_{12}$, $-CON(R_{12})(R_{13})$, $-SO_2R_{12}$, $-SO_2NHR_{12}$, $-SO_2N(R_{12})(R_{13})$ oder NO_2 steht, wobei R_{12} und R_{13} die unten angegebene Bedeutung besitzen;

R_7 für Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, $-OR_{12}$, $-SR_{12}$, Amino, NHR_{12} , $N(R_{12})(R_{13})$, C_{1-8} -Alkylaryl oder Mono-, Di-, Tri- und Perhalogen- C_{1-8} -alkyl steht;

R_8 für Wasserstoff, C_{3-6} -Cycloalkyl, Trifluormethyl, Phenyl, Benzyl, C_{1-5} -Alkanoyl, C_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch unabhängig voneinander unter C_{1-5} -Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Cyano, bis zu 3 Halogenatomen und $-NR_{14}R_{15}$ (worin R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Phenyl und C_{1-4} -Alkyl ausgewählt sind) ausgewählte Substituenten) steht;

R_9 und R_{10} unabhängig voneinander unter Wasserstoff und C_{1-4} -Alkyl ausgewählt sind;

R_{11} für C_{1-4} -Alkyl oder Phenyl steht;

R_{12} und R_{13} unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Alkyl und Aryl ausgewählt sind oder R_{12} und R_{13} im Fall einer $N(R_{12})(R_{13})$ -Gruppe zusätzlich mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine gegebenenfalls substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Morpholinylgruppe bilden können;

mit der Maßgabe, daß für den Fall, daß die Gruppe C für eine Gruppe I oder eine Gruppe J steht und beide Gruppen A und B für Oxazolidinone stehen und das an die Pyridylgruppe in C gebundene Oxazolidinon (A oder

B) einen Substituenten ($R_{1a}\text{-CH}_2$ bzw. $R_{1b}\text{-CH}_2$) trägt, bei dem es sich entweder um eine Hydroxymethylgruppe oder eine Acetoxymethylgruppe handelt, das an die Phenylgruppe in C gebundene Oxazolidinon (B oder A) nicht durch eine Acetamidomethylgruppe ($R_{1b}\text{-CH}_2$ bzw. $R_{1a}\text{-CH}_2$) substituiert ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin C für die Gruppe D steht; R_{2a} und R_{2b} beide für Wasserstoff stehen, R_{3a} und R_{3b} beide für Wasserstoff oder beide für Fluor stehen; R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter Hydroxy, -NH-CO- C_{1-4} -Alkyl, -NHCS- C_{1-4} -Alkyl, -NHCOO- C_{1-4} -Alkyl, -NH-HET-1 und HET-2 ausgewählt sind, wobei HET-1 und HET-2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin C für die Gruppe D steht; R_{2a} und R_{2b} beide für Wasserstoff stehen, R_{3a} und R_{3b} beide für Wasserstoff oder beide für Fluor stehen; R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter Hydroxy, -NH-CO- C_{1-4} -Alkyl, -NH-HET-1 und HET-2 ausgewählt sind, wobei HET-1 und HET-2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin eine der Gruppen A und B für einen Oxazolidinonring steht und die andere für einen Isoxalinring steht.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin C für die Gruppe D steht; A und B beide für Oxazolidinonringe stehen; R_{2a} und R_{2b} beide für Wasserstoff stehen, R_{3a} und R_{3b} beide für Wasserstoff oder beide für Fluor stehen; R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter -NHCO- C_{1-4} -Alkyl, -NH-HET-1 und HET-2 ausgewählt sind, wobei HET-1 für Isoxazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl oder Isothiazolyl steht und HET-2 für 1,2,3-Triazol-1-yl oder Tetrazol-2-yl steht.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin C für die Gruppe D steht; eine der Gruppen A und B für einen Oxazolidinonring steht und die andere für einen Isoxalinring steht; R_{2a} und R_{2b} beide für Wasserstoff stehen, R_{3a} und R_{3b} beide für Wasserstoff oder beide für Fluor stehen; R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter -NHCO- C_{1-4} -Alkyl, -NH-HET-1 und HET-2 ausgewählt sind, wobei HET-1 für Isoxazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl oder Isothiazolyl steht und HET-2 für 1,2,3-Triazol-1-yl oder Tetrazol-2-yl steht.

7. Verbindung nach Anspruch 5 oder 6 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin HET-2 für methyl- oder trifluormethylsubstituiertes 1,2,3-Triazol-1-yl steht.

8. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin C unter den Gruppen E, J und I ausgewählt ist; A und B beide für Oxazolidinonringe stehen; R_{2a} und R_{2b} beide für Wasserstoff stehen, R_{3a} und R_{3b} beide für Wasserstoff oder beide für Fluor stehen; R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter -NHCO- C_{1-4} -Alkyl, -NH-HET-1 und HET-2 ausgewählt sind, wobei HET-1 für Isoxazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl oder Isothiazolyl steht und HET-2 für 1,2,3-Triazol-1-yl oder Tetrazol-2-yl steht.

9. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin C unter den Gruppen E, J und I ausgewählt ist; eine der Gruppen A und B für einen Oxazolidinonring steht und die andere für einen Isoxalinring steht; R_{2a} und R_{2b} beide für Wasserstoff stehen, R_{3a} und R_{3b} beide für Wasserstoff oder beide für Fluor stehen; R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter -NHCO- C_{1-4} -Alkyl, -NH-HET-1 und HET-2 ausgewählt sind, wobei HET-1 für Isoxazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl oder Isothiazolyl steht und HET-2 für 1,2,3-Triazol-1-yl oder Tetrazol-2-yl steht.

10. Verbindung nach Anspruch 8 oder 9 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin HET-2 für methyl- oder trifluormethylsubstituiertes 1,2,3-Triazol-1-yl steht.

11. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin C unter den Gruppen E, J und I ausgewählt ist; A und B beide für Oxazolidinonringe stehen; eine der Gruppen R_{2a} , R_{2b} , R_{3a} und R_{3b} für Fluor steht und die anderen für Wasserstoff stehen; R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter -NHCO- C_{1-4} -Alkyl, -NH-HET-1 und HET-2 ausgewählt sind, wobei HET-1 für Isoxazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl oder Isothiazolyl steht und HET-2 für 1,2,3-Triazol-1-yl oder Tetrazol-2-yl steht.

12. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin C unter den Gruppen E, J und I ausgewählt ist; eine der Gruppen A und B für einen Oxazolidinonring steht und die andere für einen Isoxazolinring steht; eine der Gruppen R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} und R_{3b} für Fluor steht und die anderen für Wasserstoff stehen; R_{1a} und R_{1b} unabhängig voneinander unter -NH-CO-C₁₋₄-Alkyl, -NH-HET-1 und HET-2 ausgewählt sind, wobei HET-1 für Isoxazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl oder Isothiazolyl steht und HET-2 für 1,2,3-Triazol-1-yl oder Tetrazol-2-yl steht.

13. Verbindung nach Anspruch 11 oder 12 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin HET-2 für methyl- oder trifluormethylsubstituiertes 1,2,3-Triazol-1-yl steht.

14. Verbindung nach Anspruch 13 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, bei der es sich um (5R)-3-(3-Fluor-4-(6-(5-hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on handelt.

15. Verbindung, ausgewählt unter:

(5S,5S')-N-(3-{4'-[5-(Acetylaminomethyl)-2-oxooxazolidin-3-yl]-2,2'-difluorbiphenyl-4-yl}-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl)acetamid;

N-(((5S,5'RS)-3-{4'-[5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid;

(5R,5RS')-3-{2-Fluor-4'-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on;

N-(((5S)-3-{4'-[(5R)-5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid;

N-(((5S)-3-{4'-[(5S)-5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamid und

(5R)-3-(3-Fluor-4-{5-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]thien-2-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on;

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

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon zur Verwendung als Arzneimittel.

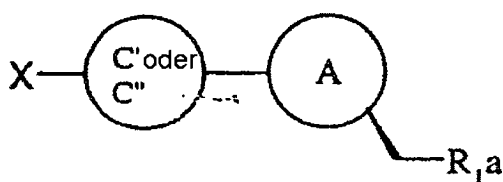
17. Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo hydrolysierbaren Esters davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Hervorrufung einer antibakteriellen Wirkung bei einem Warmblüter.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine erfindungsgemäße Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon und ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

19. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder pharmazeutisch annehmbarer Salze oder in vivo hydrolysierbarer Ester davon, bei dem man:

(a) nach Standardmethoden der Chemie in einer anderen erfindungsgemäßen Verbindung einen Substituenten modifiziert oder in eine andere Verbindung der Formel (I) einen Substituenten einführt;

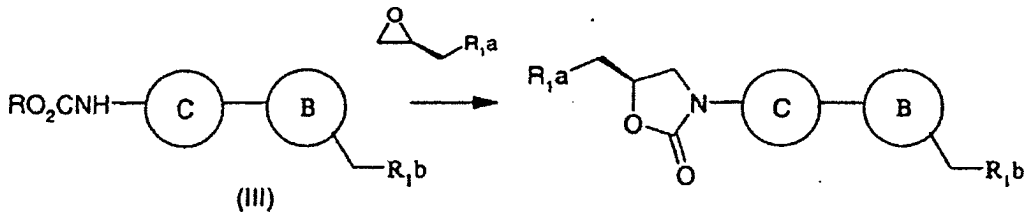
(b) zwei Moleküle einer Verbindung der Formel (II) (worin X für eine bei der Palladiumkupplung brauchbare Abgangsgruppe steht) so umsetzt, daß die beiden Aryl-X- oder Heteroaryl-X-Bindungen durch eine Aryl-Aryl-, Heteroaryl-Aryl- oder Heteroaryl-Heteroaryl-Bindung ersetzt werden



(II)

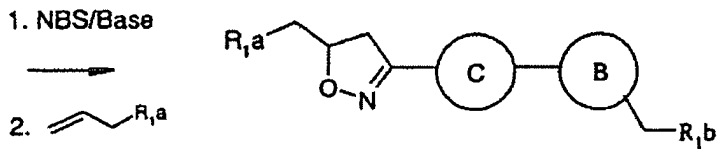
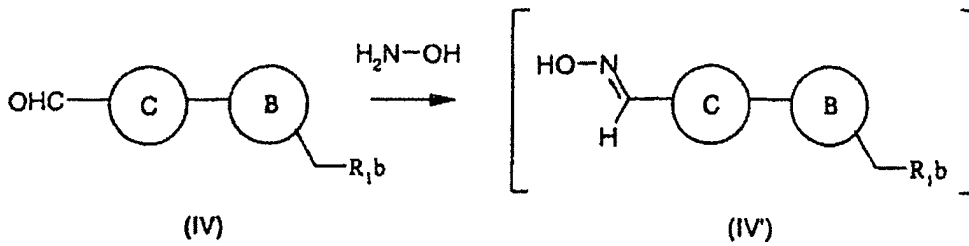
(c) ein carbamatfunktionelles (Hetero)biarylderivat (III) mit einem geeignet substituierten Oxyran umgesetzt, wo-

durch an der nicht entwickelten Arylposition ein Oxazolidinonring gebildet wird;

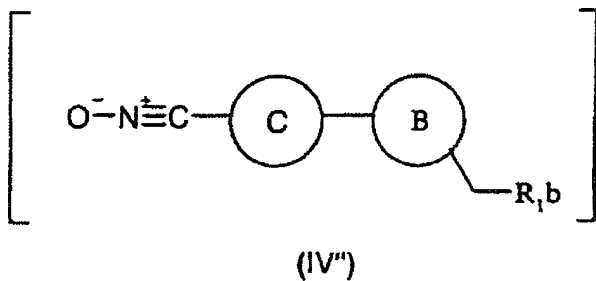


oder dieses Verfahren variiert, indem man das Carbamat durch ein Isocyanat oder ein Amin ersetzt und/oder das Oxyran durch ein äquivalentes Reagenz $X-CH_2CH(O- \text{gegebenenfalls geschützt}) CH_2R_{1,a}$, worin X für eine austauschbare Gruppe steht, ersetzt;

(d) ein (Hetero)biarylderivat (IV) umsetzt, wodurch an der nicht entwickelten Arylposition ein Isoxazolinring gebildet wird;



oder dieses Verfahren variiert, indem man das reaktive Zwischenprodukt (ein Nitroxid IV'') auf anderem Wege als durch Oxydation eines Oxyms (IV') erhält.



Es folgt kein Blatt Zeichnungen