



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 03 754 T3** 2008.06.05

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 286 998 B2**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 03 754.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB01/01815**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 921 669.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/081350**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.04.2001**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **01.11.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.03.2003**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **09.06.2004**

(97) Veröffentlichungstag  
des geänderten Patents beim EPA: **31.10.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.06.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 491/10** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/42** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

(30) Unionspriorität:  
**0009803**      **25.04.2000**      **GB**

(73) Patentinhaber:  
**AstraZeneca AB, Södertälje, SE**

(74) Vertreter:  
**derzeit kein Vertreter bestellt**

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

(72) Erfinder:  
**GRAVESTOCK, Barry, Michael, Waltham, US;  
BETTS, John, Michael, Macclesfield, Cheshire  
SK10 4TG, GB; GRIFFIN, Alan, David, Haselmere,  
Surrey GU27 3JE, GB; MATTHEWS, Richard, Ian,  
Haselmere, Surrey GU27 3JE, GB**

(54) Bezeichnung: **OXAZOLIDINONDERIVATE MIT ANTIBIOTISCHER AKTIVITÄT**

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 und insbesondere antibiotisch wirksame Verbindungen, die einen substituierten Oxazolidinonring 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 hauptsächlich als wirksam gegen Gram-positive Pathogene erachtet, da sie gegen derartige Pathogene besonders gut wirken, werden aber auch als wirksam gegen bestimmte Gram-negative Pathogene erachtet.

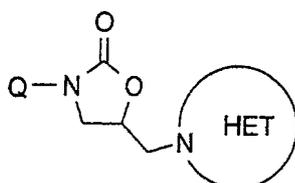
**[0003]** Gram-positive Pathogene, beispielsweise Staphylokokken, Enterokokken, Streptokokken und Mykobakterien, sind wegen der Entwicklung von resistenten Stämmen, die sowohl schwierig zu behandeln als auch nach Etablierung schwierig aus der Krankenhausumgebung auszumerzen sind, von besonderer Bedeutung. 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  $\beta$ -Lactamen, Chinolonen und Makroliden, die zur Behandlung bestimmter, für Infektionen der oberen Atemwege verantwortlicher Gram-negativer Stämme verwendet werden, auf. Zu diesen Stämmen gehören *H. influenzae* und *M. catarrhalis*.

**[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). Derartige antibakterielle Oxazolidinonverbindungen mit einer 5-Methylacetamid-Seitenkette können für den Säugetierpeptidasemetabolismus anfällig sein. Des weiteren kann sich Bakterienresistenz gegenüber bekannten antibakteriellen Mitteln entwickeln, 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. Daher besteht nach wie vor Bedarf an der Auffindung neuer antibakterieller Mittel mit günstigem pharmakologischem Profil, insbesondere für Verbindungen mit neuen Pharmakophoren.

**[0006]** Im Zuge eigener Untersuchungen wurde eine Klasse von antibiotisch wirksamen Verbindungen mit einer neuen Klasse von substituiertem Oxazolidinonring entdeckt, die sich durch wertvolle Wirkung gegen Gram-positive Pathogene einschließlich MRSA und MRCNS und insbesondere gegen verschiedene Stämme mit Resistenz gegen Vancomycin und gegen *E. faecium*-Stämme, die sowohl gegen Aminoglycoside als auch gegen klinisch angewandte  $\beta$ -Lactame resistent sind, aber auch gegen anspruchsvolle Gram-negative Stämme, wie *H. influenzae* und *M. catarrhalis*, auszeichnet.

**[0007]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon:



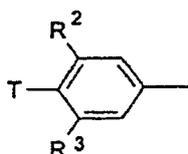
(I)

worin

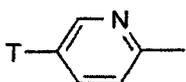
HET für einen N-verknüpften 5-gliedrigen Heteroarylring steht, der entweder (i) 1 bis 3 weitere Stickstoff-Heteroatome oder (ii) ein weiteres unter O und S ausgewähltes Heteroatom gemeinsam mit einem fakultativen weiteren Stickstoff-Heteroatom enthält, gegebenenfalls an einem C-Atom durch eine Oxo- oder Thioxogruppe substituiert ist und/oder gegebenenfalls an einem C-Atom durch 1 oder 2 C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituiert ist und/oder an einem verfügbaren Stickstoffatom (mit der Maßgabe, daß der Ring dadurch nicht quaternisiert wird) durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert ist; oder

HET für einen N-verknüpften 6-gliedrigen Heteroarylring steht, der insgesamt bis zu drei Stickstoff-Heteroatome enthält (einschließlich des verknüpfenden Heteroatoms), gegebenenfalls an einem geeigneten C-Atom durch eine Oxo- oder Thioxogruppe substituiert ist und gegebenenfalls an jedem beliebigen verfügbaren C-Atom durch 1 oder 2 C<sub>1-4</sub>-Alkylsubstituenten substituiert ist;

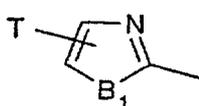
Q unter Q1 bis Q9 ausgewählt ist:



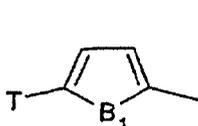
Q1



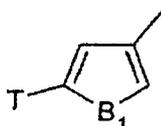
Q2



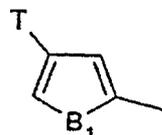
Q3



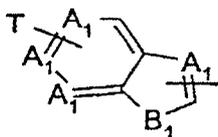
Q4



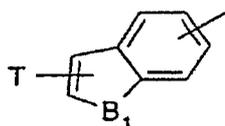
Q5



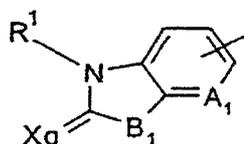
Q6



Q7



Q8



Q9

worin R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen;

worin A<sub>1</sub> für Kohlenstoff oder Stickstoff steht; B<sub>1</sub> für O oder S (oder nur in Q9 für NH) steht, X<sub>q</sub> für O, S oder N-R<sup>1</sup> (worin R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl bedeutet) steht; und worin in Q7 jedes A<sub>1</sub> unabhängig voneinander unter Kohlenstoff und Stickstoff ausgewählt ist, wobei in dem 6-gliedrigen Ring höchstens 2 Stickstoff-Heteroatome vorliegen dürfen, und Q7 über eines der Atome A<sub>1</sub> (wenn A<sub>1</sub> für Kohlenstoff steht) mit T verknüpft ist und im 5-gliedrigen Ring über das spezifizierte Kohlenstoffatom oder über A<sub>1</sub>, wenn A<sub>1</sub> für Kohlenstoff steht, verknüpft ist; Q8 über eines der spezifizierten Kohlenstoffatome im 5-gliedrigen Ring mit T verknüpft ist und im Benzoring über eines der beiden spezifizierten Kohlenstoffatome auf beiden Seiten der gezeigten verknüpfenden Bindung verknüpft ist; und Q9 über eines eines der beiden spezifizierten Kohlenstoffatome auf beiden Seiten der gezeigten verknüpfenden Bindung verknüpft ist;

worin T unter den nachstehend in (TA) bis (TD) aufgeführten Gruppen ausgewählt ist (wobei AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 und CY2 die nachstehend angegebene Bedeutung besitzen):

(TA) T unter den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

(TAa) AR1, AR1-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, AR2 (kohlenstoffverknüpft), AR3;

(TAb) AR1-CH(OH)-, AR2-CH(OH)-, AR3-CH(OH)-;

(TAc) AR1-CO-, AR2-CO-, AR3-CO-, AR4-CO-;

(TAd) AR1-O-, AR2-O-, AR3-O-;

(TAe) AR1-S(O)<sub>q</sub>-, AR2-S(O)<sub>q</sub>-, AR3-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet);

(Taf) ein gegebenenfalls substituiertes N-verknüpftes (vollständig ungesättigtes) 5-gliedriges Heteroarylring-system mit 1, 2 oder 3 Stickstoffatomen;

(TAg) ein kohlenstoffverknüpftes Tropol-3-on oder Tropol-4-on, das gegebenenfalls in einer nicht der Verknüpfungsposition benachbarten Position substituiert ist; oder

(TB) T unter den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

(TBa) Halogen oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl {gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere, jeweils unabhängig voneinander unter Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, -NRvRw, C<sub>1-6</sub>-Alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino, N-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-N-C<sub>1-6</sub>-alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet), CY1, CY2 oder AR1 ausgewählte Gruppen};

(TBb) -NR<sup>v</sup>Rw<sup>1</sup>;

(TBC) Ethenyl, 2-C<sub>1-4</sub>-Alkylethenyl, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-Nitroethenyl, 2-Nitro-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)ethenyl, 2-(AR1)-Ethenyl, 2-(AR2)-Ethenyl;

(TBd) R<sup>10</sup>CO-, R<sup>10</sup>S(O)<sub>q</sub>- (worin q 0, 1 oder 2 bedeutet) oder R<sup>10</sup>CS-,

worin R<sup>10</sup> unter den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

(TBda) CY1 oder CY2;

(TBdb) Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, -NRvRw, Ethenyl, 2-C<sub>1-4</sub>-Alkylethenyl, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-Nitroethenyl, 2-Nitro-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)ethenyl, 2-(AR1)-Ethenyl oder 2-(AR2)-Ethenyl; oder

(TBdc) C<sub>1-4</sub>-Alkyl {gegebenenfalls entsprechend der oben in (TBa) angegebenen Definition oder durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)N- (wobei p 1 oder 2 bedeutet) substituiert};

worin Rv für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht; Rw für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht; Rv<sup>1</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl steht; Rw<sup>1</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-CO oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 1 oder 2 bedeutet) steht; oder

(TC) T unter den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

(TCa) ein gegebenenfalls substituierter, vollständig gesättigter 4-gliedriger monocyclischer Ring, der 1 unter O, N und S (gegebenenfalls oxidiert) ausgewähltes Heteroatom enthält und über ein Ringstickstoffatom oder ein sp<sup>3</sup>-Ringkohlenstoffatom verknüpft ist;

(TCb) ein gegebenenfalls substituierter 5-gliedriger monocyclischer Ring, der 1 unter O, N und S (gegebenenfalls oxidiert) ausgewähltes Heteroatom enthält, über ein Ringstickstoffatom oder ein sp<sup>3</sup>- oder sp<sup>2</sup>-Ringkohlenstoffatom verknüpft ist und außer an einem verknüpfenden sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatom (sofern zutreffend) vollständig gesättigt ist;

(TCc) ein gegebenenfalls substituierter 6- oder 7-gliedriger monocyclischer Ring, der 1 oder 2 unter O, N und S (gegebenenfalls oxidiert) ausgewählte Heteroatome enthält, über ein Ringstickstoffatom oder ein sp<sup>3</sup>- oder sp<sup>2</sup>-Ringkohlenstoffatom verknüpft ist und außer an einem verknüpfenden sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatom (sofern zutreffend) vollständig gesättigt ist; oder

(TD) T unter den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

(TDa) ein bicyclisches Spiro-Ringsystem, das als einzige Ringheteroatome 0, 1 oder 2 Ringstickstoffatome enthält, aus einem 5- oder 6-gliedrigen Ringsystem (das über ein Ringstickstoffatom oder ein sp<sup>3</sup>- oder sp<sup>2</sup>-Ringkohlenstoffatom verknüpft ist), der durch einen 3-, 4- oder 5-gliedrigen, spirokohlenstoffverknüpften Ring substituiert ist (aber nicht in Nachbarstellung zur verknüpfenden Position), aufgebaut ist und

(i) außer an einem verknüpfenden sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatom (sofern zutreffend) vollständig gesättigt ist;

(ii) im Ringsystem (mindestens zwei Kohlenstoffatome von der verknüpfenden Position entfernt, wenn die Verknüpfung über ein Stickstoffatom oder ein sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatom erfolgt) eine -N(Rc)-Gruppe oder in einem fakultativen Substituenten (nicht in Nachbarstellung zur verknüpfenden Position) eine -N(Rc)-Gruppe enthält und

(iii) gegebenenfalls an einem verfügbaren Ringkohlenstoffatom weiter substituiert ist; oder (TDb) ein 7-, 8- oder 9-gliedriges bicyclisches Ringsystem (das über ein Ringstickstoffatom oder ein sp<sup>3</sup>- oder sp<sup>2</sup>-Ringkohlenstoffatom verknüpft ist), das 0, 1 oder 2 Ringstickstoffatome (und gegebenenfalls ein weiteres O- oder S-Ringheteroatom) enthält, wobei die Struktur eine Brücke aus 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatomen enthält, und

(i) außer an einem verknüpfenden sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatom (sofern zutreffend) vollständig gesättigt ist;

(ii) im Ring (mindestens zwei Kohlenstoffatome von der verknüpfenden Position entfernt, wenn die Verknüpfung über ein Stickstoffatom oder ein sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatom erfolgt) ein O- oder S-Heteroatom oder eine -N(Rc)-Gruppe oder in einem fakultativen Substituenten (nicht in Nachbarstellung zur verknüpfenden Position) eine -N(Rc)-Gruppe enthält und

(iii) gegebenenfalls an einem verfügbaren Ringkohlenstoffatom weiter substituiert ist;

worin Rc unter den Gruppen (Rc1) bis (Rc5) ausgewählt ist:

(Rc1) C<sub>1-6</sub>-Alkyl {gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere C<sub>1-4</sub>-Alkanoylgruppen (einschließlich geminaler Disubstitution) und/oder gegebenenfalls einfach substituiert durch Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Phenyl (gegebenenfalls entsprechend der nachstehend für AR angegebenen Definition substituiert), C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet); oder an jedem außer dem ersten Kohlenstoffatom der C<sub>1-5</sub>-Alkylkette gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere, unabhängig voneinander unter Hydroxy und Fluor ausgewählte Gruppen (einschließlich geminaler Disubstitution) und/oder gegebenenfalls einfach substituiert durch Oxo, -NRvRw [worin Rv für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht; Rw für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht], C<sub>1-6</sub>-Alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino, N-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-N-C<sub>1-6</sub>-alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)N- (wobei p 1 oder 2 bedeutet)};

(Rc2) R<sup>13</sup>CO-, R<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>- oder R<sup>13</sup>CS-,

worin R<sup>13</sup> unter (Rc2a) bis (Rc2e) ausgewählt ist:

(Rc2a) AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1, CY2;

(R2cb) Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, -NRvRw [worin Rv für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht; Rw für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht], Ethenyl, 2-C<sub>1-4</sub>-Alkylethenyl, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-Nitroethenyl, 2-Nitro-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)ethenyl, 2-(AR1)-Ethenyl, 2-(AR2)-Ethenyl, 2-(AR2a)-Ethenyl;

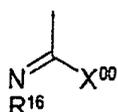
(Rc2c) C<sub>1-10</sub>-Alkyl

{gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere, jeweils unabhängig voneinander unter Hydroxy, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, Phosphoryl [-O-P(O)(OH)<sub>2</sub> und Mono- und Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyderivate davon], Phosphiryl [-O-P(OH)<sub>2</sub> und Mono- und Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyderivate davon] und Amino ausgewählte Gruppen (einschließlich geminaler Disubstitution) und/oder gegebenenfalls substituiert durch eine unter Phosphonat [Phosphono, -P(O)(OH)<sub>2</sub> und Mono- und Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyderivate davon], Phosphinat [-P(OH)<sub>2</sub> und Mono- und Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyderivate davon], Cyano, Halogen, Trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)amino, C<sub>1-6</sub>-Alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino, N-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-N-C<sub>1-6</sub>-alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)N-, Fluor-C<sub>1-4</sub>-alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH-, Fluor-C<sub>1-4</sub>-alkyl-S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)N-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- [wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe von C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- gegebenenfalls durch einen unter Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, Phosphoryl [-O-P(O)(OH)<sub>2</sub> und Mono- und Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyderivate davon], Phosphiryl [-O-P(OH)<sub>2</sub> und Mono- und Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyderivate davon], Amino, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-carbonyl, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)amino, C<sub>1-6</sub>-Alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino, N-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-N-C<sub>1-6</sub>-alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)N-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>-, AR1-S(O)<sub>q</sub>-, AR2-S(O)<sub>q</sub>-, AR3-S(O)<sub>q</sub>- sowie AR2a-, AR2b-, AR3a- und AR3b-Varianten von AR2 und AR3 enthaltenden Gruppen ausgewählte Gruppe substituiert ist], CY1, CY2, AR1, AR2, AR3, AR1-O-, AR2-O-, AR3-O-, AR1-S(O)<sub>q</sub>-, AR2-S(O)<sub>q</sub>-, AR3-S(O)<sub>q</sub>-, AR1-NH-, AR2-NH-, AR3-NH- (wobei p 1 oder 2 bedeutet und q 0, 1 oder 2 bedeutet) sowie AR2a-, AR2b-, Ar3a- und AR3b-Varianten von AR2 und AR3 enthaltenden Gruppen ausgewählte Gruppe};

(Rc2d) R<sup>14</sup>C(O)O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, worin R<sup>14</sup> für AR1, AR2, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino (wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe gegebenenfalls durch C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl oder Carboxy substituiert ist), Benzyloxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl oder C<sub>1-10</sub>-Alkyl {gegebenenfalls entsprechend der für (Rc2c) angegebenen Definition substituiert};

(Rc2e) R<sup>15</sup>O-, worin R<sup>15</sup> für Benzyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl {gegebenenfalls entsprechend der für (Rc2c) angegebenen Definition substituiert}, CY1, CY2 oder AR2b steht;

(Rc3) Wasserstoff, Cyano, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)ethenyl, 2-Nitroethenyl, 2-Nitro-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-(AR1)-Ethenyl, 2-(AR2)-Ethenyl oder der Formel (Rc3a)



**(Rc3a)**

worin X<sup>00</sup> für -OR<sup>17</sup>, -SR<sup>17</sup>, -NHR<sup>17</sup> und -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub> steht;

worin R<sup>17</sup> Wasserstoff bedeutet (wenn X<sup>00</sup> für -NHR<sup>17</sup> und -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub> steht) und R<sup>17</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Phenyl oder AR2 bedeutet (wenn X<sup>00</sup> für -OR<sup>17</sup>, -SR<sup>17</sup> und -NHR<sup>17</sup> steht) und R<sup>16</sup> Cyano, Nitro, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl und C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl bedeutet;

(Rc4) Trityl, AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b;

(Rc5) RdOC(Re)=CH(C=O)-, RfC(=O)C(=O)-, RgN=C(Rh)C=O- oder RiNHC(Rj)=CHC(=O)-, worin Rd für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht; Re für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht; oder Rd und Re gemeinsam eine C<sub>3-4</sub>-Alkylkette bilden; Rf für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, -NRvRw [worin Rv für Wasserstoff

oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht; R<sub>w</sub> für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht], C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Hydroxy-C<sub>2-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-C<sub>2-6</sub>-alkoxy, Di-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>2-6</sub>-alkoxy steht; R<sub>g</sub> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Hydroxy oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy steht; R<sub>h</sub> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht; R<sub>i</sub> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, AR1, AR2, AR2a, AR2b steht und R<sub>j</sub> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht;

worin

AR1 für gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls substituiertes Naphthyl steht;

AR2 für einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6-gliedrigen, vollständig ungesättigten (d.h. mit dem maximalen Ungesättigtheitsgrad) monocyclischen Heteroarylring, der bis zu vier unabhängig voneinander unter O, N und S ausgewählte Heteroatome (aber keine O-O-, O-S- oder S-S-Bindungen) enthält und über ein Ringkohlenstoffatom oder, sofern der Ring dadurch nicht quaternisiert wird, ein Ringstickstoffatom verknüpft ist, steht;

AR2a für eine teilhydrierte Variante von AR2 (d.h. AR2-Systeme, die einen bestimmten, aber nicht den vollen Ungesättigtheitsgrad behalten), die über ein Ringkohlenstoffatom oder, sofern der Ring dadurch nicht quaternisiert wird, ein Ringstickstoffatom verknüpft ist, steht;

AR2b für eine vollhydrierte Variante von AR2 (d.h. AR2-Systeme ohne Ungesättigkeit), die über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist, steht;

AR3 für einen gegebenenfalls substituierten 8-, 9- oder 10-gliedrigen, vollständig ungesättigten (d.h. mit dem maximalen Ungesättigtheitsgrad) bicyclischen Heteroarylring, der bis zu vier unabhängig voneinander unter O, N und S ausgewählte Heteroatome (aber keine O-O-, O-S- oder S-S-Bindungen) enthält und über ein Ringkohlenstoffatom in einem der beiden das bicyclische System bildenden Ringe verknüpft ist, steht;

AR3a für eine teilhydrierte Variante von AR3 (d.h. AR3-Systeme, die einen bestimmten, aber nicht den vollen Ungesättigtheitsgrad behalten), die über ein Ringkohlenstoffatom oder, sofern der Ring dadurch nicht quaternisiert wird, ein Ringstickstoffatom in einem der beiden das bicyclische System bildenden Ringe verknüpft ist, steht;

AR3b für eine vollhydrierte Variante von AR3 (d.h. AR3-Systeme ohne Ungesättigkeit), die über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom in einem der beiden das bicyclische System bildenden Ringe verknüpft ist, steht;

AR4 für einen gegebenenfalls substituierten 13- oder 14-gliedrigen, vollständig ungesättigten (d.h. mit dem maximalen Ungesättigtheitsgrad) tricyclischen Heteroarylring, der bis zu vier unabhängig voneinander unter O, N und S ausgewählte Heteroatome (aber keine O-O-, O-S- oder S-S-Bindungen) enthält und über ein Ringkohlenstoffatom in einem der das tricyclische System bildenden Ringe verknüpft ist, steht;

AR4a für eine teilhydrierte Variante von AR4 (d.h. AR4-Systeme, die einen bestimmten, aber nicht den vollen Ungesättigtheitsgrad behalten), die über ein Ringkohlenstoffatom oder, sofern der Ring dadurch nicht quaternisiert wird, ein Ringstickstoffatom in einem der das tricyclische System bildenden Ringe verknüpft ist, steht;

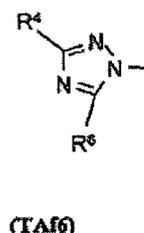
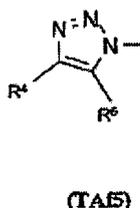
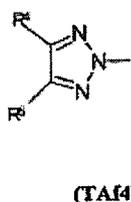
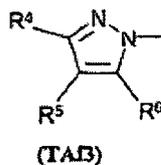
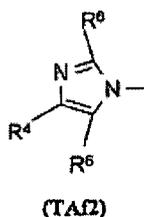
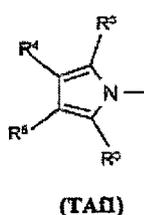
CY1 für einen gegebenenfalls substituierten Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylring steht;

CY2 für einen gegebenenfalls substituierten Cyclopentenyl- oder Cyclohexenylring steht.

**[0008]** Unter der Angabe, daß ein Ring über ein sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatom verknüpft sein kann und außer an einem verknüpfenden sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatom (sofern zutreffend) vollständig gesättigt ist, ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung zu verstehen, daß der Ring über eines der Kohlenstoffatome einer C=C-Doppelbindung verknüpft ist.

**[0009]** Nach einer anderen Ausführungsform hat (Rc1) die oben angegebene Bedeutung, außer daß der fakultative Phenylsubstituent an C<sub>1-6</sub>-Alkyl gegebenenfalls entsprechend der nachstehend für AR1 angegebenen Definition substituiert ist; und (Rc2c) hat die oben angegebene Bedeutung und umfaßt ferner Carboxy als fakultativen Substituenten an R<sup>13</sup> als C<sub>1-10</sub>-Alkyl.

**[0010]** (TAf) Wenn T für ein gegebenenfalls substituiertes N-verknüpftes (vollständig ungesättigtes) 5-gliedriges Heteroarylringssystem mit 1, 2 oder 3 Stickstoffatomen steht, ist es vorzugsweise aus einer Gruppe der folgenden Formel (TAf1) bis (TAf6) (insbesondere (TAf1), (TAf2), TAf4) und (TAf5) und insbesondere (TAf1) und/oder (TAf2)) ausgewählt. Die obigen bevorzugten Werte für (TAf) sind besonders bevorzugt, wenn sie in Q1 oder Q2 und insbesondere in Q1 zugegen sind.



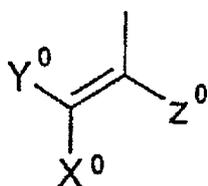
worin:

$R^6$  (falls zutreffend, unabhängig) unter Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkanoyl, Carbamoyl und Cyano ausgewählt ist;

$R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet),  $C_{1-4}$ -Alkanoyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_{2-4}$ -Alkanoyloxy- $C_{1-4}$ -alkyl, Benzoyl- $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{2-4}$ -Alkanoylamino, -CONRvRw, -NRvRw und  $C_{1-4}$ -Alkyl {gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet),  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkanoylamino, -CONRvRw, -NRvRw, worin RvRw für Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl steht und Rw für Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl steht} ausgewählt sind;

oder  $R^4$  aus einer der nachstehenden Gruppen in (TAfa) bis (TAfc) ausgewählt ist oder (falls zutreffend) eine der Gruppen  $R^4$  und  $R^5$  aus der obigen Liste von Werten für  $R^4$  und  $R^5$  ausgewählt ist und die andere aus einer der folgenden Gruppen (TAfa) bis (TAfc) ausgewählt ist:

(TAfa) eine Gruppe der Formel (TAfa1)



(TAfa1)

worin  $Z^0$  für Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl steht;

$X^0$  und  $Y^0$  unabhängig voneinander unter Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl, Halogen, Cyano, Nitro,  $C_{1-4}$ -Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet), RvRwNSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, Trifluormethyl, Pentafluorethyl,  $C_{1-4}$ -Alkanoyl und -CONRvRw [worin Rv für Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl steht und Rw für Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl steht] ausgewählt sind; oder

eine der Gruppen  $X^0$  und  $Y^0$  aus der obigen Liste von Werten für  $X^0$  und  $Y^0$  ausgewählt ist und die andere unter Phenyl, Phenyl-carbonyl, -S(O)<sub>q</sub>-Phenyl (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet), N-(Phenyl)-carbamoyl, Phenylaminosulfonyl, AR<sub>2</sub>, (AR<sub>2</sub>)-CO-, (AR<sub>2</sub>)-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet), N-(AR<sub>2</sub>)-Carbamoyl und (AR<sub>2</sub>)-Aminosulfonyl ausgewählt ist; wobei jegliche Phenylgruppe (TAfa) gegebenenfalls durch bis zu drei, unabhängig voneinander unter  $C_{1-4}$ -Alkyl, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, Halogen und  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl ausgewählte Substituenten substituiert sein kann;

(TAfb) ein Acetylen der Formel -□-H oder -□- $C_{1-4}$ -Alkyl;

(TAfc) -X<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-AR<sub>2</sub>, -X<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-AR<sub>2a</sub>, -X<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-AR<sub>2b</sub>, -X<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-AR<sub>3</sub>, -X<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-AR<sub>3a</sub> oder -X<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-AR<sub>3b</sub>, worin X<sup>1</sup> für eine direkte Bindung oder -CH(OH)- steht und

Y<sup>1</sup> für -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(=S)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- oder -C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- steht;

oder worin X<sup>1</sup> für -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- oder -CH(Me)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- steht und

Y<sup>1</sup> für -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(=S)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- oder -S(O)<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- steht;

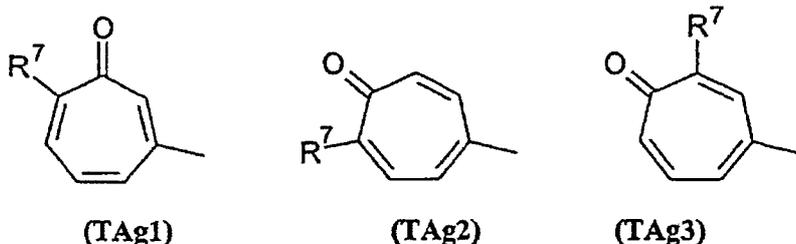
oder worin  $X^1$  für  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  oder  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})-$  steht und  $Y^1$  für  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_m-$  oder  $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$  steht; und  $Y^1$  außerdem für  $-\text{SO}_2-$  steht, wenn  $X^1$  für  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  oder  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})-$  steht, und  $Y^1$  für  $-(\text{CH}_2)_m-$  steht, wenn  $X^1$  für  $-\text{CH}_2\text{O}-$  oder  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})-$  steht;

wobei  $n$  für 1, 2 oder 3 steht;  $m$  für 0, 1, 2 oder 3 steht und  $q$  für 0, 1 oder 2 steht; und für den Fall, daß  $Y^1$  für  $-(\text{CH}_2)_m\text{-NH}-(\text{CH}_2)_m-$  steht,  $m$  jeweils unabhängig voneinander unter 0, 1, 2 of 3 ausgewählt ist.

**[0011]** Es versteht sich, daß in dem Fall, daß ein Wert für  $-X^1-$  eine zweiatomige Verknüpfung ist und beispielsweise als  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  geschrieben wird, in der Definition in (TAfc) der linke Teil (hier  $-\text{CH}_2-$ ) an die Gruppe der Formel (TAf1) bis (TAf6) gebunden ist und der rechte Teil (hier  $-\text{NH}-$ ) an  $-Y^1-$  gebunden ist. Ganz analog ist für den Fall, daß  $-Y^1-$  eine zweiatomige Verknüpfung ist und beispielsweise als  $-\text{CONH}-$  geschrieben wird, in der Definition in (TAfc) der linke Teil von  $-Y^1-$  (hier  $-\text{CO}-$ ) an den rechten Teil von  $-X^1-$  gebunden ist und der rechte Teil von  $-Y^1-$  (hier  $-\text{NH}-$ ) an die AR2-, AR2a-, AR2b-, AR3-, AR3a- oder AR3b-Gruppierung gebunden ist.

**[0012]** Vorzugsweise steht  $R^6$  für Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl und  $R^4$  und  $R^5$  sind unabhängig voneinander unter Wasserstoff,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl ausgewählt oder eine der Gruppen  $R^4$  und  $R^5$  ist aus der Gruppe (TAfa) ausgewählt. Andere bevorzugte Substituenten an (TAf1) bis (TAf6) sind in den beigefügten Beispielen illustriert. Ganz besonders bevorzugt ist (TAf2) mit derartigen bevorzugten Substituenten.

**[0013]** (TAG) Wenn T für ein kohlenstoffverknüpftes Tropol-3-on oder Tropol-4-on, das gegebenenfalls in einer nicht der Verknüfungsposition (TAG) benachbarten Position substituiert ist, steht, ist es vorzugsweise aus einer Gruppe der Formel (TAG1), (TAG2) oder (TAG3) ausgewählt. Die obigen bevorzugten Werte für (TAG) sind besonders bevorzugt, wenn sie in Q1 oder Q2 und insbesondere in Q1 zugegen sind.



worin  $R^7$  unter

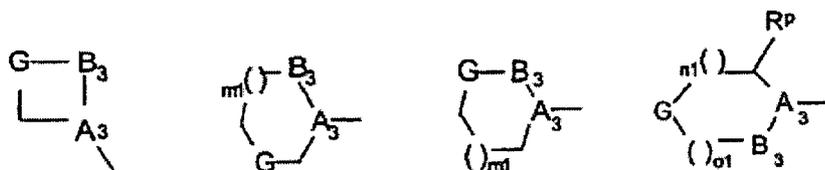
(TAGa) Wasserstoff,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl {gegebenenfalls substituiert durch einen oder zwei, unabhängig voneinander unter Fluor, Hydroxy,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy und  $-\text{NRvRW}$  ausgewählte Substituenten (ausschließlich geminaler Disubstitution)}; oder

(TAGb)  $R^8\text{-O-}$ ,  $R^8\text{-S-}$ ,  $R^8\text{-NH-}$  oder  $R^8R^8\text{-N-}$ ;

worin  $R^8$  (sofern zutreffend unabhängig) unter Wasserstoff,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl oder  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl {beide gegebenenfalls substituiert durch einen oder zwei, unabhängig voneinander unter Hydroxy,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl und  $-\text{NRvRW}$  ausgewählte Substituenten (ausschließlich geminaler Disubstitution)},  $\text{C}_{2-4}$ -Alkenyl {gegebenenfalls substituiert durch einen oder zwei  $-\text{NRvRW}$ -Substituenten},  $\text{C}_{1-4}$ -Alkanoyl {gegebenenfalls substituiert durch einen oder zwei, unabhängig voneinander unter  $-\text{NRvRW}$  und Hydroxy ausgewählte Substituenten}, Phenyl- $\text{C}_{1-4}$ -alkyl oder Pyridyl- $\text{C}_{1-4}$ -alkyl {wobei die Phenyl- und Pyridylringe (vorzugsweise Pyridin-4-ylringe) gegebenenfalls durch einen oder zwei  $-\text{NRvRW}$ -Substituenten substituiert sind} ausgewählt ist; oder

(TAGc) Morpholino, Thiomorpholino, Pyrrolidino {gegebenenfalls unabhängig voneinander in der 3- und/oder 4-Position durch  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl substituiert}, in 4-Position durch  $R^9$ -,  $R^9\text{-O-}$ ,  $R^9\text{-S-}$ ,  $R^9\text{-NH-}$  oder  $R^9R^9\text{-N-}$  substituiertes Piperidino; wobei  $R^9$  (falls zutreffend, unabhängig) unter Wasserstoff,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl {gegebenenfalls substituiert durch einen oder zwei (ausschließlich geminaler Disubstitution) Hydroxy,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl oder  $-\text{NRvRW}$ } und Piperazino {gegebenenfalls in 4-Position durch  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkanoyl,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylsulfonyl substituiert und gegebenenfalls unabhängig voneinander in 3- und/oder 5-Position durch  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl substituiert}, wobei  $Rv$  für Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl steht und  $Rw$  für Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl steht, ausgewählt ist.

**[0014]** (TC) Bevorzugte Werte für die in (TCa) bis (TCc) definierten fakultativen Substituenten und Gruppen sind durch die Formeln (TC1) bis (TC4) definiert:



(TC1)

(TC2)

(TC3)

(TC4)

wobei in (TC1):  $>A_3-B_3-$  für  $>C(Rq)-CH(Rr)-$  steht und G für  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  oder  $>N(Rc)$  steht;

wobei in (TC2):  $m_1$  für 0, 1 oder 2 steht,  $>A_3-B_3-$  für  $>C=C(Rr)-$  oder  $>C(Rq)-CH(Rr)-$  steht und G für  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  oder  $>N(Rc)$  steht;

wobei in (TC3):  $m_1$  für 0, 1 oder 2 steht,  $>A_3-B_3-$  für  $>C(Rq)-CH(Rr)-$  steht (außer wenn Rq und Rr beide zusammen Wasserstoff bedeuten) und G für  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  oder  $>N(Rc)$  steht;

wobei in (TC4):  $n_1$  für 1 oder 2 steht;  $o_1$  für 1 oder 2 steht und die Summe  $n_1 + o_1$  gleich 2 oder 3 ist;  $>A_3-B_3-$  für  $>C=C(Rr)-$  oder  $>C(Rq)-CH(Rr)-$  oder  $>N-CH_2-$  steht und G für  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  oder  $>N(Rc)$  steht;  $R_p$  für Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl (außer wenn eine derartige Substitution durch  $>A_3-B_3-$  definiert ist), Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy oder  $C_{1-4}$ -Alkanoyloxy steht;

wobei in (TC1), (TC2) und (TC4):  $m_1$ ,  $n_1$  und  $o_1$  die oben angegebene Bedeutung besitzen;  $>A_3-B_3-$  für  $>N-CH_2-$  steht und G für  $>C(R^{11})(R^{12})$ ,  $>C=O$ ,  $>C-OH$ ,  $>C-C_{1-4}$ -Alkoxy,  $>C=N-OH$ ,  $>C=N-C_{1-4}$ -Alkoxy,  $>C=N-NH-C_{1-4}$ -Alkyl,  $>C=N-N(C_{1-4}-Alkyl)_2$  (wobei die beiden letzten  $C_{1-4}$ -Alkylgruppen oben in G gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sein können) oder  $>C=N-N-CO-C_{1-4}$ -Alkoxy steht; wobei  $>$  für zwei Einfachbindungen steht;

Rq für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $C_{1-4}$ -Alkanoyloxy steht;

Rr (sofern zutreffend, unabhängig) für Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl steht;

$R^{11}$  für Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl, Fluor- $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkylthio- $C_{1-4}$ -alkyl oder Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkyl steht und  $R^{12}$  für  $-[C(Rr)(Rr)]_{m_2}-N(Rr)(Rc)$ , worin  $m_2$  0, 1 oder 2 bedeutet, steht;

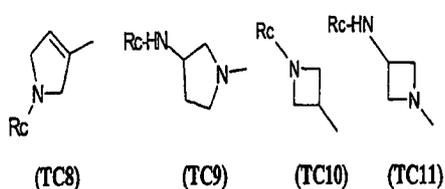
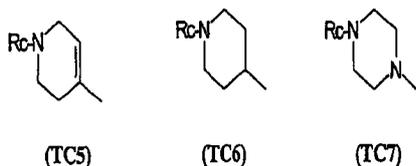
und jedes Ringsystem abgesehen von der durch G,  $>A_3-B_3-$  und  $R_p$  definierten Ringsubstitution gegebenenfalls ferner an einem nicht der Verknüpfung an  $>A_3$ -benachbarten Kohlenstoffatom durch bis zu zwei unabhängig voneinander unter  $C_{1-4}$ -Alkyl, Fluor- $C_{1-4}$ -alkyl (einschließlich Trifluormethyl),  $C_{1-4}$ -Alkylthio- $C_{1-4}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkyl, Amino, Amino- $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkanoylamino,  $C_{1-4}$ -Alkanoylamino- $C_{1-4}$ -alkyl, Carboxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl, AR-Oxymethyl, AR-Thiomethyl, Oxo (=O) (außer wenn G für  $>N-Rc$  und Rc für eine Gruppe (Rc2) gemäß obiger Definition steht) oder unabhängig voneinander unter Rc und auch Hydroxy oder Halogen (die letzten beiden fakultativen Substituenten nur dann, wenn G für  $-O-$  oder  $-S-$  steht) ausgewählte Substituenten substituiert sein kann;

worin AR (oder ARp) wie für die folgende Formel (IP) definiert ist und Rc unter den oben definierten Gruppen (Rc1) bis (Rc5) ausgewählt ist.

**[0015]** Zur Ausräumung jeglicher Zweifel sei darauf hingewiesen, daß  $( )_{m_1}$ ,  $( )_{n_1}$  und  $( )_{o_1}$  für  $(-CH_2-)_{m_1}$ ,  $(-CH_2-)_{n_1}$  bzw.  $(-CH_2-)_{o_1}$  (gegebenenfalls wie oben beschrieben substituiert) stehen.

**[0016]** In der obigen Definition von (TC1) bis (TC4) und den weiteren fakultativen Substituenten steht AR vorzugsweise für AR2, und sind die weiteren fakultativen Substituenten vorzugsweise nicht unter den für Rc aufgeführten Werten ausgewählt. Ein bevorzugter Wert für G ist  $>N(Rc)$  oder  $>C(R^{11})(R^{12})$ .

**[0017]** Besonders bevorzugte Werte für die fakultativen Substituenten und Gruppen, die in (TCa) bis (TCc) und (TC1) bis (TC4) definiert sind, sind in den folgenden Definitionen (TC5) bis (TC11) enthalten:

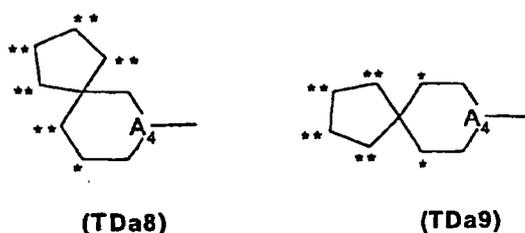
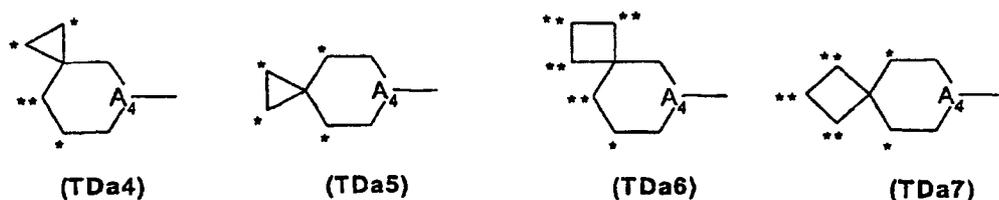
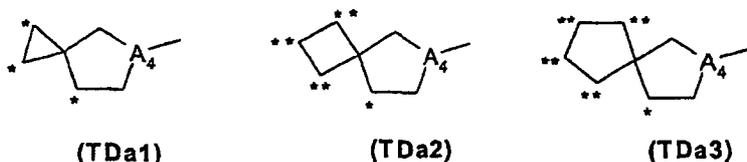


worin R<sub>c</sub> einen der vor- oder nachstehend aufgeführten Werte hat.

**[0018]** Besonders bevorzugt sind (TC5), (TC6), (TC7) und (TC9) und ganz besonders bevorzugt (TC5), worin R<sub>c</sub> einen der vor- oder nachstehend aufgeführten Werte hat (insbesondere R<sup>13</sup>CO- mit den nachstehend aufgeführten bevorzugten R<sup>13</sup>-Werten). In (TC5) ist R<sub>c</sub> vorzugsweise aus der Gruppe (Rc2) und insbesondere R<sup>13</sup>CO- mit den nachstehend aufgeführten bevorzugten R<sup>13</sup>-Werten ausgewählt. In (TC7) ist R<sub>c</sub> vorzugsweise unter der Gruppe (Rc3) oder (Rc4) ausgewählt.

**[0019]** Die obigen bevorzugten Werte für (TCa) bis (TCc) sind besonders bevorzugt, wenn sie in Q1 oder Q2 und insbesondere in Q1 zugegen sind (insbesondere wenn HET für Isoxazol steht).

**[0020]** (TDa) Wenn T für ein bicyclisches Spiroringssystem gemäß der Definition in (TDa) steht, so ist es vorzugsweise aus einer Gruppe der Formel (TDa1) bis (TDa9) ausgewählt. Die obigen bevorzugten Werte für (TDa) sind besonders bevorzugt, wenn sie in Q1 oder Q2 und insbesondere in Q1 zugegen sind.



worin

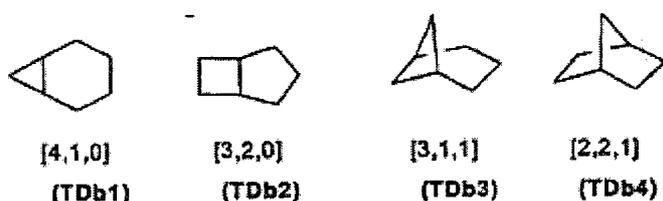
- (i) die Verknüpfungsgruppe A<sub>4</sub> für ein Stickstoffatom oder ein sp<sup>3</sup>- oder sp<sup>2</sup>- Kohlenstoffatom (wobei die Doppelbindung, sofern zutreffend, in jeder der beiden Richtungen orientiert sein kann) steht; und  
(ii) eines der Ringkohlenstoffatome in den mit \* und \*\* markierten Positionen durch eine der folgenden Gruppen: -NR<sub>c</sub>-, >CH-NHR<sub>c</sub>-, >CH-NR<sub>c</sub>-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, >CH-CH<sub>2</sub>-NHR<sub>c</sub>-, >CH-CH<sub>2</sub>-NR<sub>c</sub>-C<sub>1-4</sub>-Alkyl [wobei ein zentrales -CH<sub>2</sub>-Kettenglied gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert ist] ersetzt ist; mit den

Maßgaben, daß mit \* markierte Positionen in dem die A4-Verknüpfung enthaltenden Ring nicht durch -NH- ersetzt sind, wenn A4 für ein Stickstoffatom oder ein  $sp^2$ -Kohlenstoffatom steht, und daß mit \* markierte Positionen in den dreigliedrigen Ringen in (TDa1), (TDa4) und (TDa5) nicht durch -NH- ersetzt sind; und (iii) das Ringsystem gegebenenfalls (weiter) an einem verfügbaren Ringkohlenstoffatom durch bis zu zwei unabhängig voneinander unter  $C_{1-4}$ -Alkyl, Fluor- $C_{1-4}$ -alkyl (einschließlich Trifluormethyl),  $C_{1-4}$ -Alkylthio- $C_{1-4}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkyl, Amino, Amino- $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkanoylamino,  $C_{1-4}$ -Alkanoylamino- $C_{1-4}$ -alkyl, Carboxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl, AR2-Oxymethyl, AR2-Thiomethyl, Oxo (=O) (außer wenn der Ring eine >N-Rc-Gruppe enthält und Rc für eine Gruppe (Rc2) steht) ausgewählte Substituenten und auch Hydroxy oder Halogen substituiert ist;

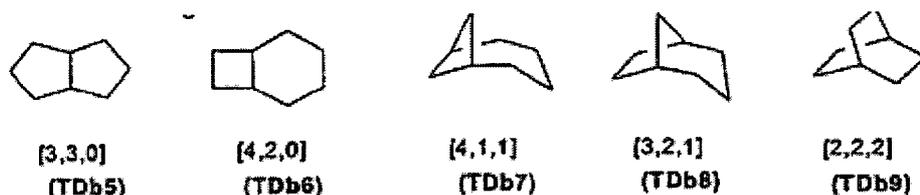
worin Rc einen der vor- oder nachstehend aufgeführten Werte hat.

**[0021]** (TDb) Wenn T für ein 7-, 8- oder 9-gliedriges bicyclisches Ringsystem mit einer Brücke aus 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatomen gemäß der Definition in (TDb) steht, so ist es vorzugsweise aus einer durch die in Formeln (TDb1) bis (TDb14) gezeigten Ringgerüste definierten Gruppe ausgewählt:

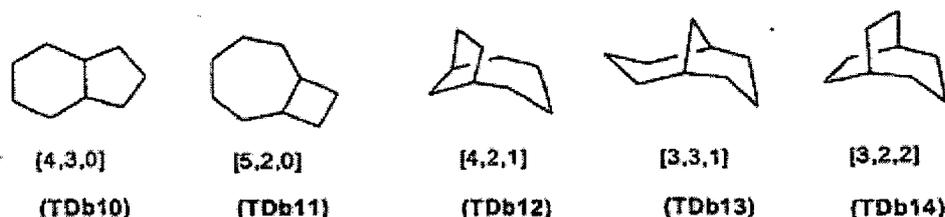
#### 7-gliedrige Ringgerüste



#### 8-gliedrige Ringgerüste



#### 9-gliedrige Ringgerüste



worin:

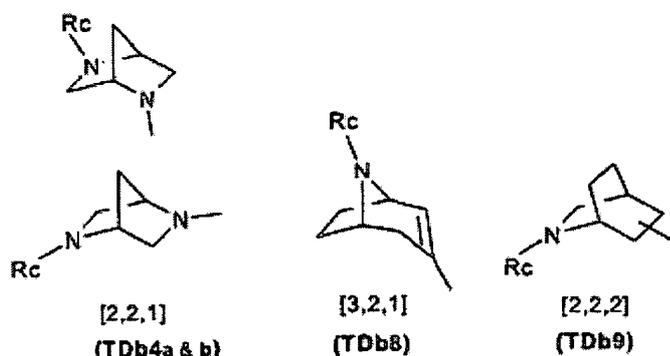
- (i) das Ringsystem 0, 1 oder 2 Ringstickstoffatome (und gegebenenfalls ein weiteres O- oder S-Ringheteroatom) enthält, und die Ringstickstoff-, O- oder S-Heteroatome, sofern vorhanden, in jeder beliebigen Position stehen, die nicht Teil des 3-gliedrigen Rings in (TDb1) ist;
- (ii) das Ringsystem aus einer beliebigen Position in einem der beiden Ringe [außer von einer Brückenkopfposition oder von einem  $sp^2$ -Kohlenstoffatom in dem 4-gliedrigen Ring in (TDb2), (TDb6) und (TDb11)] aus über ein Ringstickstoffatom oder ein  $sp^3$ - oder  $sp^2$ -Ringkohlenstoffatom (wobei die Doppelbindung, sofern zutreffend, in jeder der beiden Richtungen orientiert sein kann) verknüpft ist;
- (iii) eines der Ringkohlenstoffatome in einer nicht in Nachbarstellung zur verknüpfenden Position stehenden Position durch eine der folgenden Gruppen ersetzt ist (außer wenn der Ring ein O- oder S-Heteroatom enthält): -NRC- [nicht in einer Brückenkopfposition], >C(H)-NHRc, >C(H)-NRC- $C_{1-4}$ -Alkyl, >C(H)-CH<sub>2</sub>-NHRc, >C(H)-CH<sub>2</sub>-NRC- $C_{1-4}$ -Alkyl [wobei das in Klammern gezeigte Wasserstoffatom nicht vorhanden ist, wenn der

Ersatz an einer Brückenkopfposition vorgenommen wird und ein zentrales  $-\text{CH}_2-$ -Kettenglied gegebenenfalls ein- oder zweifach durch  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl substituiert ist]; mit der Maßgabe, daß bei Verknüpfung des Ringsystems über ein Ringstickstoffatom oder ein  $\text{sp}^2$ -Kohlenstoffatom jeglicher Ersatz eines Ringkohlenstoffatoms durch  $-\text{NRc}-$ , O oder S und eine Entfernung von mindestens zwei Kohlenstoffatomen von der verknüpfenden Position erfolgt; und

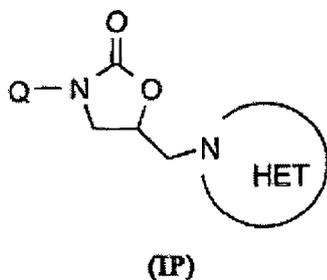
(iv) das Ringsystem gegebenenfalls (weiter) an einem verfügbaren Ringkohlenstoffatom wie für die in (TDa) beschriebenen Spiroringssysteme substituiert ist und Rc einen der vor- oder nachstehend aufgeführten Werte hat.

**[0022]** Es versteht sich, daß instabile anti-Bredt-Verbindungen in dieser Definition nicht vorgesehen sind (d.h. Verbindungen mit den Strukturen (TDb3), (TDb4), (TDb7), (TDb8), (TDb9), (TDb12), (TDb13) und (TDb14), in denen ein  $\text{sp}^2$ -Kohlenstoffatom zur Brückenkopfposition hin gerichtet ist).

**[0023]** Besonders bevorzugte Werte für (TDb) sind die folgenden Strukturen der Formel (TDb4), (TDb8) und/oder (TDb9), worin Rc einen der vor- oder nachstehend aufgeführten Werte hat. Die obigen bevorzugten Werte für (TDb) sind besonders bevorzugt, wenn sie in Q1 oder Q2 und insbesondere in Q1 zugegen sind.



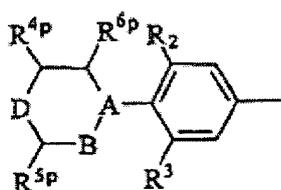
**[0024]** Nach einer anderen Ausführungsform wird eine Verbindung der Formel (I) gemäß nachstehender Formel (IP) bereitgestellt:



worin

HET für einen N-verknüpften 5-gliedrigen Heteroarylring steht, der entweder (i) 1 bis 3 weitere Stickstoff-Heteroatome oder (ii) ein weiteres unter O und S ausgewähltes Heteroatom gemeinsam mit einem fakultativen weiteren Stickstoff-Heteroatom enthält, gegebenenfalls an einem C-Atom durch eine Oxo- oder Thioxogruppe substituiert ist und/oder gegebenenfalls an einem C-Atom durch 1 oder 2  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppen substituiert ist und/oder an einem verfügbaren Stickstoffatom (mit der Maßgabe, daß der Ring dadurch nicht quaternisiert wird) durch  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl substituiert ist;

Q für



steht, worin:

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen;

$\text{R}^{6p}$  für Wasserstoff,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, Hydroxy,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy oder  $\text{C}_{2-4}$ -Alkanoyloxy steht;

$>\text{A-B}$ - die Formel  $>\text{C}=\text{C}(\text{R}^a)-$ ,  $>\text{CHCHR}^a-$ ,  $>\text{C}(\text{OH})\text{CHR}^a-$  oder  $>\text{N-CH}_2-$  (wobei  $>$  für zwei Einfachbindungen

steht) aufweist, wobei R<sup>a</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht;

D für O, S, SO, SO<sub>2</sub> oder NR<sup>7</sup> steht;

R<sup>4p</sup> und R<sup>5p</sup> unabhängig voneinander für Oxo (=O) [aber nicht, wenn R<sup>7p</sup> für die nachstehende Gruppe (PC) steht], C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, ARp-Oxymethyl, ARp-Thiomethyl (worin ARp die nachstehend angegebene Bedeutung besitzt) stehen oder unabhängig voneinander wie nachstehend für R<sup>7p</sup> definiert sind, mit der Maßgabe, daß R<sup>4p</sup> und R<sup>5p</sup> nicht für Phenyl, Benzyl, ARp (gemäß nachstehender Definition), ein Tetrazolringsystem, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen; und R<sup>4p</sup> und R<sup>5p</sup> für den Fall, daß D für O oder S steht, außerdem unabhängig voneinander für Hydroxy oder Brom stehen;

worin R<sup>7p</sup> unter (PA) bis (PE) ausgewählt ist:

(PA) Wasserstoff, Cyano, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)ethenyl, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl)ethenyl;

(PB) Phenyl, Benzyl, ARp (gemäß nachstehender Definition) oder ein Tetrazolringsystem [gegebenenfalls in 1- oder 2-Position des Tetrazolrings einfach durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkynyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl substituiert], wobei das Tetrazolringsystem über ein Ringkohlenstoffatom an den Stickstoff in NR<sup>7p</sup> gebunden ist;

(PC) R<sup>10p</sup>CO-, R<sup>10p</sup>SO<sub>2</sub>- oder R<sup>10p</sup>CS-,

worin R<sup>10p</sup> unter (PCa) bis (PCf) ausgewählt ist:

(PCa) ARp (gemäß nachstehender Definition);

(PCb) Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder 1,3-Dioxolan-4-yl oder 1,4-Dioxan-2-yl oder 1,3-Dioxan-4-yl [gegebenenfalls ein- oder zweifach durch unabhängig voneinander unter C<sub>1-4</sub>-Alkyl (einschließlich geminaler Disubstitution), Hydroxy (aber ausschließlich von hydroxysubstituiertem 1,3-Dioxolan-4-yl, 1,4-Dioxan-2-yl und 1,3-Dioxan-4-yl), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, Acetamido, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, Cyano und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten substituiert];

(PCc) Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Amino, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di(C<sub>1-4</sub>-alkyl)amino, 2-Heteroarylethenyl mit 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl, 2-Heteroarylethenyl mit 5- oder 6-gliedrigem und (partiell) hydriertem Heteroaryl, 2-Phenylethenyl [worin der Heteroaryl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls an einem verfügbaren Kohlenstoffatom durch bis zu drei, unabhängig voneinander unter C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Halogen, Cyano und (nur für den Phenylsubstituenten) C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist];

(PCd) C<sub>1-10</sub>-Alkyl [gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppen (einschließlich geminaler Disubstitution), die unabhängig voneinander unter Hydroxy und Amino ausgewählt sind, oder gegebenenfalls einfach substituiert durch Cyano, Halogen, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di(C<sub>1-4</sub>-alkyl)amino, C<sub>1-6</sub>-Alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino, N-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-N-C<sub>2-6</sub>-alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-N-, Fluor-C<sub>1-4</sub>-alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH-, Fluor-C<sub>1-4</sub>-alkyl-S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-N-, Phosphono, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy(hydroxy)phosphoryl, Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyphosphoryl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>-, Phenyl, Naphthyl, Phenoxy, Naphthoxy, Phenylamino, Naphthylamino, Phenyl-S(O)<sub>q</sub>-, Naphthyl-S(O)<sub>q</sub>- [worin die Phenyl- und Naphthylgruppen gegebenenfalls durch bis zu drei, unabhängig voneinander unter C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Halogen und Cyano ausgewählte Substituenten substituiert sind] oder C<sub>Yp</sub> (gemäß nachstehender Definition), worin (sofern zutreffend) p für 1 oder 2 steht und q für 0, 1 oder 2 steht];

(PCe) R<sup>11p</sup>C(O)O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, worin R<sup>11p</sup> für gegebenenfalls substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, das gegebenenfalls durch Phenyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Benzyloxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl oder gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-10</sub>-Alkyl substituiert ist;

(PCf) R<sup>12p</sup>O-, worin R<sup>12p</sup> für Benzyl oder gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht;

(PD) R<sup>d</sup>OC(R<sup>e</sup>)=CH(C=O)-, R<sup>f</sup>C(=O)C(=O)-, R<sup>g</sup>N=C(R<sup>h</sup>)C(=O)- oder R<sup>i</sup>NHC(R<sup>j</sup>)=CHC(=O)-, worin R<sup>d</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht, R<sup>e</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder R<sup>d</sup> und R<sup>e</sup> gemeinsam eine C<sub>3-4</sub>-Alkylenkette bilden, R<sup>f</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Amino, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1-4</sub>-alkylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Hydroxy-C<sub>2-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-C<sub>2-6</sub>-alkoxy, Di-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>2-6</sub>-alkoxy steht, R<sup>g</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Hydroxy oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy steht, R<sup>h</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht, R<sup>i</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl [und (partiell) hydrierte Varianten davon] steht und R<sup>j</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht;

(PE) R<sup>14p</sup>CH(R<sup>13p</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, worin m für 0 oder 1 steht, R<sup>13p</sup> für Fluor, Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl oder Hydroxy steht (mit der Maßgabe, daß R<sup>13p</sup> nicht für Fluor oder Hydroxy steht, wenn m für 0 steht) und R<sup>14p</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht;

worin ARp für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Naphthyl, gegebenenfalls substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht;

worin ARp auch für ein gegebenenfalls substituiertes 5/6- oder 6/6-bicyclisches Heteroarylringssystem, worin die bicyclischen Heteroarylringssysteme über ein Atom in einem der beiden das bicyclische System bildenden Ringe verknüpft sein können und sowohl die mono- als auch die bicyclischen Heteroarylringssysteme über ein Ringkohlenstoffatom verknüpft sind und (partiell) hydriert sein können, steht;

worin C<sub>Yp</sub> ausgewählt ist unter:

- (i) 4-, 5- oder 6-gliedriger Cycloalkylring;
- (ii) 5- oder 6-gliedriger Cycloalkenylring;
- (iii) 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryloxy, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl-S(O)<sub>q</sub>-, 5- oder 6-gliedriges Heteroarylamino [und (partiell) hydrierte Varianten davon] und
- (iv) 5/6- oder 6/6-bicyclisches Heteroaryl, 5/6- oder 6/6-bicyclisches Heteroaryloxy, 5/6- oder 6/6-bicyclisches Heteroaryl-S(O)<sub>q</sub>-, 5/6- oder 6/6-bicyclisches Heteroarylamino [und (partiell) hydrierte Varianten davon];

worin q für 0, 1 oder 2 steht und jedes der obigen Ringsysteme in C<sub>Yp</sub> gegebenenfalls durch bis zu drei, unabhängig voneinander unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl [einschließlich geminaler Disubstitution, wenn C<sub>Yp</sub> für einen Cycloalkyl- oder Cycloalkenylring steht], Acyl, Oxo und Nitro-C<sub>1-4</sub>-alkyl ausgewählte Substituenten substituiert ist; und pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

**[0025]** In dieser Ausführungsform (IP) der Beschreibung schließt der Begriff „Alkyl“ geradkettige und verzweigte Strukturen ein. So schließt beispielsweise C<sub>1-6</sub>-Alkyl Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl ein. Bei Bezugnahme auf einzelne Alkylgruppen wie „Propyl“ ist jedoch ausschließlich die geradkettige Variante gemeint, wobei Bezugnahme auf einzelne verzweigt-kettige Alkylgruppen wie „Isopropyl“ ausschließlich verzweigt-kettige Varianten meint. Eine analoge Konvention gilt für andere Reste, beispielsweise schließt Halogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl 1-Bromethyl und 2-Bromethyl ein.

**[0026]** In dieser Ausführungsform (IP) der Beschreibung bedeutet „5- oder 6-gliedriges Heteroaryl“ und „(monocyclischer) Heteroarylring“ einen 5- oder 6-gliedrigen Arylring, in dem (sofern nicht anders vermerkt) 1, 2 oder 3 der Ringatome unter Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind. Sofern nicht anders vermerkt, sind derartige Ringe voll aromatisch. Beispiele für 5- oder 6-gliedrige Heteroarylringsysteme sind im einzelnen Furan, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyridin, Isoxazol, Oxazol, Isothiazol, Thiazol und Thiophen.

**[0027]** In dieser Ausführungsform (IP) der Beschreibung bedeutet „ein 5/6- oder 6/6-bicyclisches Heteroarylringsystem“ und „(bicyclischer) Heteroarylring“ ein aromatisches bicyclisches Ringsystem, das einen 6-gliedrigen Ring, der entweder mit einem 5-gliedrigen Ring oder einem anderen 6-gliedrigen Ring anelliert ist, und 1 bis 4, unter Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome enthält. Sofern nicht anders vermerkt, sind derartige Ringe voll aromatisch. Beispiele für 5/6- und 6/6-bicyclische Ringsysteme sind im einzelnen Indol, Benzofuran, Benzimidazol, Benzothiophen, Benzisothiazol, Benzoxazol, Benzisoxazol, Pyridoimidazol, Pyrimidoimidazol, Chinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Phthalazin, Cinnolin und Naphthyridin.

**[0028]** In dieser Ausführungsform (IP) der Beschreibung bedeutet ein „4-, 5- oder 6-gliedriger Cycloalkylring“ einen Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylring; und ein „5- oder 6-gliedriger Cycloalkenylring“ bedeutet einen Cyclopentenyl- oder Cyclohexenylring.

**[0029]** Fakultative Substituenten für Alkylgruppen, Phenylgruppen (und Phenylgruppen enthaltende Gruppierungen) und Naphthylgruppen und Ringkohlenstoffatome in (mono- oder bicyclischen) Heteroarylingen in R<sup>11p</sup>, R<sup>12p</sup>, R<sup>i</sup> und AR<sub>p</sub> sind im einzelnen u.a. Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Hydroxy, Nitro, Carbamoyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbamoyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)amino, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>-, (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet), Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>-amino, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino, Benzoylamino, Benzoyl, Phenyl (gegebenenfalls substituiert durch bis zu drei unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder Cyano ausgewählte Substituenten), Furan, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyridin, Isoxazol, Oxazol, Isothiazol, Thiazol, Thiophen, Hydroxyimino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxyimino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Halogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Nitro-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Amino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkansulfonamido, Aminosulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminosulfonyl und Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)aminosulfonyl.

**[0030]** Die Phenyl- und Naphthylgruppen und die (mono- oder bicyclischen) Heteroarylringe in R<sup>11p</sup>, R<sup>i</sup> und AR<sub>p</sub> können an Ringkohlenstoffatomen ein- oder zweifach mit unabhängig voneinander aus der obigen Liste einzelner fakultativer Substituenten ausgewählten Substituenten substituiert sein.

**[0031]** Zur Ausräumung jeglicher Zweifel sei angemerkt, daß es sich bei Phosphono um -P(O)(OH)<sub>2</sub>, bei C<sub>1-4</sub>-Alkoxy(hydroxy)phosphoryl um ein Mono-C<sub>1-4</sub>-alkoxyderivat von -O-P(O)(OH)<sub>2</sub> und bei Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyphosphoryl um ein Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyderivat von -O-P(O)(OH)<sub>2</sub> handelt.

**[0032]** In dieser Ausführungsform der Formel (IP) bedeutet "5- oder 6-gliedriges Heteroaryl" und "(monocyclischer) Heteroarylring" einen 5- oder 6-gliedrigen Arylring, in dem (sofern nicht anders vermerkt) 1, 2 oder 3 der Ringatome unter Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind. Sofern nicht anders vermerkt, sind derartige Ringe voll aromatisch. Beispiele für 5- oder 6-gliedrige Heteroarylringsysteme sind im einzelnen Furan, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyridin, Isoxazol, Oxazol, Isothiazol, Thiazol und Thiophen.

**[0033]** Beispiele für 5-gliedrige Heteroarylringe mit 2 oder 3 Heteroatomen, die unabhängig voneinander unter N, O und S ausgewählt sind (mit der Maßgabe, daß es keine O-O-, O-S- oder S-S-Bindungen und nach einer alternativen Ausführungsform auch keine N-S-Bindungen gibt), sind im einzelnen 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 und nach einer alternativen Ausführungsform auch Isothiazol, 1,2,5-Thiadiazol, 1,2,4-Thiadiazol oder 1,2,3-Thiadiazol.

**[0034]** In dieser Ausführungsform der Formel (IP) bedeutet ein "5/6- oder 6/6-bicyclisches Heteroarylringsystem" und "(bicyclischer) Heteroarylring" ein aromatisches bicyclisches Ringsystem, das einen 6-gliedrigen Ring, der entweder mit einem 5-gliedrigen Ring oder einem anderen 6-gliedrigen Ring anelliert ist, und 1 bis 4, unter Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome enthält. Sofern nicht anders vermerkt, sind derartige Ringe voll aromatisch. Beispiele für 5/6- und 6/6-bicyclische Ringsysteme sind im einzelnen Indol, Benzofuran, Benzimidazol, Benzothiophen, Benzisothiazol, Benzoxazol, Benzisoxazol, Pyridoimidazol, Pyrimidoimidazol, Chinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Phthalazin, Cinnolin und Naphthyridine.

**[0035]** Fakultative Substituenten für Alkylgruppen, Phenylgruppen (und Phenylgruppen enthaltende Gruppierungen) und Naphthylgruppen und Ringkohlenstoffatome in (mono- oder bicyclischen) Heteroarylringen in R<sup>14p</sup>, R<sup>15p</sup>, R<sup>i</sup> und ARp sind im einzelnen u.a. Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Hydroxy, Nitro, Carbamoyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbamoyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)amino, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>, (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet), Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>-amino, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino, Benzoylamino, Benzoyl, Phenyl (gegebenenfalls substituiert durch bis zu drei unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder Cyano ausgewählte Substituenten), Furan, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyridin, Isoxazol, Oxazol, Isothiazol, Thiazol, Thiophen, Hydroxyimino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxyimino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Halogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Nitro-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Amino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkansulfonamido, Aminosulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminosulfonyl und Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)aminosulfonyl. Die Phenyl- und Naphthylgruppen und die (mono- oder bicyclischen) Heteroarylringe in R<sup>14p</sup>, R<sup>i</sup> und ARp können an Ringkohlenstoffatomen ein- oder zweifach mit unabhängig voneinander aus der obigen Liste einzelner fakultativer Substituenten ausgewählten Substituenten substituiert sein.

**[0036]** In der vorliegenden Beschreibung schließt der Begriff „Alkyl“ geradkettige und verzweigte Strukturen ein. So schließt beispielsweise C<sub>1-6</sub>-Alkyl Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl 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. Eine analoge Konvention gilt für andere Reste, beispielsweise schließt Halogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl 1-Bromethyl und 2-Bromethyl ein.

**[0037]** Es folgen besondere und geeignete Werte für bestimmte Substituentengruppen, auf die in der vorliegenden Beschreibung Bezug genommen wird. Diese Werte können gegebenenfalls mit einer der vor- oder nachstehend angegebenen Definitionen und Ausführungsformen verwendet werden.

**[0038]** Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkyl und C<sub>1-5</sub>-Alkyl sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl und t-Butyl; Beispiele für C<sub>1-6</sub>-Alkyl sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, t-Butyl, Pentyl und Hexyl; Beispiele für C<sub>1-10</sub>-Alkyl sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl und Nonyl; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl sind Formamidomethyl, Acetamidomethyl und Acetamidoethyl; Beispiele für Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl und Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl sind Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl und 3-Hydroxypropyl; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl sind Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Propoxycarbonyl; Beispiele für 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)ethenyl sind 2-(Methoxycarbonyl)ethenyl und 2-(Ethoxycarbonyl)ethenyl; Beispiele für 2-Cyano-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl sind 2-Cyano-2-methylethenyl und 2-Cyano-2-ethylethenyl; Beispiele für 2-Nitro-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl sind 2-Nitro-2-methylethenyl und 2-Nitro-2-ethylethenyl; Beispiele für 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl)ethenyl sind 2-(Methylaminocarbonyl)ethenyl und 2-(Ethylaminocarbonyl)ethenyl; Beispiele für C<sub>2-4</sub>-Alkenyl sind Allyl und Vinyl; Beispiele für C<sub>2-4</sub>-Alkinyl sind Ethinyl und 2-Propinyl; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl sind Formyl, Acetyl und Propionyl; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkoxy sind Methoxy, Ethoxy und Propoxy; Beispiele für C<sub>1-6</sub>-Alkoxy und C<sub>1-10</sub>-Alkoxy sind Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Pentoxy; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkylthio sind Methylthio und

Ethylthio; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkylamino sind Methylamino, Ethylamino und Propylamino; Beispiele für Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)amino sind Dimethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, Diethylamino, N-Methyl-N-propylamino und Dipropylamino; Beispiele für Halogengruppen sind Fluor, Chlor und Brom; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl sind Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy und C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy sind Methoxymethoxy, 2-Methoxyethoxy, 2-Ethoxyethoxy und 3-Methoxypropoxy; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy sind 2-(Methoxymethoxy)ethoxy, 2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy; 3-(2-Methoxyethoxy)propoxy und 2-(2-Ethoxyethoxy)ethoxy; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>-amino sind Methylsulfonylamino und Ethylsulfonylamino; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino und C<sub>1-6</sub>-Alkanoylamino sind Formamido, Acetamido und Propionylamino; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino sind Methoxycarbonylamino und Ethoxycarbonylamino; Beispiele für N-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-N-C<sub>1-6</sub>-alkanoylamino sind N-Methylacetamido, N-Ethylacetamido und N-Methylpropionamido; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH-, worin p 1 oder 2 bedeutet, sind Methylsulfinylamino, Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino und Ethylsulfonylamino; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)N-, worin p 1 oder 2 bedeutet, sind Methylsulfinylmethylamino, Methylsulfonylmethylamino, 2-(Ethylsulfinyl)ethylamino und 2-(Ethylsulfonyl)ethylamino; Beispiele für Fluor-C<sub>1-4</sub>-alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH-, worin p 1 oder 2 bedeutet, sind Trifluormethylsulfinylamino und Trifluormethylsulfonylamino; Beispiele für Fluor-C<sub>1-4</sub>-alkyl-S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)NH-, worin p 1 oder 2 bedeutet, sind Trifluormethylsulfinylmethylamino und Trifluormethylsulfonylmethylamino; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkoxy(hydroxy)phosphoryl sind Methoxy(hydroxy)phosphoryl und Ethoxy(hydroxy)phosphoryl; Beispiele für Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyphosphoryl sind Dimethoxyphosphoryl, Diethoxyphosphoryl und Ethoxy(methoxy)phosphoryl; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>-, worin q 0, 1 oder 2 bedeutet, sind Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Beispiele für Phenyl-S(O)<sub>q</sub> und Naphthyl-S(O)<sub>q</sub>-, worin q 0, 1 oder 2 bedeutet, sind Phenylthio, Phenylsulfinyl und Phenylsulfonyl bzw. Naphthylthio, Naphthylsulfinyl und Naphthylsulfonyl; Beispiele für Benzyloxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl sind Benzyloxymethyl und Benzyloxyethyl; Beispiele für eine C<sub>3-4</sub>-Alkylkette sind Trimethylen oder Tetramethylen; Beispiele für C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl sind Methoxymethyl, Ethoxymethyl und 2-Methoxyethyl; Beispiele für Hydroxy-C<sub>2-6</sub>-alkoxy sind 2-Hydroxyethoxy und 3-Hydroxypropoxy; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-C<sub>2-6</sub>-alkoxy sind 2-Methylaminoethoxy und 2-Ethylaminoethoxy; Beispiele für Di-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>2-6</sub>-alkoxy sind 2-Dimethylaminoethoxy und 2-Diethylaminoethoxy; Beispiele für Phenyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl sind Benzyl und Phenethyl; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl sind Methylcarbonyl und Ethylcarbonyl; Beispiele für Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)carbonyl sind Di(methyl)carbonyl und Di(ethyl)carbonyl; Beispiele für Hydroxyimino-C<sub>1-4</sub>-alkyl sind Hydroxyiminomethyl, 2-(Hydroxyimino)ethyl und 1-(Hydroxyimino)ethyl; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkoxyimino-C<sub>1-4</sub>-alkyl sind Methoxyiminomethyl, Ethoxyiminomethyl, 1-(Methoxyimino)ethyl und 2-(Methoxyimino)ethyl; Beispiele für Halogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl sind Halogenmethyl, 1-Halogenethyl, 2-Halogenethyl und 3-Halogenpropyl; Beispiele für Nitro-C<sub>1-4</sub>-alkyl sind Nitromethyl, 1-Nitroethyl, 2-Nitroethyl und 3-Nitropropyl; Beispiele für Amino-C<sub>1-4</sub>-alkyl sind Aminomethyl, 1-Aminoethyl, 2-aminoethyl und 3-Aminopropyl; Beispiele für Cyano-C<sub>1-4</sub>-alkyl sind Cyanomethyl, 1-Cyanoethyl, 2-Cyanoethyl und 3-Cyanopropyl; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkansulfonamido sind Methansulfonamido und Ethansulfonamido; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkylaminosulfonyl sind Methylaminosulfonyl und Ethylaminosulfonyl; Beispiele für Di-C<sub>1-4</sub>-alkylaminosulfonyl sind Dimethylaminosulfonyl, Diethylaminosulfonyl und N-Methyl-N-ethylaminosulfonyl; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkansulfonyloxy sind Methylsulfonyloxy, Ethylsulfonyloxy und Propylsulfonyloxy; ein Beispiel für C<sub>1-4</sub>-Alkanoyloxy ist Acetoxy; Beispiele für C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl sind Methylaminocarbonyl und Ethylaminocarbonyl; Beispiele für Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl sind Dimethylaminocarbonyl und Diethylaminocarbonyl; Beispiele für C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl; Beispiele für C<sub>4-7</sub>-Cycloalkyl sind Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl; Beispiele für Di(N-C<sub>1-4</sub>-alkyl)aminomethylimino sind Dimethylaminomethylimino und Diethylaminomethylimino.

**[0039]** Besondere Werte für AR2 sind beispielsweise für diejenigen Gruppen AR2, die ein Heteroatom enthalten, Furan, Pyrrol und Thiophen; für diejenigen Gruppen AR2, die eins bis vier N-Atome enthalten, Pyrazol, Imidazol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, 1,2,3- & 1,2,4-Triazol und Tetrazol; für diejenigen Gruppen AR2, die ein N-Atom und ein O-Atom enthalten, Oxazol, Isoxazol und Oxazin; für diejenigen Gruppen AR2, die ein N-Atom und ein S-Atom enthalten, Thiazol und Isothiazol; für diejenigen Gruppen AR2, die zwei N-Atome und ein S-Atom enthalten, 1,2,4- und 1,3,4-Thiadiazol.

**[0040]** Beispiele für AR2a sind im einzelnen Dihydropyrrrol (insbesondere 2,5-Dihydropyrrrol-4-yl) und Tetrahydropyridin (insbesondere 1,2,5,6-Tetrahydropyrid-4-yl).

**[0041]** Beispiele für AR2b sind im einzelnen Tetrahydrofuran, Pyrrolidin, Morpholin (vorzugsweise Morpholino), Thiomorpholin (vorzugsweise Thiomorpholino), Piperazin (vorzugsweise Piperazino), Imidazolin und Piperidin, 1,3-Dioxolan-4-yl, 1,3-Dioxan-4-yl, 1,3-Dioxan-5-yl und 1,4-Dioxan-2-yl.

**[0042]** Werte für AR3 sind im einzelnen beispielsweise bicyclische benzoanellierte Systeme mit einem 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylring mit einem Stickstoffatom und gegebenenfalls 1-3 weiteren, unter Sauerstoff,

Schwefel und Stickstoff ausgewählten Heteroatomen. Beispiele für derartige Ringsysteme sind im einzelnen beispielsweise Indol, Benzofuran, Benzothiophen, Benzimidazol, Benzothiazol, Benzisothiazol, Benzoxazol, Benzisoxazol, Chinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Phthalazin und Cinnolin.

**[0043]** Weitere Beispiele für AR3 sind im einzelnen 5/5-, 5/6- und 6/6-bicyclische Ringsysteme mit Heteroatomen in beiden Ringen. Beispiele für derartige Ringsysteme sind im einzelnen beispielsweise Purin und Naphthyridin.

**[0044]** Weitere Beispiele für AR3 sind im einzelnen bicyclische Heteroarylringssysteme mit mindestens einem Brückenkopfstickstoff und gegebenenfalls weiteren 1-3, unter Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählten Heteroatomen. Beispiele für derartige Ringsysteme sind im einzelnen beispielsweise 3H-Pyrrolo[1,2-a]pyrrol, Pyrrolo[2,1-b]thiazol, 1H-Imidazol[1,2-a]pyrrol, 1H-Imidazo[1,2-a]imidazol, 1H,3H-Pyrrolo[1,2-c]oxazol, 1H-Imidazo[1,5-a]pyrrol, Pyrrolo[1,2-b]isoxazol, Imidazo[5,1-b]thiazol, Imidazo[2,1-b]thiazol, Indolizin, Imidazo[1,2-a]pyridin, Imidazo[1,5-a]pyridin, Pyrazolo[1,5-a]pyridin, Pyrrolo[1,2-b]pyridazin, Pyrrolo[1,2-c]pyrimidin, Pyrrolo[1,2-a]pyrazin, Pyrrolo[1,2-a]pyrimidin, Pyrido[2,1-c]-s-triazol, s-Triazol[1,5-a]pyridin, Imidazo[1,2-c]pyrimidin, Imidazo[1,2-a]pyrazin, Imidazo[1,2-a]pyrimidin, Imidazo[1,5-a]pyrazin, Imidazo[1,5-a]pyrimidin, Imidazo[1,2-b]pyridazin, s-Triazolo[4,3-a]pyrimidin, Imidazo[5,1-b]oxazol und Imidazo[2,1-b]oxazol. Weitere Einzelbeispiele für derartige Ringsysteme sind beispielsweise [1H]-Pyrrolo[2,1-c]oxazin, [3H]-Oxazolo[3,4-a]pyridin, [6H]-Pyrrolo[2,1-c]oxazin und Pyrido[2,1-c][1,4]oxazin. Weitere Einzelbeispiele für 5/5-bicyclische Ringsysteme sind Imidazooxazol oder Imidazothiazol, insbesondere Imidazo[5,1-b]thiazol, Imidazo[2,1-b]thiazol, Imidazo[5,1-b]oxazol oder Imidazo[2,1-b]oxazol.

**[0045]** Beispiele für AR3a und AR3b sind im einzelnen beispielsweise Indolin, 1,3,4,6,9,9a-Hexahydropyrrodo[2,1c][1,4]-8-oxazinyl, 1,2,3,5,8,8a-Hexahydroimidazo[1,5a]-7-pyridinyl, 1,5,8,8a-Tetrahydrooxazolo[3,4a]-7-pyridinyl, 1,5,6,7,8,8a-Hexahydrooxazolo[3,4a]-7-pyridinyl, (7aS)[3H,5H]-1,7a-Dihydropyrrolo[1,2c]-6-oxazolyl, (7aS)[5H]-1,2,3,7a-Tetrahydropyrrolo[1,2c]-6-imidazolyl, (7aR)[3H,5H]-1,7a-Dihydropyrrolo[1,2c]-6-oxazolyl, [3H,5H]-Pyrrolo[1,2-c]-6-oxazolyl, [5H]-2,3-Dihydropyrrolo[1,2-c]-6-imidazolyl, [3H,5H]-Pyrrolo[1,2-c]-6-thiazolyl, [3H,5H]-1,7a-Dihydropyrrolo[1,2-c]-6-thiazolyl, [5H]-Pyrrolo[1,2-c]-6-imidazolyl, [1H]-3,4,8,8a-Tetrahydropyrrolo[2,1-c]-7-oxazinyl, [3H]-1,5,8,8a-Tetrahydrooxazolo[3,4-a]-7-pyridyl, [3H]-5,8-Dihydrooxazolo[3,4-a]-7-pyridyl und 5,8-Dihydroimidazo[1,5-a]-7-pyridyl.

**[0046]** Werte für AR4 sind im einzelnen beispielsweise Pyrrolo[a]chinolin, 2,3-Pyrroloisochinolin, Pyrrolo[a]isochinolin, 1H-Pyrrolo[1,2-a]benzimidazol, 9H-Imidazo[1,2-a]indol, 5H-Imidazo[2,1-a]isoindol, 1H-Imidazo[3,4-a]indol, Imidazo[1,2-a]chinolin, Imidazo[2,1-a]isochinolin, Imidazo[1,5-a]chinolin und Imidazo[5,1-a]isochinolin.

**[0047]** Werte für AR4a sind im einzelnen u.a. partiell hydrierte Versionen der gerade oben aufgeführten AR4-Werte.

**[0048]** Die verwendete Nomenklatur findet sich beispielsweise in "Heterocyclic Compounds (Systems with bridgehead nitrogen)", W.L. Mosby (Interscience Publishers Inc., New York), 1961, Teil 1 und 2.

**[0049]** Wo fakultative Substituenten aufgeführt sind, handelt es sich bei einer derartigen Substitution vorzugsweise nicht um geminale Disubstitution, sofern nicht anders vermerkt. Sofern nicht an anderer Stelle vermerkt, eignen sich als fakultative Substituenten für eine spezielle Gruppe die hier für ähnliche Gruppen angegebenen fakultativen Substituenten.

**[0050]** Geeignete Substituenten an AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 und CY2 sind (an einem verfügbaren Kohlenstoffatom) bis zu drei, unabhängig voneinander unter C<sub>1-4</sub>-Alkyl {gegebenenfalls substituiert durch unabhängig voneinander unter Hydroxy, Trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet) (wobei dieser letzte Substituent vorzugsweise nur an AR1 steht), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino, -CONRvRw oder -NRvRw ausgewählte Substituenten (vorzugsweise einen Substituenten), Trifluormethyl, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Thiol, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyloxy, Dimethylaminomethylenaminocarbonyl, Di(N-C<sub>1-4</sub>-alkyl)aminomethylimino, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-SO<sub>2</sub>-amino, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl (gegebenenfalls substituiert durch Carboxy oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl), C<sub>2-4</sub>-Alkinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino, Oxo (=O), Thioxo (=S), C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino {wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkanoylgruppe gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist}, C<sub>1-4</sub>-Alkyl S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet) {wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe gegebenenfalls durch eine oder mehrere, unabhängig voneinander unter Cyano, Hydroxy und C<sub>1-4</sub>-Alkoxy ausgewählte Gruppen substituiert ist}, -CONRvRw oder -NRvRw [worin Rv für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht und Rw für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht] ausgewählte Substituenten.

**[0051]** Weitere geeignete Substituenten an AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 und CY2 (an einem verfügbaren Kohlenstoffatom) und auch an Alkylgruppen (sofern nicht anders vermerkt) sind bis zu drei, unabhängig voneinander unter Trifluormethoxy, Benzoylamino, Benzoyl, Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch bis zu drei, unabhängig voneinander unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder Cyano ausgewählte Substituenten} Furan, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyridin, Isoxazol, Oxazol, Isothiazol, Thiazol, Thiophen, Hydroxyimino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxyimino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Halogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkansulfonamido, -SO<sub>2</sub>NRvRw [worin Rv für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht und Rw für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht] ausgewählte Substituenten.

**[0052]** Bevorzugte fakultative Substituenten an Ar2b als 1,3-Dioxolan-4-yl, 1,3-Dioxan-4-yl, 1,3-Dioxan-5-yl und 1,4-Dioxan-2-yl sind Mono- oder Disubstitution durch unabhängig voneinander unter C<sub>1-4</sub>-Alkyl (einschließlich geminaler Disubstitution), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, Acetamido, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, Cyano, Trifluormethyl und Phenyl ausgewählte Substituenten.

**[0053]** Bevorzugte fakultative Substituenten an CY1 und CY2 sind Mono- oder Disubstitution durch unabhängig voneinander unter C<sub>1-4</sub>-Alkyl (einschließlich geminaler Disubstitution), Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, Acetamido, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, Cyano und Trifluormethyl ausgewählte Substituenten.

**[0054]** Geeignete Substituenten an AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4 und AR4a sind (an einem verfügbaren Stickstoffatom, bei dem eine derartige Substitution nicht zu Quaternisierung führt) C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl {wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und C<sub>1-4</sub>-Alkanoylgruppen gegebenenfalls durch unabhängig voneinander unter Cyano, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino, -CONRvRw oder -NRvRw [worin Rv für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht und Rw für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht]} ausgewählte Substituenten (vorzugsweise einen Substituenten) substituiert sind}}, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkynyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl oder Oxo (zur Bildung eines N-Oxids).

**[0055]** Geeignete pharmazeutisch unbedenkliche Salze sind u.a. Säureadditionssalze, wie Methansulfonat, Fumarat, 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 Erdalkalimetallsalz, beispielsweise Calcium oder Magnesium, ein Salz eines organischen Amins, 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 unbedenkliches Salz ist das Natriumsalz.

**[0056]** 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 unbedenklich sind oder nicht.

**[0057]** Die Verbindungen der Formel (I) können in Form eines Prodrug, das im menschlichen oder tierischen Körper zu einer Verbindung der Formel (I) 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 zur Bildung eines Prodrug substituiert werden kann, enthält. Beispiele für Prodrugs sind in vivo hydrolysierbare Ester einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon.

**[0058]** Verschiedene Formen von Prodrugs sind im Stand der Technik bekannt. Für Beispiele siehe:

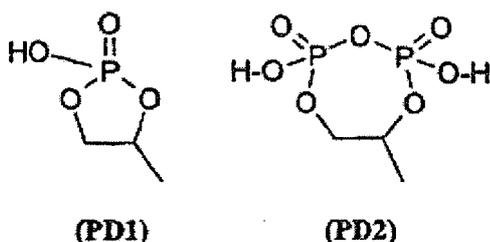
- Design of Prodrugs, Herausgeber H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), und Methods in Enzymology, Band 42, S. 309-396, Herausgeber K. Widder et al. (Academic Press, 1985);
- A Textbook of Drug Design and Development, Herausgeber Krogsgaard-Larsen und H. Bundgaard, Kapitel 5 "Design and Application of Prodrugs",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

**[0059]** Bei einem in vivo hydrolysierbaren Ester einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon mit einer Carboxyl- oder Hydroxylgruppe handelt es sich beispielsweise um einen pharmazeutisch unbedenklichen Ester, der im Körper von Menschen oder Tieren unter Bildung der zugrun-

deliegenden Säure bzw. des zugrundeliegenden Alkohols hydrolysiert wird. Geeignete pharmazeutisch unbedenkliche Ester für Carboxy sind beispielsweise C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-methylester, z.B. Methoxymethyl, C<sub>1-6</sub>-Alkanoyloxymethylester, z.B. Pivaloyloxymethyl, Phthalidylester, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxycarboxyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkylester, z.B. 1-Cyclohexylcarboxyloxyethyl, 1,3-Dioxolan-2-onylmethylester, z.B. 5-Methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl, sowie C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carboxyloxyethylester, z.B. 1-Methoxycarboxyloxyethyl, die an jeder beliebigen Carboxylgruppe in den erfindungsgemäßen Verbindungen gebildet werden können.

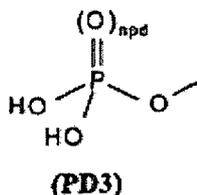
**[0060]** In vivo hydrolysierbare Ester einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon mit einer oder mehreren Hydroxylgruppen sind u.a. anorganische Ester, wie Phosphatester (einschließlich cyclischer Phosphorsäureamidester) und  $\alpha$ -Acyloxyalkylether und verwandte Verbindungen, die in Folge der in-vivo-Hydrolyse des Esters unter Bildung der zugrundeliegenden Hydroxylgruppe (N) abgebaut werden. Beispiele für  $\alpha$ -Acyloxyalkylether sind Acetoxymethoxy und 2,2-Dimethylpropionyloxymethoxy. Als Auswahl von Gruppen für Hydroxy, die in vivo hydrolysierbare Ester bilden, seien C<sub>1-10</sub>-Alkanoyl, Benzoyl, Phenylacetyl und substituiertes Benzoyl und Phenylacetyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy-carbonyl (zur Bildung von Alkylcarbonatestern), Di-C<sub>1-4</sub>-alkylcarbamoyl und N-(Di-C<sub>1-4</sub>-alkylaminoethyl)-N-C<sub>1-4</sub>-alkylcarbamoyl (zur Bildung von Carbamaten), Di-C<sub>1-4</sub>-alkylaminoacetyl und Carboxyacetyl genannt. Beispiele für Ringsubstituenten an Phenylacetyl und Benzoyl sind Chlormethyl oder Aminomethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminomethyl und Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)aminomethyl sowie von einem Ringstickstoffatom aus über eine Methylenverknüpfungsgruppe an die 3- oder 4-Position des Benzoylrings gebundenes Morpholino oder Piperazino.

**[0061]** Bestimmte geeignete in vivo hydrolysierbare Ester einer Verbindung der Formel (I) werden innerhalb der in der vorliegenden Beschreibung aufgeführten Definitionen beschrieben, beispielsweise Ester, die durch die Definition (Rc2d) beschrieben werden, und einige Gruppen in (Rc2c). Geeignete in vivo hydrolysierbare Ester einer Verbindung der Formel (I) werden folgendermaßen beschrieben. So kann man beispielsweise ein 1,2-Diol zu einem cyclischen Ester der Formel (PD1) oder einem Pyrophosphat der Formel (PD2) cyclisieren:



**[0062]** Besonders interessant sind derartige cyclisierte Prodrugs, wenn das 1,2-Diol sich an einer C<sub>1-4</sub>-Alkylkette befindet, die an eine Carbonylgruppe in einem Substituenten der Formel Rc eines Stickstoffatoms in (TC4) gebunden ist. Ester von Verbindungen der Formel (I), in denen die HO-Funktion(en) in (PD1) und (PD2) durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Phenyl oder Benzyl geschützt sind, stellen wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung derartiger Prodrugs dar.

**[0063]** Weitere in vivo hydrolysierbare Ester sind Phosphorsäureamidester sowie Verbindungen der Formel (I), in denen jede freie Hydroxylgruppe unabhängig voneinander einen Phosphorylester (n<sub>pd</sub> = 1) oder Phosphorylester (n<sub>pd</sub> = 0) der Formel (PD3) bildet:



**[0064]** Wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung derartiger Ester sind u.a. Verbindungen mit einer oder mehreren Gruppe(n) der Formel (PD3), worin eine oder beide der -OH-Gruppen (PD3) unabhängig voneinander durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl (wobei derartige Verbindungen auch an sich interessante Verbindungen sind), Phenyl oder Phenyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl (wobei derartige Phenylgruppen gegebenenfalls durch eine oder zwei, unabhängig voneinander unter C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Nitro, Halogen und C<sub>1-4</sub>-Alkoxy ausgewählte Gruppensubstituiert sind) geschützt ist bzw. sind.

**[0065]** So können Prodrugs mit Gruppen wie (PD1), (PD2) und (PD3) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) mit einer oder mehreren geeigneten Hydroxylgruppen mit einem geeignet geschützten Phosphorylierungsmittel (beispielsweise mit einer Chlor- oder Dialkylamino-Abgangsgruppe) und anschließende Oxidati-

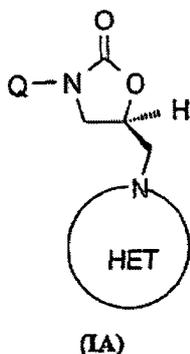
on (falls notwendig) und Entschützung hergestellt werden.

**[0066]** Wenn eine Verbindung der Formel (I) eine Reihe freier 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 Alkohol funktionalitäten enzymatischer Verfahren bedienen.

**[0067]** Weitere interessante in vivo hydrolysierbare Ester sind beispielsweise diejenigen, in denen R<sub>c</sub> beispielsweise durch R<sup>14</sup>C(O)O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO- (worin R<sup>14</sup> beispielsweise für Benzyloxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl oder Phenyl steht) definiert ist. Geeignete Substituenten an einer Phenylgruppe in derartigen Estern sind beispielsweise 4-C<sub>1-4</sub>-Piperazino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Piperazino-C<sub>1-4</sub>-alkyl und Morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkyl.

**[0068]** Wo pharmazeutisch unbedenkliche 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), (PD2) und/oder (PD3) (teilweise oder vollständig) ionisieren, um Salze mit einer entsprechenden Zahl von Gegenionen zu bilden. Wenn beispielsweise ein in vivo hydrolysierbares Ester-Prodrug einer Verbindung der Formel (I) zwei (PD3)-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).

**[0069]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen in der C-5--Position des Oxazolidinonrings ein chirales Zentrum auf. Das pharmazeutisch wirksame Enantiomer hat die Formel (IA):



**[0070]** Die vorliegende Erfindung schließt das reine Enantiomer gemäß obiger Darstellung oder Gemische der 5R- und 5S-Enantiomere, beispielsweise ein racemisches Gemisch, ein. Bei Verwendung eines Enantiomergemischs 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. Zur Ausräumung jeglicher Zweifel sei angemerkt, daß es sich bei dem oben dargestellten Enantiomer im allgemeinen um das 5(R)-Enantiomer handelt, wenngleich es sich bei bestimmten Verbindungen (wie HET als Pyrid-2-on) um das 5(S)-Enantiomer handelt. Beispiele für 5(S)-Verbindungen werden in den beigegeführten nichteinschränkenden Beispielen illustriert.

**[0071]** Des weiteren können einige Verbindungen der Formel (I) 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.

**[0072]** Die Erfindung betrifft alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) mit antibakterieller Wirkung.

**[0073]** Es versteht sich auch, daß bestimmte Verbindungen der Formel (I) 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.

**[0074]** Es versteht sich auch, daß bestimmte Verbindungen der Formel (I) Polymorphismus zeigen können und daß die Erfindung alle derartigen Formen mit antibakterieller Wirkung einschließt.

**[0075]** Wie oben angegeben, wurde in eigenen 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, auszeichnen. Wichtige Merkmale sind physikalische und/oder pharmakokinetische Eigenschaften, beispielsweise erhöhte Stabilität gegenüber Säugetierpeptidasemetabolismus und ein günstiges toxikologisches Profil. Die folgenden Verbindungen besitzen besonders günstige physikalische und/oder pharmakokinetische Eigenschaften und sind bevorzugt.

**[0076]** Zu den besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen gehört eine Verbindung der Formel (I) oder der Formel (IP) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon, worin die Substituenten Q, HET, T und andere oben aufgeführte 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:

Q ist vorzugsweise unter Q1, Q2, Q4, Q6 und Q9, insbesondere Q1, Q2 und Q9 und speziell Q1 und Q2 ausgewählt; ganz besonders bevorzugt steht Q für Q1.

T ist vorzugsweise unter (TAf), (TDb) oder (TC), insbesondere den Gruppen (TAf2), (TCb) und (TCc), speziell (TC2), (TC3) und (TC4) und ganz besonders bevorzugt (TC5), (TC7) oder (TC9) und ganz speziell (TC9) und (TC5) ausgewählt. Besonders bevorzugt ist jeder dieser Werte für T, wenn er in Q1 und Q2 und insbesondere in Q1 zugegen ist.

**[0077]** Bevorzugte Werte für andere Substituenten (die gegebenenfalls mit einer der vor- oder nachstehend angegebenen Definitionen oder Ausführungsformen verwendet werden können) sind: (a0) Nach einer Ausführungsform steht HET für einen 6-gliedrigen Heteroarylring gemäß der hier angegebenen Definition, und nach einer anderen Ausführungsform steht HET für einen 5-gliedrigen Heteroarylring gemäß der hier angegebenen Definition. Vorzugsweise steht HET für 5-gliedriges Heteroaryl gemäß der hier angegebenen Definition.

**[0078]** In der vorliegenden Beschreibung versteht es sich, daß in dem Fall, daß HET für einen 5-gliedrigen Heteroarylring steht, der Ring aromatisch sein muß, und in dem Fall, daß HET für einen 6-gliedrigen Heteroarylring steht, das Ringsystem (das die optimale Zahl von Doppelbindungen enthält) notwendigerweise lediglich pseudoaromatisch sein kann. Es versteht sich auch, daß in dem Fall, daß HET als N-verknüpfter 5-gliedriger Heteroarylring gegebenenfalls an einem verfügbaren Kohlenstoffatom durch Oxo oder Thioxo substituiert ist, für den Fall, daß HET 1 bis 3 weitere Stickstoffheteroatome enthält, eines der weiteren Stickstoffheteroatome als NH oder N-C<sub>1,4</sub>-Alkyl vorliegt. Ganz analog ist für den Fall, daß HET als N-verknüpfter 5-gliedriger Heteroarylring gegebenenfalls an einem verfügbaren Stickstoffatom durch C<sub>1,4</sub>-Alkyl substituiert ist, der Ring an einem verfügbaren Kohlenstoffatom durch Oxo oder Thioxo substituiert.

(a) Wenn HET für 6-gliedriges Heteroaryl gemäß der hier angegebenen Definition steht, steht HET vorzugsweise für Pyridin oder Pyridazin; vorzugsweise mit einem 2-Oxo-Substituenten.

(b) Wenn HET für 5-gliedriges Heteroaryl gemäß der hier angegebenen Definition steht, enthält HET vorzugsweise nur Stickstoffheteroatome oder steht für Thiadiazol oder Thiazol.

(c) Noch weiter bevorzugt steht HET für Triazol, Tetrazol oder Imidazol, insbesondere für Triazol oder Tetrazol und ganz besonders für Triazol.

(d) Als HET weiter bevorzugt ist 1,2,3-Triazol und 1,2,4-Triazol, insbesondere 1,2,3-Triazol und ganz besonders bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-yl.

(e) Als HET weiter bevorzugt ist 1,2,3,4-Tetrazol, insbesondere 1,2,3,4-Tetrazol-2-yl.

(f) Ganz besonders bevorzugt ist HET als ein 1,2,3-Triazol-1-yl.

(g) Vorzugsweise ist HET (wenn es sich um einen 5-gliedrigen Ring handelt) unsubstituiert.

(h) R<sup>6p</sup> steht vorzugsweise für Wasserstoff;

(i) R<sup>4p</sup> und R<sup>5p</sup> sind vorzugsweise unabhängig voneinander unter Wasserstoff, C<sub>1,4</sub>-Alkyl, Carboxy, C<sub>1,4</sub>-Alkoxycarbonyl, Hydroxymethyl, C<sub>1,4</sub>-Alkoxymethyl und Carbamoyl ausgewählt;

(j) R<sup>4p</sup> und R<sup>5p</sup> stehen besonders bevorzugt für Wasserstoff;

(k) R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> stehen vorzugsweise für Wasserstoff oder Fluor;

(l) Gemäß einer Ausgestaltung der Erfindung steht besonders bevorzugt eine der Gruppen R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für Wasserstoff und die andere für Fluor. Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung stehen sowohl R<sup>2</sup> als auch R<sup>3</sup> für Fluor;

(m) Vorzugsweise hat >A-B- die Formel >C=CH- (d.h. R<sup>3</sup> steht vorzugsweise für Wasserstoff) oder >N-CH<sub>2</sub>-;

(n) D steht vorzugsweise für O oder NR<sup>7p</sup>;

(o) R<sup>7p</sup> steht vorzugsweise für AR<sup>p</sup>, R<sup>10p</sup>CO-, R<sup>10p</sup>SO<sub>2</sub>-, R<sup>10</sup>CS-;

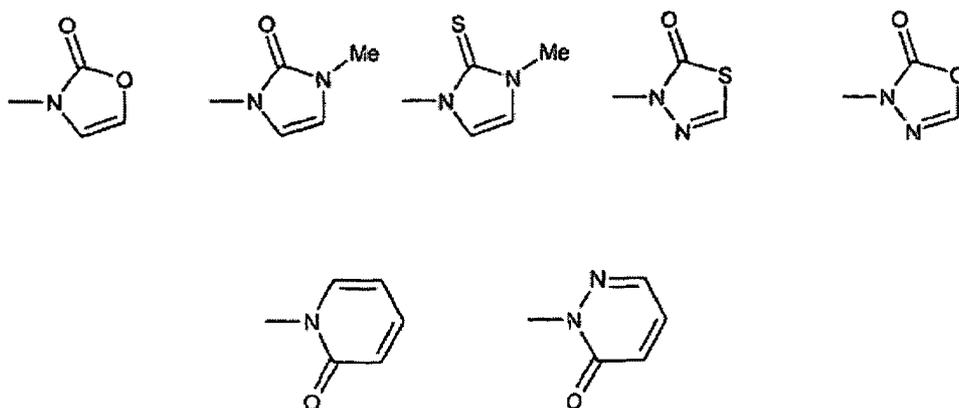
(p) R<sup>7p</sup> steht besonders bevorzugt für AR<sup>p</sup> (ganz besonders bevorzugt Benzyl, Pyrimidyl, Pyridinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl) oder R<sup>10p</sup>CO-;

(q) R<sup>7p</sup> steht insbesondere für R<sup>10p</sup>CO-;

- (q1) Speziell bevorzugt ist  $R^{10p}CO-$  (oder  $R^{13}CO-$ ), worin  $R^{10p}$  (oder  $R^{13}$ ) für gegebenenfalls durch Hydroxy oder  $C_{1-4}$ -Alkyl- $S(O)_q-$  (worin  $q$  0, 1 oder 2 bedeutet) substituiertes  $C_{1-10}$ -Alkyl steht, wobei die  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe gegebenenfalls wie hier für diesen speziellen Substituenten definiert substituiert ist;
- (r) ARp steht vorzugsweise für 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl; besonders bevorzugt steht ARp für 6-gliedriges Heteroaryl, wie Pyridinyl;
- (s) Bevorzugte Substituenten für Phenyl- und Kohlenstoffatome in (mono- und bicyclischen) Heteroarylringssystemen in ARp,  $R^{11p}$  und  $R^i$  sind u.a. Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkyl, Hydroxy, Nitro, Amino, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl- $S(O)_p$ - und  $C_{1-4}$ -Alkoxy;
- (t) Vorzugsweise sind die gegebenenfalls substituierten Ringsysteme in ARp,  $R^{11p}$  und  $R^i$  unsubstituiert;
- (u) Nach einer anderen Ausführungsform sind in der Definition von  $R^{10p}$  in (PC) der Ausführungsform (IP) 1,3-Dioxolan-4-yl und 1,4-Dioxan-2-yl ausgeschlossen.
- (v) Gemäß einer Ausgestaltung der Erfindung steht  $R^{10p}$  vorzugsweise für  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl, Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch eine oder zwei Hydroxylgruppen oder durch eine  $C_{1-4}$ -Alkanoylgruppe),  $C_{1-4}$ -Alkylamino, Dimethylamino- $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-methyl,  $C_{1-4}$ -Alkanoyl-methyl,  $C_{1-4}$ -Alkanoyloxy- $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{1-5}$ -Alkoxy oder 2-Cyanoethyl;
- (w) Gemäß einer Ausgestaltung der Erfindung steht  $R^{10p}$  besonders bevorzugt für 1,2-Dihydroxyethyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl, 1,2,3-Trihydroxyprop-1-yl, Methoxycarbonyl, Hydroxymethyl, Methyl, Methylamino, Dimethylaminomethyl, Methoxymethyl, Acetoxymethyl, Methoxy, Methylthio, Naphthyl, tert.-Butoxy oder 2-Cyanoethyl;
- (x) Gemäß einer Ausgestaltung der Erfindung steht  $R^{10p}$  insbesondere für 1,2-Dihydroxyethyl, 1,3-Dihydroxyprop-2-yl oder 1,2,3-Trihydroxyprop-1-yl;
- (y) Gemäß einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht  $R^{10p}$  vorzugsweise für Wasserstoff,  $C_{1-10}$ -Alkyl [gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Hydroxylgruppen] oder  $R^{11p}C(O)O-C_{1-6}$ -Alkyl.
- (z) Gemäß einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht  $R^{10p}$  besonders bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxymethyl, 1,2-Dihydroxyethyl oder Acetoxycetyl; und/oder Rc2c steht für gegebenenfalls durch gegebenenfalls wie in Anspruch 1 substituiertes  $C_{1-4}$ -Alkyl- $S(O)_q-$  (wobei  $q$  0-2 bedeutet) substituiertes  $C_{1-10}$ -Alkyl.
- (aa)  $R^{11p}$  steht vorzugsweise für  $C_{1-10}$ -Alkyl;
- (ab) Bevorzugte fakultative Substituenten für  $C_{1-10}$ -Alkyl in  $R^{11p}$  sind Hydroxy, Cyano, Amino,  $C_{1-4}$ -Alkylamino, Di( $C_{1-4}$ -alkyl)amino,  $C_{1-4}$ -Alkyl- $S(O)_p$  (wobei  $p$  1 oder 2 bedeutet), Carboxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Piperazino oder Morpholino;
- (ac) Bevorzugte fakultative Substituenten für  $C_{1-6}$ -Alkyl in  $R^{12p}$  sind Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Cyano, Amino,  $C_{1-4}$ -Alkylamino, Di( $C_{1-4}$ -alkyl)amino,  $C_{1-4}$ -Alkyl- $S(O)_p$  (wobei  $p$  1 oder 2 bedeutet);
- (ad) Vorzugsweise steht das 5- oder 6-gliedrige Heteroaryl in  $R^{11p}$  für Pyridinyl oder Imidazol-1-yl;
- (ae) Vorzugsweise steht  $R^{12p}$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl; ganz besonders bevorzugt steht  $R^{12p}$  für tert.-Butyl oder Methyl;
- (af)  $R^{13p}$  steht vorzugsweise für Cyano oder Fluor;
- (ag)  $R^{14p}$  steht vorzugsweise für Wasserstoff;
- (ah) Cyp steht vorzugsweise für Naphthoxy, insbesondere Naphth-1-oxy oder Naphth-2-oxy.

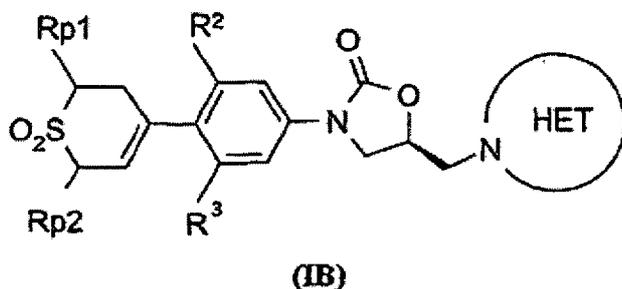
**[0079]** Wo bevorzugte Werte für Substituenten in einer Verbindung der Formel (IP) angegeben sind, haben die entsprechenden Substituenten in einer Verbindung der Formel (I) die gleichen bevorzugten Werte (so entsprechen beispielsweise Rc und  $R^{13}$  in Formel (I)  $R^{7p}$  und  $R^{10p}$  in Formel (IP); Analoges gilt für die Gruppen D und G). So handelt es sich beispielsweise bei den bevorzugten Werten für  $R^{7p}$ , die unter Bezugnahme auf (IP) definiert sind, auch um bevorzugte Werte für Rc und können als bevorzugte Werte für Rc in jeder Verbindung der Formel (I) verwendet werden. Für Verbindungen der Formel (I) sind die Werte für Rc in Gruppe (Rc2) bevorzugt, wenn sie in einer der hier angegebenen Definitionen mit Rc vorhanden ist – beispielsweise wenn sie in Verbindungen vorhanden ist, in denen ein (TC5)- oder (TC9)-Ringsystem vorliegt. Die oben für Verbindungen der Formel (IP) aufgeführten bevorzugten Werte für  $R^{10p}$  sind auch bevorzugte Werte für  $R^{13}$  in Verbindungen der Formel (I). In der Definition von (Rc2c) sind die Varianten AR2a, AR2b, AR3a und AR3b von AR2 und AR3 enthaltenden Gruppen vorzugsweise ausgeschlossen.

**[0080]** Insbesondere ist HET (sofern substituiert) unter den folgenden 7 Ringen (HET-P1 bis HET-P7) ausgewählt:



[0081] Die obigen HET-Definitionen sind speziell in Ausführungsform (IP) bevorzugt.

[0082] Speziell bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen haben die Formel (IB):



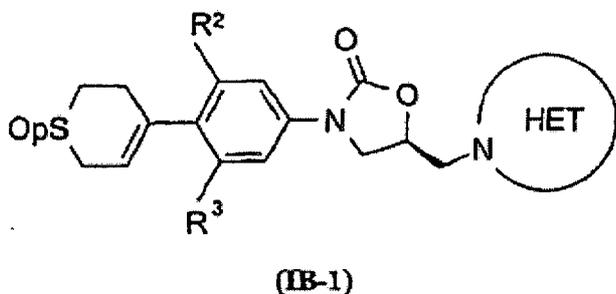
worin HET für Triazol oder Tetrazol und ganz speziell für Triazol steht;

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen und Rp1 und Rp2 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Brom, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Hydroxymethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-methyl oder Carbamoyl stehen; oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0083] Weitere speziell bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen haben die Formel (IB), worin HET für Triazol oder Tetrazol und speziell für Triazol steht; R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen und Rp1 und Rp2 unabhängig voneinander für Wasserstoff, AR-Oxymethyl oder AR-Thiomethyl (woro AR Phenyl, Phenyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Naphthyl, Furan, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyridin, Isoxazol, Oxazol, Isothiazol, Thiazol oder Thiophen bedeutet) stehen; oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

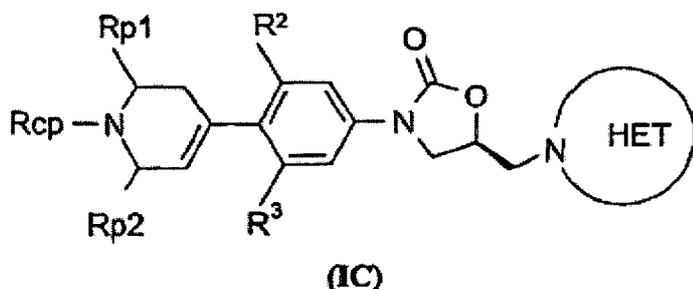
[0084] Unter den obigen speziell bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (IB) sind diejenigen Verbindungen besonders bevorzugt, in denen Rp1 und Rp2 für Wasserstoff stehen.

[0085] Weitere speziell bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen haben die Formel (IB-1):



worin HET für Triazol oder Tetrazol und ganz speziell für Triazol (insbesondere 1,2,3-Triazol und speziell 1,2,3-Triazol-1-yl steht); R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen und p für 1 oder 2 steht.

[0086] Speziell bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen haben ferner die Formel (IC):



worin HET für Triazol oder Tetrazol und ganz speziell für Triazol steht;  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen;  $Rp1$  und  $Rp2$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, AR-Oxymethyl oder AR-Thiomethyl (worin AR Phenyl, Phenyl- $C_{1-4}$ -alkyl, Naphthyl, Furan, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyridin, Isoxazol, Oxazol, Isothiazol, Thiazol oder Thiophen bedeutet),  $C_{1-4}$ -Alkyl, Carboxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Hydroxymethyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxyethyl oder Carbamoyl steht und Rcp für Cyano, Pyrimidin-2-yl, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-( $C_{1-4}$ -alkyl)ethenyl steht oder Rcp die Formel  $R^{10p}CO-$ ,  $R^{10p}SO_2-$  oder  $R^{10p}CS-$  (worin  $R^{10p}$  für Wasserstoff,  $C_{1-5}$ -Alkyl [gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppen, die jeweils unabhängig voneinander unter Hydroxy und Amino ausgewählt sind, oder gegebenenfalls einfach substituiert durch  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkyl-S(O)<sub>q</sub>,  $C_{1-4}$ -Alkylamino,  $C_{1-4}$ -Alkanoyl, Naphthoxy,  $C_{2-6}$ -Alkanoylamino oder  $C_{1-4}$ -Alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH-, worin p 1 oder 2 bedeutet und q 0, 1 oder 2 bedeutet], Imidazol, Triazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyridin, Isoxazol, Oxazol, Isothiazol, Thiazol, Pyridoimidazol, Pyrimidoimidazol, Chinoxalin, Chinazolin, Phthalazin, Cinnolin oder Naphthyridin steht oder die Formel  $R^{11p}C(O)O-C_{1-6}$ -Alkyl, worin  $R^{11p}$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl steht, aufweist) oder die Formel  $RfC(=O)C(=O)-$ , worin Rf für  $C_{1-6}$ -Alkoxy steht, aufweist; oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

**[0087]** Von den obigen speziell bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (IC) sind diejenigen Verbindungen weiter bevorzugt, in denen HET für Triazol oder Tetrazol und ganz speziell für Triazol steht;  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen;  $Rp1$  und  $Rp2$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, AR-Oxymethyl oder AR-Thiomethyl (worin AR Phenyl, Phenyl- $C_{1-4}$ -alkyl, Naphthyl, Furan, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyridin, Isoxazol, Oxazol, Isothiazol, Thiazol oder Thiophen bedeutet),  $C_{1-4}$ -Alkyl, Carboxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Hydroxymethyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxyethyl oder Carbamoyl stehen und Rcp für Cyano, Pyrimidin-2-yl, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-( $C_{1-4}$ -alkyl)ethenyl steht oder die Formel  $R^{10p}CO-$ ,  $R^{10p}SO_2-$  oder  $R^{10p}CS-$  (worin  $R^{10p}$  für Wasserstoff,  $C_{1-5}$ -Alkyl [gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppen, die unabhängig voneinander unter Hydroxy und Amino ausgewählt sind, oder gegebenenfalls einfach substituiert durch  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkyl-S(O)<sub>q</sub>,  $C_{1-4}$ -Alkylamino,  $C_{1-4}$ -Alkanoyl,  $C_{2-6}$ -Alkanoylamino oder  $C_{1-4}$ -Alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH-, worin p 1 oder 2 bedeutet und q 0, 1 oder 2 bedeutet] oder Pyridin steht oder die Formel  $R^{11p}C(O)O-C_{1-6}$ -Alkyl, worin  $R^{11p}$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl steht, aufweist) oder die Formel  $RfC(=O)C(=O)-$ , worin Rf für  $C_{1-6}$ -Alkoxy steht, aufweist; oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

**[0088]** Von den obigen speziell bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (IC) sind diejenigen Verbindungen besonders bevorzugt, in denen HET für Triazol oder Tetrazol und ganz speziell für Triazol steht;  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen;  $Rp1$  und  $Rp2$  für Wasserstoff stehen und Rcp für Pyridin-2-yl (gegebenenfalls mit Cyano substituiert) steht oder die Formel  $R^{10p}CO-$  (worin  $R^{10p}$  für Wasserstoff, 1,3-Dioxolan-4-yl (gegebenenfalls zweifach substituiert durch  $C_{1-4}$ -Alkyl) oder  $C_{1-5}$ -Alkyl [gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Hydroxylgruppen] steht oder die Formel  $R^{11p}C(O)O-C_{1-6}$ -Alkyl, worin  $R^{11p}$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl steht, aufweist) aufweist; oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

**[0089]** Unter den obigen speziell bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (IC) sind diejenigen Verbindungen besonders bevorzugt, in denen Rcp die Formel  $R^{10p}CO-$  (worin  $R^{10p}$  für Wasserstoff, 1,3-Dioxolan-4-yl (gegebenenfalls zweifach mit  $C_{1-4}$ -Alkyl substituiert) oder  $C_{1-5}$ -Alkyl [durch zwei Hydroxylgruppen substituiert, z.B. 2,3-Dihydroxypropanoyl, oder durch eine Hydroxylgruppe, z.B. Hydroxyacetyl] aufweist; oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

**[0090]** Gemäß einer anderen Ausgestaltung der Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (IC) besonders bevorzugt, in denen HET für Triazol oder Tetrazol und ganz speziell für Triazol steht;  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen;  $Rp1$  und  $Rp2$  für Wasserstoff stehen und Rcp für  $R^{10p}CO-$  (worin  $R^{10p}$  für Wasserstoff,  $C_{1-5}$ -Alkyl [gegebenenfalls substituiert durch eine oder zwei Hydroxylgruppen] steht oder die Formel  $R^{11p}C(O)O-C_{1-6}$ -Alkyl (worin  $R^{11p}$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl steht) aufweist); und pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

**[0091]** Gemäß einer anderen Ausgestaltung der Erfindung sind alle oben beschriebenen Verbindungen der Formel (IB) oder (IC) weiter bevorzugt, wenn HET für Triazol steht.

**[0092]** Nach noch einer anderen Ausgestaltung betrifft die Erfindung alle oben beschriebenen Verbindungen der Formel (IB) oder (IC), worin HET für 1,2,3-Triazol-1-yl steht.

**[0093]** Gemäß einer anderen Ausgestaltung der Erfindung werden bevorzugte Verbindungen der Formel (IP) bereitgestellt, in denen HET für Triazol oder Tetrazol und ganz speziell für Triazol steht; >A-B- für >N-CH<sub>2</sub>- steht und D für NR<sup>7p</sup> (oder D für O) steht, worin Rcp für einen 6-gliedrigen Heteroarylring steht, der als einzige Ringheteroatome 1, 2 oder 3 Ringstickstoffatome enthält, über ein Ringkohlenstoffatom verknüpft ist und gegebenenfalls an einem Ringkohlenstoffatom durch einen, zwei oder drei, unabhängig voneinander unter C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet), C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>-amino, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino, Carboxy, Hydroxy, Amino, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1-4</sub>-alkylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbamoyl, Di-(N-C<sub>1-4</sub>-alkyl)carbamoyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Cyano oder Nitro ausgewählte Substituenden substituiert ist; oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

**[0094]** Nach noch einer anderen Ausgestaltung betrifft die Erfindung alle gerade oben beschriebenen Verbindungen der Formel (IP), in denen >A-B- für >N-CH<sub>2</sub>- steht und D für NR<sup>7p</sup> steht und worin HET für Triazol oder Tetrazol und ganz speziell für Triazol steht.

**[0095]** In allen der obigen Ausgestaltungen und bevorzugten Verbindungen der Formel (IB) oder (IC) sind gegebenenfalls in vivo hydrolysierbare Ester bevorzugt, insbesondere Phosphorylester (wie durch Formel (PD3) mit npd 1 definiert).

**[0096]** In allen obigen Definitionen handelt es sich bei den bevorzugten Verbindungen um diejenigen gemäß Formel (IA), d.h. das pharmazeutisch aktive (5(R))-Enantiomer.

**[0097]** Besondere erfindungsgemäße Verbindungen sind u.a. die Verbindungen gemäß den Beispielen 34b, 44a, 52, 54, 56, 58, 64 und 74 (worin "a" sich auf die erste genannte Verbindung bezieht und "b" sich auf die zweite genannte Verbindung im Titel des Beispiels bezieht); oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon. Besonders bevorzugte Salze sind die Natriumsalze. Bevorzugt sind auch in vivo hydrolysierbare Ester oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon von Beispielen mit Hydroxylgruppen, insbesondere Phosphorylester.

#### Verfahrensteil:

**[0098]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach einer weiteren Ausgestaltung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen 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 eingebracht und später wieder abgespalten werden können.

**[0099]** 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.

**[0100]** Wenn Recktanten also beispielsweise Gruppen wie Amino, Carboxy oder Hydroxy enthalten, kann es wünschenswert sein, die Gruppe bei einer der hier erwähnten Umsetzungen zu schützen.

**[0101]** Als Schutzgruppe für eine Amino- oder Alkylaminogruppe eignet sich beispielsweise eine Acylgruppe, beispielsweise eine Alkanoylgruppe, wie Acetyl, eine Alkoxycarbonylgruppe, beispielsweise eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder t-Butoxycarbonylgruppe, eine Arylmethoxycarbonylgruppe, beispielsweise Benzoyloxycarbonyl, oder eine Arylgruppe, 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 Alkoxycarbonylgruppe oder eine Aroylgruppe, beispielsweise durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydroxid, abspal-

ten. Alternativ dazu kann man eine Acylgruppe, wie eine t-Butoxycarbonylgruppe, beispielsweise durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure oder Trifluoressigsäure, und eine Arylmethoxycarbonylgruppe, wie eine Benzoyloxycarbonylgruppe, durch Hydrierung an einem Katalysator, wie Palladium auf Kohle, oder durch Behandlung mit einer Lewis-Säure, beispielsweise Bortris(trifluoressigsäure), abspalten. Eine geeignete alternative Schutzgruppe für eine primäre Aminogruppe ist beispielsweise eine Phthaloylgruppe, die durch Behandlung mit einem Alkylamin, beispielsweise Dimethylamino-propylamin, oder mit Hydrazin abgespalten werden kann.

**[0102]** 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 eine Arylgruppe, 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.

**[0103]** 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 mit einem Katalysator, wie Palladium auf Kohle, abgespalten werden kann.

**[0104]** Als Schutzgruppe kommen auch Harze in Betracht.

**[0105]** Die Schutzgruppen können in einer zweckmäßigen Stufe der Synthese nach an sich bekannten und üblichen Methoden abgespalten werden.

**[0106]** Eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon kann nach einem beliebigen Verfahren hergestellt werden, das bekanntlich für die Herstellung chemisch verwandter Verbindungen geeignet ist. Wenn derartige Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen 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 Edukte sind nach Standardmethoden der organischen Chemie erhältlich (siehe beispielsweise Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March). Die Herstellung derartiger Edukte wird in den beigefügten nicht einschränkenden Beispielen beschrieben (in denen beispielsweise 3,5-Difluorphenyl, 3-Fluorphenyl und (Desfluor)phenyl enthaltende Zwischenprodukte alle nach analogen Verfahrensweisen hergestellt werden können; oder nach alternativen Verfahren – beispielsweise die Herstellung von (Gruppe T)-(Fluor)phenyl-Zwischenprodukten durch Umsetzung eines (Fluor)phenylstannans mit beispielsweise einer Pyran- oder (Tetrahydro)pyridin-Verbindung können auch mittels Anionenchemie (siehe beispielsweise WO97/30995) hergestellt werden). Alternativ dazu sind die benötigten Edukte in Anlehnung an die erläuterten Methoden nach Verfahrensweisen erhältlich, die zum üblichen Fachwissen des organischen Chemikers gehören. Informationen zur Herstellung der benötigten Edukte oder verwandter Verbindungen (die zur Herstellung benötigter Edukte abgewandelt werden können) finden sich auch in den folgenden Patent- und Anmeldeveröffentlichungen: WO99/02525; WO98/54161; WO97/37980; WO97/30981 (& US5,736,545); WO97/21708 (& US5,719,154); WO97/10223; WO97/09328; WO96/35691; WO96/23788; WO96/15130; WO96/13502; WO95/25106 (& US5,668,286); WO95/14684 (& US5,652,238); WO95/07271 (& US5,688,792); WO94/13649; WO94/01110; WO93/23384 (& US5,547,950 & US5,700,799); WO93/09103 (& US5,565,571, US5,654,428, US5,654,435, US5,756,732 & US5,801,246); US5,231,188; US5,247,090; US5,523,403; WO97/27188; WO97/30995; WO97/31917; WO98/01447; WO98/01446; WO99/10342; WO99/10343; WO99/11642; WO99/64416; WO99/64417 und GB99/03299; europäische Patentanmeldungen Nr. 0,359,418 und 0,609,905; 0,693,491 A1 (& US5,698,574); 0,694,543 A1 (& AU 24985/95); 0,694,544 A1 (& CA 2,154,024); 0,697,412 A1 (& US5,529,998); 0,738,726 A1 (& AU 50735/96); 0,785,201 A1 (& AU 10123/97); deutsche Patentanmeldungen Nr. DE 195 14 313 A1 (& US5,529,998); DE 196 01 264 A1 (& AU 10098/97); DE 196 01 265 A1 (& AU 10097/97); DE 196 04 223 A1 (& AU 12516/97); DE 196 49 095 A1 (& AU 12517/97).

**[0107]** Wertvolle Informationen können auch die folgenden Patent- und Anmeldeveröffentlichungen liefern: FR 2458547; FR 2500450 (& GB 2094299, GB 2141716 & US 4,476,136); DE 29 23 295 (& GB 2028306, GB 2054575, US4,287,351, US4,348,393, US4,413,001, US4,435,415 & US4,526,786), DE 30 17 499 (& GB

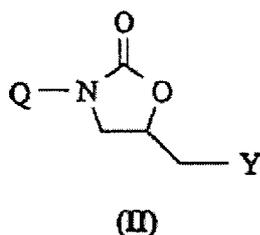
2053196, US4,346,102 & US4,372,967); US4,705,799; europäische Patentanmeldungen Nr. 0,312,000; 0,127,902; 0,184,170; 0,352,781; 0,316,594.

**[0108]** 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 benötigter Edukte und Produkte zu verwenden und abzuwandeln.

**[0109]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch, daß die Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch unbedenkliche Salze und in vivo hydrolysierbare 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:

(wobei die Variablen die oben angegebene Bedeutung besitzen, sofern nicht anders vermerkt):

- (a) in einer anderen Verbindung der Formel (I) einen Substituenten modifiziert oder in eine andere Verbindung der Formel (I) einen Substituenten einführt;  
 (b) eine Verbindung der Formel (II):



worin Y für eine austauschbare Gruppe steht (die vorgebildet sein kann, wie Chlor oder Mesylat, oder in situ erzeugt werden kann, beispielsweise unter Mitsunobu-Bedingungen), mit einer Verbindung der Formel (III):

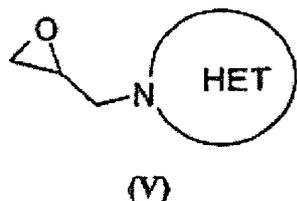
HET (III)

worin HET für die Form der freien Base HET-H oder aus der Form der freien Base gebildetes HET-Anion steht, umgesetzt; oder

(c) eine Verbindung der Formel (IV):

Q-Z (IV)

worin Z für eine Isocyanat-, Amino- oder Urethangruppe steht, mit einem Epoxid der Formel (V):

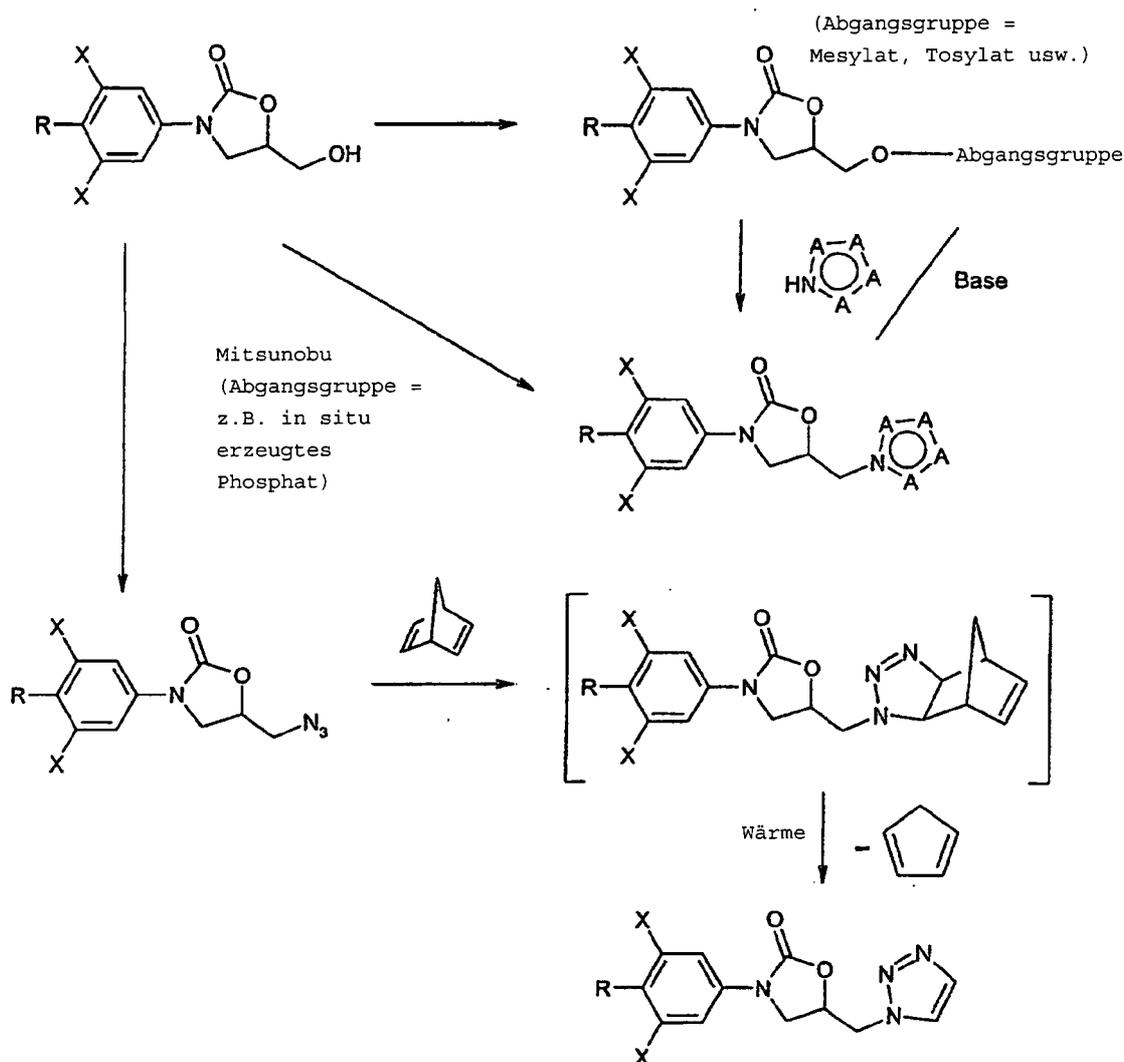


umsetzt;

(d) für die 1,2,3-Triazole als zusätzliche Möglichkeit eine Cycloaddition über das Azid (worin Y in (II) für Azid steht) durchführt;

und danach gegebenenfalls: (i) Schutzgruppen abspaltet; (ii) ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz bildet; (iii) einen in vivo hydrolysierbaren Ester bildet.

**[0110]** Die Hauptsyntheserouten sind im nachstehenden Schema illustriert (wobei Q für Phenyl steht und X, R und A unter Bezugnahme auf hier an anderer Stelle definierte analoge Substituenten definiert sind). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch aus diesem Schema abgewandelte analoge Chemie hergestellt werden. Das Schema zeigt auch die Herstellung von 1,2,3-Triazolen über das Azid (hergestellt aus der entsprechenden Hydroxyverbindung).



**[0111]** Die Entschützung, Salzbildung oder Bildung eines in vivo hydrolysisierbaren Esters kann jeweils als spezieller letzter Verfahrensschritt bereitgestellt werden.

**[0112]** Natürlich kann man den N-verknüpften Heterocyclus in einem frühen Stadium der Gesamtsynthese herstellen und dann andere funktionelle Gruppen verändern.

**[0113]** Wo Y für eine austauschbare Gruppe steht, eignen sich als Werte für Y beispielsweise eine Halogen- oder Sulfonyloxygruppe, beispielsweise eine Chlor-, Brom-, Methansulfonyloxy- oder Toluol-4-sulfonyloxygruppe.

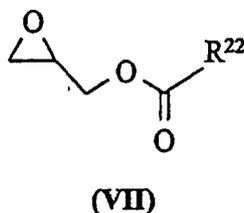
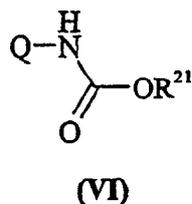
**[0114]** Allgemeine Ratschläge zu Reaktionsbedingungen und Reagentien finden sich in *Advanced Organic Chemistry*, 4. Auflage, Jerry March (Herausgeber: J. Wiley & Sons), 1992. Die benötigten Edukte sind nach Standardverfahren der organischen Chemie, wie sie im vorliegenden Verfahrensteil und im Beispielteil beschrieben sind, oder nach analogen Verfahrensweisen, die zum üblichen Fachwissen des organischen Chemikers gehören, erhältlich. Es werden auch bestimmte Literaturstellen angegeben, in denen die Herstellung bestimmter geeigneter Edukte beschrieben wird, beispielsweise die internationale Patentanmeldungsveröffentlichung Nr. WO97/37980. Der durchschnittliche organische Chemiker kann zur Herstellung der benötigten Edukte auch auf Verfahren zurückgreifen, die an die in den Literaturstellen beschriebenen Verfahren angelehnt sind.

(a) Verfahren zur Umwandlung von Substituenten in andere Substituenten sind an sich bekannt. So kann man beispielsweise eine Alkylthiogruppe zu einer Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe oxidieren, eine Cyanogruppe zu einer Aminogruppe reduzieren, eine Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduzieren, eine Hydroxylgruppe zu einer Methoxygruppe alkylieren, eine Hydroxylgruppe zu einer Arylthiomethyl- oder einer Heteroarylthiomethylgruppe thiomethylieren (siehe beispielsweise *Tet. Lett.*, 585, 1972), eine Carbonylgruppe in eine Thiocarbonylgruppe umwandeln (z.B. mit Lawesson-Reagens) oder eine Bromgruppe in eine Alkylthiogruppe umwandeln. Man kann aber auch als letzten Schritt bei der Herstellung einer Verbindung

der Formel (I) eine Gruppe Rc in eine andere Gruppe Rc umwandeln, beispielsweise durch Acylierung einer Gruppe der Formel (TC5), worin Rc für Wasserstoff steht.

(b)(i) Die Umsetzung (b)(i) (wobei Y anfänglich für Hydroxy steht) wird unter Mitsunobu-Bedingungen durchgeführt, beispielsweise in Gegenwart von Tri-n-butylphosphin und Diethylazodicarboxylat (DEAD) in einem organischen Lösungsmittel, wie THF, und im Temperaturbereich von 0°C-60°C, aber vorzugsweise bei Umgebungstemperatur. Einzelheiten von Mitsunobu-Reaktionen finden sich in Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L. Hughes, Organic Reactions, 1992, Band 42, 335-656, und Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L. Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Band 28, 127-164.

**[0115]** Verbindungen der Formel (II), in denen Y für Hydroxy steht, sind wie in den hier zitierten Literaturstellen (insbesondere in dem der Besprechung von Schutzgruppen vorhergehenden Abschnitt) beschrieben erhältlich, beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (VI) mit einer Verbindung der Formel (VII):



worin R<sup>21</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder Benzyl steht und R<sup>22</sup> für C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder -S(O)<sup>n</sup>C<sub>1-4</sub>-Alkyl, worin n 0, 1 oder 2 bedeutet, steht. Vorzugsweise steht R<sup>22</sup> für C<sub>1-4</sub>-Alkyl.

**[0116]** Insbesondere können Verbindungen der Formel (II), (VI) und (VII) vom Fachmann beispielsweise gemäß den internationalen Patentanmeldungsveröffentlichungen Nr. WO95/07271, WO97/27188, WO97/30995, WO98/01446 und WO98/01446 hergestellt werden.

**[0117]** Wenn sie nicht im Handel erhältlich sind, können Verbindungen der Formel (III) nach Verfahrensweisen hergestellt werden, die unter chemischen Standardmethoden, an die Synthese bekannter, strukturell ähnlicher Verbindungen angelehnten Methoden oder an die in den Beispielen beschriebenen Verfahrensweisen angelehnten Methoden ausgewählt werden. Chemische Standardmethoden werden beispielsweise in Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie, E8a, Teil I (1993), 45-225, B.J. Wakefield, beschrieben.

(b)(ii) Die Umsetzungen (b)(ii) werden zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Base, wie beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetallcarbonats, -alkoxids oder -hydroxids, beispielsweise Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder beispielsweise einer organischen Aminbase, wie beispielsweise Pyridin, 2,6-Lutidin, Collidin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Morpholin oder Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, durchgeführt; die Umsetzung wird außerdem vorzugsweise in einem geeigneten inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, beispielsweise Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidin-2-on oder Dimethylsulfoxid, und bei einer Temperatur im Bereich von 25-60°C durchgeführt.

**[0118]** Wenn Y für Chlor steht, kann man die Verbindung der Formel (II) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II), in der Y für Hydroxy steht (Hydroxyverbindung) mit einem Chlorierungsmittel herstellen. Beispielsweise durch Umsetzung der Hydroxyverbindung mit Thionylchlorid in einem Temperaturbereich von Umgebungstemperatur bis Rückfluß, gegebenenfalls in einem chlorierten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, oder durch Umsetzung der Hydroxyverbindung mit Tetrachlorkohlenstoff/Triphenylphosphin in Dichlormethan in einem Temperaturbereich von 0°C bis Umgebungstemperatur. Eine Verbindung der Formel (II), in der Y für Chlor oder Iod steht, kann auch aus einer Verbindung der Formel (II), in der Y für Mesylat oder Tosylat steht, durch Umsetzung letzterer Verbindung mit Lithiumchlorid oder Lithiumiodid und Kronenether in einem geeigneten Lösungsmittel, wie THF, in einem Temperaturbereich von Umgebungstemperatur bis Rückfluß, hergestellt werden.

**[0119]** Wenn Y für C<sub>1-4</sub>-Alkansulfonyloxy oder Tosylat steht, kann die Verbindung (II) durch Umsetzung der Hydroxyverbindung mit C<sub>1-4</sub>-Alkansulfonylchlorid oder Tosylchlorid in Gegenwart einer milden Base, wie Triethylamin oder Pyridin, hergestellt werden.

**[0120]** Wenn Y für einen Phosphorylester (wie PhO<sub>2</sub>-P(O)-O-) oder Ph<sub>2</sub>-P(O)-O- steht, kann die Verbindung (II) unter Standardbedingungen aus der Hydroxyverbindung hergestellt werden.

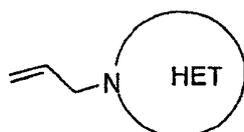
(c) Die Umsetzung (c) wird unter Bedingungen durchgeführt, die an die in den folgenden Literaturstellen, in denen beschrieben wird, wie geeignete und analoge Edukte erhältlich sind, beschriebenen Umsetzungen angelehnt sind.

**[0121]** Die Umsetzung (c) eignet sich insbesondere für Verbindungen, in denen HET für ein elektronenarmes Heteroaryl (wie beispielsweise Thiadiazol oder Triazin) steht.

**[0122]** Verbindungen der Formel Q-Z, in denen Z für ein Isocyanat steht, können vom Chemiker beispielsweise in Anlehnung an die in Walter A. Gregory et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 2569-2578, und Chung-Ho Park et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 1156-1165, beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Verbindungen der Formel Q-Z, in denen Z für ein Urethan steht, können vom Chemiker beispielsweise in Anlehnung an die in den internationalen Patentanmeldungsveröffentlichungen Nr. WO97/30995 und WO97/37980 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

**[0123]** Man kann eine ähnliche Reaktion wie Umsetzung (c) durchführen, bei der man Q-Z, worin Z für eine Aminogruppe steht, mit dem Epoxid umsetzt (gegebenenfalls in Gegenwart einer organischen Base) und das Produkt zur Bildung des Oxazolidinonrings beispielsweise mit Phosgen umsetzt. Derartige Umsetzungen und die Herstellung von Edukten gehören zum Fachwissen des Durchschnittschemikers unter Bezugnahme auf die oben zitierten Druckschriften, in denen analoge Reaktionen und Synthesen beschrieben werden.

**[0124]** Epoxide der Formel (V) können aus der entsprechenden Verbindung der Formel (VIII):



(VIII)

hergestellt werden. Bestimmte derartige Epoxid- und Alkenzwischenprodukte sind neu und werden als weiteres Merkmal der Erfindung bereitgestellt. Das gewünschte optische Isomer kann durch asymmetrische Epoxidation hergestellt werden.

(d) Die Cycloadditionsreaktion zur Bildung von 1,2,3-Triazolen aus dem entsprechenden Azid wird unter herkömmlichen Bedingungen durchgeführt.

**[0125]** Verbindungen der Formel (II), in denen Y für Azid steht, sind wie in den hier zitierten Literaturstellen (insbesondere in dem der Besprechung von Schutzgruppen vorhergehenden Abschnitt) beschrieben erhältlich, beispielsweise aus den entsprechenden Verbindungen, in denen Y für Hydroxy oder Mesylat steht.

**[0126]** Die Abspaltung von Schutzgruppen, die Bildung eines pharmazeutisch unbedenklichen 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 dem obigen Abschnitt über derartige Ester und in bestimmten der folgenden nichteinschränkenden Beispiele angegeben.

**[0127]** Eine gegebenenfalls gewünschte optisch aktive Form einer Verbindung der Formel (I) ist dadurch erhältlich, daß man eine der obigen Verfahrensweisen unter Verwendung eines (beispielsweise durch asymmetrische Induktion eines geeigneten Reaktionsschritts gebildeten) optisch aktiven Edukts durchführt oder eine racemische Form der Verbindung oder des Zwischenprodukts nach einem Standardverfahren einer Racemattrennung unterwirft oder Diastereomere (sofern sie anfallen) einer chromatographischen Trennung unterwirft. Zur Herstellung von optisch aktiven Verbindungen und/oder Zwischenprodukten kommen möglicherweise auch enzymatische Methoden in Betracht.

**[0128]** Ganz analog ist ein gegebenenfalls gewünschtes reines Regioisomer einer Verbindung der Formel (I) dadurch erhältlich, daß man eine der obigen Verfahrensweisen unter Verwendung eines reinen Regioisomers

als Edukt durchführt oder ein Gemisch der Regioisomere oder Zwischenprodukte nach einem Standardverfahren trennt.

**[0129]** Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers durch Therapie bereitgestellt.

**[0130]** Nach einem weiteren Merkmal der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Hervorrufung einer antibakteriellen Wirkung bei einem Warmblüter, wie dem Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf, bereitgestellt, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder eines in vivo hydrolysierbaren Esters davon verabreicht.

**[0131]** Gegenstand der Erfindung ist auch eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon zur Verwendung als Arzneimittel sowie die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder eines in vivo hydrolysierbaren Esters davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Hervorrufung einer antibakteriellen Wirkung bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

**[0132]** Zur Verwendung einer Verbindung der Formel (I), eines in vivo hydrolysierbaren Esters oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon einschließlich eines pharmazeutisch unbedenklichen 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.

**[0133]** Einen weiteren Gegenstand der vorliegenden Erfindung bildet daher eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I), einen in vivo hydrolysierbaren Ester oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon einschließlich eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes eines in vivo hydrolysierbaren Esters und ein pharmazeutisch unbedenkliches Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger enthält.

**[0134]** 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.

**[0135]** Neben den erfindungsgemäßen Verbindungen kann die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung außerdem noch einen oder mehrere bekannte, unter klinisch wertvollen antibakteriellen Mitteln (beispielsweise  $\beta$ -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.

**[0136]** 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 erfindungsgemäßen 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.

**[0137]** 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.

**[0138]** Jeder Patient kann beispielsweise eine tägliche intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Dosis von  $0,5 \text{ mgkg}^{-1}$  bis  $20 \text{ mgkg}^{-1}$  einer erfindungsgemäßen Verbindung erhalten, wobei die Zusammensetzung 1- bis 4mal pro Tag verabreicht wird. Nach einer anderen Ausführungsform wird eine Tagesdosis von  $5 \text{ mgkg}^{-1}$  bis  $20 \text{ mgkg}^{-1}$  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 4mal täglich verabreicht wird.

**[0139]** Eine intravenös zu dosierende pharmazeutische Zusammensetzung kann vorteilhafterweise (beispielsweise zur Erhöhung der Stabilität) ein geeignetes Bakterizid, Antioxidans oder Reduktionsmittel oder ein geeignetes Sequestrieremittel enthalten.

**[0140]** Bei den obigen anderen Merkmalen und 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:

**[0141]** Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutisch unbedenklichen 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 unbedenklichen Verbindungen Wirkung gegen Enterokokken, Pneumokokken und Methicillinresistente 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.

**[0142]** 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.

**[0143]** Mit einem standardmäßigen in-vitro-Testsystem wurden die folgenden Ergebnisse erhalten. Die Beschreibung 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  $256 \mu\text{g/ml}$  wirksam.

**[0144]** Die Prüfung von Staphylokokken erfolgte auf Agar mit einer Inokulumgröße von  $10^4$  KBE/Spot und einer Inkubationstemperatur von  $37^\circ\text{C}$  über einen Zeitraum von 24 Stunden – Standardtestbedingungen für die Expression von Methicillin-Resistenz.

**[0145]** Die Prüfung von Streptokokken und Enterokokken erfolgte auf Agar mit 5% defibriniertem Pferdeblut, einer Inokulumgröße von  $10^4$  KBE/Spot und einer Inkubationstemperatur von  $37^\circ\text{C}$  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 Hämmin und NAD in aerober Anzucht bei  $37^\circ\text{C}$  über einen Zeitraum von 24 Stunden mit einer Inokulumgröße von  $5 \times 10^4$  KBE/Vertiefung.

**[0146]** So wurden beispielsweise für die Verbindung des Beispiels 44a die folgenden Ergebnisse erhalten:

Organismus		MHK (µg/ml)
Staphylococcus aureus:		
	Oxford	0,125
	Novb. Res	0,25
	MRQR	0,25
Coagulase-negative Staphylokokken		
	MS	0,06
	MR	0,13
Streptococcus pyogenes		
	C203	0,25
Enterococcus faecalis		0,25
Bacillus subtilis		0,25
Haemophilus influenzae	ARC446	2
Moraxella catarrhalis	ARC445	2
Novb. Res = Novobiocin-resistent MRQR = Methicillin- und Chinolon-resistent MR = Methicillin-resistent MS = Methicillin-empfindlich		

**[0147]** 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.

**[0148]** 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 Endprodukte der Formel (I) im allgemeinen durch NMR und Massenspektrometrie bestätigt wurde [kernmagnetische Resonanzspektren wurden, sofern nicht anders vermerkt, im allgemeinen in DMSO-d<sub>6</sub> 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 Multiplets; t: Triplett; m: Multiplett; br: breit; FAB-Massenspektrometriedaten (FAB = fast atom bombardment) wurden im allgemeinen unter Verwendung eines Plattform-Spektrometers (von Micromass) in Elektronenspray gefahren, und je nachdem wurden entweder Daten positiver Ionen oder Daten negativer Ionen gesammelt];
- (vi) Zwischenprodukte nicht generell vollständig durchcharakterisiert wurden und die Reinheit im allgemeinen mittels Dünnschichtchromatographie, Infrarot-(IR-), massenspektrometrische (MS-) oder NMR-Analyse abgeschätzt wurde; und
- (vii) die folgenden Abkürzungen verwendet werden können:  
® steht für ein Markenzeichen; DMF steht für N,N-Dimethylformamid; DMA steht für N,N-Dimethylacetamid; DC steht für Dünnschichtchromatographie; HPLC steht für Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie; MPLC steht für Mitteldruck-Flüssigkeitschromatographie; DMSO steht für Dimethylsulfoxid; CDCl<sub>3</sub> steht für deuteriertes Chloroform; MS steht für Massenspektroskopie; ESP steht für Elektronenspray; EI steht für Elektro-

nenstoß (electron impact); Cl steht für chemische Ionisation; THF steht für Tetrahydrofuran; TFA steht für Trifluoressigsäure; NMP steht für N-Methylpyrrolidon; HOBT steht für 1-Hydroxybenzotriazol; EtOAc steht für Essigsäureethylester; MeOH steht für Methanol; Phosphoryl steht für  $(\text{HO})_2\text{-P(O)-O-}$ ; Phosphiryl steht für  $(\text{HO})_2\text{-P-O-}$ ; EDC steht für 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (Hydrochlorid); PISA steht für para-Toluolsulfonsäure.

(viii) Temperaturen sind in °C angegeben.

Beispiel 1: (5R)-3-(4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0149]** (5R)-3-(4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-yl)-3-fluorphenyl)-5-azidomethyloxazolidin-2-on (2,44 g, 6,5 mM) wurde in Dioxan (50 ml) gelöst, mit Norbornadien (2,98 g, 32,3 mM) behandelt und 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Dichlormethan (350 ml) gelöst, mit Wasser (3 × 200 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Eindampfen wurde der Rückstand mittels Chromatographie an einer 20-g-Mega-Bond-Elut<sup>®</sup>-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 2,5% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt (1,5 g) ergab.

MS (ESP): 404 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,79 (t, 4H); 3,04 (t, 4H); 3,80 (dd, 1H); 3,92 (s, 4H); 4,04 (t, 1H); 4,70 (m, 2H); 4,96 (m, 1H); 6,85 (überlappendes m, 2H); 7,20 (t, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,71 (d, 1H).

**[0150]** Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt (siehe auch WO95/25106 – Beispiel 3).

4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-3-fluornitrobenzol

**[0151]** 3,4-Difluornitrobenzol (15,53 g, 0,098 M) wurde in Acetonitril (150 ml) gelöst und mit N,N-Diisopropylethylamin (31,5 g, 0,244 M) und 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]decan (15,36 g, 0,107 M) behandelt. Die Mischung wurde unter Rühren 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen fiel Produkt in Form eines gelben Feststoffes aus, der abfiltriert wurde (16,1 g); weiteres Produkt konnte durch Aufkonzentrieren der Rückstände erhalten werden (8,43 g).

MS (ESP): 283 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,86 (t, 4H); 3,41 (t, 4H); 4,00 (s, 4H); 6,91 (t, 1H); 7,89 (dd, 1H); 7,96 (dd, 1H).

5-Amino-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)fluorbenzol

**[0152]** 4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-3-fluornitrobenzol (24,48 g, 0,087 M) wurde in Essigsäureethylester (500 ml) gelöst, mit Palladiumkatalysator (10% auf Kohle, 5 g) behandelt und bei Normaldruck bis zur theoretischen Gasaufnahme hydriert. Nach Filtrieren über Celite und Eindampfen wurde das gewünschte Produkt in Form eines rosafarbenen Feststoffes (19,3 g) erhalten, dessen Qualität zur Verwendung ohne Reinigung ausreichte.

MS (ESP): 253 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,69 (t, 4H); 2,84 (t, 4H); 3,86 (s, 4H); 4,91 (s, 2H); 6,28 (m, 2H); 6,75 (t, 1H).

5-Ethoxycarbonylamino-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)fluorbenzol

**[0153]** Amino-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)fluorbenzol (19,26 g, 0,076 M) wurde in trockenem Pyridin (75 ml) gelöst und unter Stickstoff unter Rühren auf 0°C abgekühlt. Nach Zutropfen von Chlorameisensäureethylester (9,08 g, 0,084 M) wurde die Mischung bei der gleichen Temperatur 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Eis-Wasser (300 ml) wurde noch 1 Stunde gerührt. Der erhaltene Niederschlag wurde isoliert, gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet, was das gewünschte Produkt (20,5 g) ergab, dessen Qualität zur Verwendung ohne Reinigung ausreichte.

MS (ESP): 325 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,21 (t, 3H); 1,71 (t, 4H); 2,96 (t, 4H); 3,88 (s, 4H); 4,09 (q, 2H); 6,95 (t, 1H); 7,09 (dd, 1H); 7,27 (dd, 1H); 9,54 (s, 1H).

(5R)-3-(4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-3-fluorphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on

**[0154]** 5-Ethoxycarbonylamino-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)fluorbenzol (22,9 g, 0,071 M) wurde unter Stickstoff in trockenem Tetrahydrofuran (250 ml) gelöst, auf -70°C abgekühlt und über einen Zeitraum von

30 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von Lithium-t-butoxid (1M in Tetrahydrofuran, 77,6 ml) behandelt, wobei die Temperatur unter -70°C gehalten wurde. Nach 5 Minuten Rühren wurde (R)-Glycidylbutyrat (11,19 g, 0,077 M) zugegeben und noch 1 Stunde bei -65°C gerührt, wonach der Ansatz über einen Zeitraum von 16 Stunden auf Umgebungstemperatur kommen gelassen wurde. Der Niederschlag wurde isoliert und mit Tetrahydrofuran gewaschen, was das gewünschte Produkt (17,8 g) ergab.

MS (ESP): 353 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,83 (t, 4H); 3,09 (t, 4H); 3,69 (dd, 1H); 3,82 (dd, 1H); 3,88 (dd, 1H); 3,96 (s, 4H); 4,07 (t, 1H); 4,72 (m, 1H); 4,92 (s, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,15 (dd, 1H); 7,46 (dd, 1H).

(5R)-3-(4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-3-fluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-on

**[0155]** (5R)-3-(4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-3-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon (4,024 g, 11,43 mM) wurde in Dichlormethan (200 ml) gelöst und mit Triethylamin (1,45 g, 14,4 mM) behandelt und dann unter Stickstoff auf 0°C abgekühlt. Nach Zutropfen von Methansulfonylchlorid (1,32 g, 11,5 mM) wurde die Mischung 18 Stunden gerührt und auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Dann wurde die Mischung mit Wasser (3 × 75 ml) gewaschen, aufkonzentriert und mittels Chromatographie an einer 90-g-Biotage-Kieselgelsäule unter Verwendung von 1% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt (3,09 g) ergab.

MS (ESP): 431 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,82 (t, 4H); 3,03 (s, 3H); 3,08 (t, 4H); 3,84 (dd, 1H); 3,92 (s, 4H); 4,04 (t, 1H); 4,33 (dd, 1H); 4,43 (dd, 1H); 4,84 (m, 1H); 6,91 (t, 1H); 7,02 (dd, 1H); 7,34 (dd, 1H).

(5R)-3-(4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-3-fluorphenyl)-5-azidomethylloxazolidin-2-on

**[0156]** (5R)-3-(4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-3-fluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethylloxazolidin-2-on (3,03 g, 7,04 mM) wurde in N,N-Dimethylformamid (50 ml) gelöst, mit Natriumazid (732 mg, 11,3 mM) behandelt und unter Rühren 4 Stunden auf 50° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Wasser (250 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Substanzen wurden getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft, was das Produkt (2,44 g) ergab, dessen Qualität zur Verwendung ohne Reinigung ausreichte.

MS (ESP): 378 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,73 (t, 4H); 3,02 (t, 4H); 3,66 (dd, 1H); 3,74 (m, 2H); 3,91 (s, 4H); 4,11 (t, 1H); 4,86 (m, 1H); 7,09 (t, 1H); 7,17 (dd, 1H); 7,48 (dd, 1H).

Beispiel 2: (5R)-3-(4-(4-Oxopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0157]** (5R)-3-(4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (1,47 g, 3,65 mM) wurde in einem Gemisch aus Eisessig (30 ml) und Wasser (30 ml) gelöst und 18 Stunden auf 50° erhitzt. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mit Toluol (50 ml) azeotropiert und dann zwischen Essigsäureethylester (150 ml) und Wasser (100 ml) verteilt. Die organische Schicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (2 × 100 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft, was das Produkt (894 mg) ergab, dessen Qualität zur Verwendung ohne Reinigung ausreichte.

MS (ESP): 360 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,53 (t, 4H); 3,29 (t, 4H); 3,84 (dd, 1H); 4,06 (t, 1H); 4,71 (d, 2H); 4,97 (m, 1H); 6,90 (überlappendes m, 2H); 7,24 (dd, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,72 (d, 1H).

Beispiel 3: (5R)-3-(4-(4-Aminopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0158]** (5R)-3-(4-(4-Oxopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-yl)methyl)oxazolidin-2-on (838 mg, 2,33 mM) wurde in Methanol (25 ml) gelöst, mit Ammoniumacetat (1,8 g, 23,3 mM) und Natriumcyanoborhydrid (1,03 g, 16,3 mM) behandelt und 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Mischung mit 1 N Salzsäure neutralisiert, mit Wasser (125 ml) versetzt, mit Dichlormethan (5 × 75 ml) extrahiert und getrocknet (Magnesiumsulfat). Durch Eindampfen wurde das gewünschte Produkt (686 mg) erhalten.

MS (ESP): 361 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,43 (m, 2H); 1,86 (dd, 2H); 2,71 (tm, 4H); 3,29 (m, 1H); 3,90 (dd, 1H); 4,25 (t, 1H); 4,87 (d, 2H); 5,15 (m, 1H); 7,08 (t, 1H); 7,12 (dd, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,81 (d, 1H); 8,21 (d, 1H); NH<sub>2</sub> ausgetauscht, nicht gesehen.

Beispiel 4: (5R)-3-(4-(4-Methansulfonylamidopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0159]** (5R)-3-(4-(4-Aminopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-yl)methyl)oxazolidin-2-on (175 mg, 0,49 mM) in Dichlormethan (10 ml) wurde mit Triethylamin (78 mg, 0,78 mM) und Methansulfonylchlorid (67 mg, 0,58 mM) behandelt, wonach die Mischung unter Stickstoff 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Dann wurde die Mischung filtriert und die Lösung direkt mittels Chromatographie an einer 10-g-Mega-Bond-Elut<sup>®</sup>-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0-2,5% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt (19 mg) ergab.

MS (ESP): 439 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,66 (m, 2H); 1,98 (dd, 2H); 2,76 (tm, 4H); 3,00 (s, 3H); 3,89 (dd, 1H); 4,12 (dd, 1H); 4,25 (t, 1H); 4,87 (d, 2H); 5,17 (m, 1H); 7,08 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,19 (dd, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,81 (d, 1H); 8,21 (d, 1H).

Beispiel 5: (5R)-3-(4-(4-Methoxycarbonylaminopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0160]** (5R)-3-(4-(4-Aminopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-yl)methyl)oxazolidin-2-on (151 mg, 0,42 mM) in Dichlormethan (20 ml) wurde auf 0° abgekühlt und mit 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung (4 ml) behandelt. Die erhaltene Suspension wurde kräftig gerührt, mit Chlorameisensäuremethylester (245 mg, 2,6 mM) versetzt und noch 3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Dichlormethans wurde Essigsäureethylester (15 ml) zugegeben, die organische Schicht abgetrennt, mit 2%igem Natriumdihydrogenphosphat (2 × 15 ml) und Kochsalzlösung (15 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat), was das gewünschte Produkt (170 mg) ergab.

MS (ESP): 419 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,53 (qm, 2H); 1,82 (dd, 2H); 2,68 (t, 2H); 3,24 (m, 2H); 3,39 (m, 1H); 3,52 (s, 3H); 3,83 (dd, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,83 (d, 2H); 5,09 (m, 1H); 7,02 (t, 1H); 7,06 (dd, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,36 (dd, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,14 (d, 1H).

Beispiel 6: (5R)-3-(4-(4-Methylaminopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0161]** (5R)-3-(4-(4-Oxopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (250 mg, 0,70 mM) wurde in einem Gemisch aus wasserfreiem Tetrahydrofuran (5 ml) und Dichlormethan (5 ml) unter Stickstoff gelöst. Nach Zugabe von Essigsäure (1 Tropfen), Methylamin (33%ige Lösung in Methanol, 31 µL, 0,77 mM) und Natriumacetoxyborhydrid (222 mg, 1,05 mM) wurde die Mischung 3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung mit Wasser (15 ml) und Dichlormethan (15 ml) verdünnt und durch Zugabe von Triethylamin auf einen pH-Wert von 9 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser (2 × 15 ml) und Kochsalzlösung (15 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat). Durch Eindampfen wurde das gewünschte Produkt (145 mg) erhalten.

MS (ESP): 375 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,45 (m, 2H); 1,95 (dd, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,48 (dd, 2H); 2,71 (t, 2H); 3,91 (dd, 1H); 4,25 (t, 1H); 4,87 (d, 2H); 5,16 (m, 1H); 7,10 (überlappendes m, 2H); 7,45 (dd, 1H); 7,81 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); NH ausgetauscht, CH-N unter H<sub>2</sub>O, beide Signale nicht gesehen.

Beispiel 7: (5R)-3-(4-(4-N-Methylmethansulfonamidopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0162]** (5R)-3-(4-(4-Methylaminopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-yl)methyl)oxazolidin-2-on (200 mg, 0,53 mM, Beispiel 6) wurde in Analogie zu Beispiel 4 behandelt, was nach Chromatographie das Titelprodukt (53 mg) ergab.

MS (ESP): 453 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,79 (d, 2H); 2,00 (ddd, 2H); 2,74 (t, 2H); 2,84 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,44 (d, 2H); 3,87 (m, 1H); 3,89 (dd, 1H); 4,12 (t, 1H); 4,77 (d, 2H); 5,04 (m, 1H); 6,89 (t, 1H); 6,95 (dd, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,79 (d, 1H).

Beispiel 8: (5R)-3-(4-(4-N-Methylmethoxycarbonylaminopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0163]** (5R)-3-(4-(4-Methylaminopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-yl)methyl)oxazolidin-2-on

(200 mg, 0,53 mM, Beispiel 6) wurde in Analogie zu Beispiel 4 behandelt, jedoch unter Ersatz des Methansulfonylchlorids durch Chlorameisensäuremethylester, was nach Chromatographie das Titelprodukt (131 mg) ergab.

MS (ESP): 433 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,62 (d, 2H); 1,82 (ddd, 2H); 2,69 (t, 2H); 2,74 (s, 3H); 3,32 (d, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,83 (dd, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,81 (d, 2H); 5,10 (m, 1H); 7,03 (t, 1H); 7,08 (dd, 1H); 7,37 (dd, 1H); 7,73 (d, 1H); 8,13 (d, 1H).

Beispiel 9: (5R)-3-(4-(4-N-Methyl-(2-acetoxyacetyl)-aminopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0164]** (5R)-3-(4-(4-Methylaminopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (350 mg, 0,94 mM, Beispiel 6) wurde in Analogie zu Beispiel 4 behandelt, jedoch unter Ersatz des Methansulfonylchlorids durch Acetoxyacetylchlorid, was nach Chromatographie das Titelprodukt (207 mg) ergab.

MS (ESP): 475 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,75 (d, 2H); 1,87 (dd, 2H); 2,07 (s, 3H); 2,70 (t, 2H); 2,74 (s, 3H); 3,36 (d, 2H); 3,62 (m, 1H); 3,83 (dd, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,53 (s, 2H); 4,82 (d, 2H); 5,11 (m, 1H); 7,10 (überlappendes m, 2H); 7,49 (dd, 1H); 7,76 (d, 1H); 8,16 (d, 1H).

Beispiel 10: (5R)-3-(4-(4-N-Methyl-(2-hydroxyacetyl)-aminopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0165]** (5R)-3-(4-(4-N-Methyl-(2-acetoxyacetyl)aminopiperidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (186 mg, 0,39 mM) wurde in Methanol (20 ml) gelöst, mit Kaliumcarbonat (0,3 g, 2,1 mM) behandelt und 30 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mittels Chromatographie an einer 5-g-Mega-Bond-Elut<sup>®</sup>-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 5% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt (30 mg) ergab.

MS (ESP): 433 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,73 (d, 2H); 1,93 (ddd, 2H); 2,74 (t, 2H); 2,79 (s, 3H); 3,45 (d, 2H); 3,68 (s, 1H); 3,89 (dd, 1H); 4,11 (t, 1H); 4,16 (s, 2H); 4,58 (m, 1H); 4,79 (d, 2H); 5,04 (m, 1H); 6,91 (t, 1H); 6,95 (dd, 1H); 7,29 (dd, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,79 (d, 1H).

Beispiel 11: (5R)-3-(4-(4-(2S)-2,3-Dihydroxypropionyl)-piperazin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0166]**

(5R)-3-(4-(4-((4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonyl)piperazin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (278 mg, 0,59 mM) wurde in Tetrahydrofuran (20 ml) gelöst, mit 1M wässriger Salzsäure (2 ml) behandelt und 72 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit Tetrahydrofuran (30 ml) wurde festes Kaliumcarbonat (2 g) zugegeben, wonach die Mischung 5 Minuten gerührt, filtriert und bis zur Trockne eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an einer 5-g-Mega-Bond-Elut<sup>®</sup>-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 5 bis 10% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft und mit Diethylether trituriert, was das gewünschte Produkt (89 mg) ergab.

MS (ESP): 435 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,91 (br m, 4H); 3,45 (m, 1H); 3,51 (m, 1H); 3,63 (br m, 4H); 3,82 (dd, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,34 (dd, 1H); 4,66 (t, 1H); 4,80 (d, 2H); 4,91 (d, 1H); 5,11 (m, 1H); 7,04 (t, 1H); 7,11 (dd, 1H); 7,39 (dd, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,13 (d, 1H).

**[0167]** Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

(5R)-3-(4-(4-t-Butoxyarboxylpiperazin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0168]** (5R)-3-(4-(4-t-Butoxyarboxylpiperazin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-azidomethyl)oxazolidin-2-on (2,52 g, 6 mM) und Norbornadien (4,2 g, 45,6 mM) wurden in Dioxan (50 ml) gelöst und 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde durch Umkristallisation aus Isopropanol (50 ml) gereinigt, was das gewünschte Produkt (2,29 g) ergab.

MS (ESP): 447 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,40 (s, 9H); 2,81 (t, 4H); 3,45 (t, 4H); 3,83 (dd, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,79 (d, 2H); 5,10 (m,

1H); 7,06 (t, 1H); 7,11 (dd, 1H); 7,38 (dd, 1H); 7,73 (d, 1H); 8,13 (d, 1H).  
(In WO 93-23384 von Upjohn beschriebenes Oxazolidinon-Zwischenprodukt)

(5R)-3-(4-(Piperazin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0169]** (5R)-3-(4-(4-t-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (2,0 g, 4,48 mM) wurde in Ethanol (20 ml) suspendiert und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol (3,8 M, 15 ml) behandelt. Nach 18 Stunden Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Lösung bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Aktivkohlebehandlung aus Ethanol und Diethylether umkristallisiert, was das Produkt in Form seines Dihydrochloridsalzes (0,72 g) ergab.

MS (ESP): 347 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

Mikroanalyse: Gefunden: C 46,2; H 5,1; N 18,8%.

Berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·2HCl: C 45,8; H 5,0; N 20,0%.

(5R)-3-(4-(4-((4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonyl)piperazin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0170]** Das Lithiumsalz von (4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure (342 mg, 2,25 mM) in Dichlormethan (10 ml) wurde unter Stickstoff unter Rühren auf 0° abgekühlt, mit Thionylchlorid (321 mg, 2,7 mM) behandelt und dann bei der gleichen Temperatur 3 Stunden gerührt. Nach Filtrieren wurde der Rückstand bis zur Trockne eingedampft und in Dichlormethan (10 ml) aufgenommen und dann zu einer gerührten Suspension von (5R)-3-(4-Piperazin-1-yl-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-dihydrochlorid (630 mg, 1,5 mM) in Dichlormethan (30 ml) mit Pyridin (370 mg, 4,9 mM) und Triethylamin (500 mg, 4,9 mM) gegeben. Die Mischung wurde 18 Stunden gerührt und dabei auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Nach Verdünnen mit Dichlormethan (30 ml) wurde die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser (3 × 30 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat). Der nach Eindampfen verbleibende Rückstand wurde mittels Chromatographie an einer 10-g-Mega-Bond-Elut<sup>®</sup>-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 5% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt (278 mg) ergab.

MS (ES): 475 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,32 (s, 6H); 2,95 (br m, 4H); 3,63 (m, 4H); 3,86 (dd, 1H); 4,08 (t, 1H); 4,21 (m, 2H); 4,83 (d, 2H); 4,89 (t, 1H); 5,12 (m, 1H); 7,07 (t, 1H); 7,12 (dd, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,77 (d, 1H); 8,17 (d, 1H).

#### Beispiele 12-16

**[0171]** (5R)-3-(4-(4-(2-Chloracetyl)piperazin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (422 mg, 1 mM) und das entsprechende Amin (3 mM) wurden in einem Gemisch aus Dichlormethan (10 ml) und Ethanol (1 ml) gelöst und 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mittels Chromatographie an einer 10-g-Mega-Bond-Elut<sup>®</sup>-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem entsprechenden zunehmenden Gradienten von Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was die gewünschten Produkte ergab.

Beispiel	Produkt	Amin	Ausbeute (mg)	Anmerkungen
12			289	1
13			159	2
14			120	3
15			245	4
16			143	5

## Anmerkungen

1 MS (ESP): 474 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,40 (br, 4H); 2,90 (br, 2H); 2,96 (br, 2H); 3,19 (br, 2H); 3,56 (br, 6H); 3,65 (br, 2H); 3,84 (dd, 1H); 4,20 (t, 1H); 4,83 (d, 2H); 5,12 (m, 1H); 7,06 (t, 1H); 7,11 (dd, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,17 (d, 1H).

2 Eine nach der Chromatographie erhaltene Probe wurde im Minimalvolumen Ethanol gelöst, mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol (3,8 M, 1 ml) behandelt und dann zur Ausfällung des Hydrochloridsalzes mit einem Überschuß an Diethylether versetzt.

MS (ESP): 462 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,87 (d, 3H); 2,99 (br m, 4H); 3,19 (br m, 1H); 3,28 (br m, 1H); 3,49 (br, 2H); 3,64 (br, 2H); 3,76 (t, 2H); 3,85 (dd, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,34 (dd, 1H); 4,46 (dd, 1H); 4,81 (d, 2H); 5,11 (m, 1H); 7,04 (t, 1H); 7,13 (dd, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 9,58 (br, 1H); OH fehlt unter Lösungsmittel; +1H für HCl-Salz

3 Etwas Reaktion in Ethanol bei Umgebungstemperatur; Lösungsmittel durch Isopropanol (10 ml) ersetzt und 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann wie oben aufgearbeitet. Eine nach der Chromatographie erhaltene Probe wurde im Minimalvolumen Ethanol gelöst, mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol (3,8M, 1 ml) behandelt und dann zur Ausfällung des Hydrochloridsalzes mit einem Überschuß an Diethylether versetzt.

MS (ESP): 489 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,83 (s, 3H); 2,97 (br, 6H); 3,33 (br m, 2H); 3,51 (br, 2H); 3,64 (br, 2H); 3,85 (dd, 1H); 4,10 (br t, 2H); 4,18 (t, 1H); 4,81 (d, 2H); 5,11 (m, 1H); 7,050 (t, 1H); 7,13 (dd, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,27 (br t, 2H); 9,07 (br, 2H); +1H für HCl-Salz.

4 Eine nach der Chromatographie erhaltene Probe wurde im Minimalvolumen Ethanol gelöst, mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol (3,8M, 1 ml) behandelt und dann zur Ausfällung des Hydrochloridsalzes mit einem Überschuß an Diethylether versetzt.

MS (ESP): 476 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,87 (d, 3H); 2,99 (m, 4H); 3,28 (s, 3H); 3,33 (m, 1H); 3,42 (m durch Lösungsmittel überlappt, ~1H); 3,52 (br, 2H); 3,69 (t überlappend mit br, 4H); 3,86 (dd, 1H); 4,20 (t, 1H); 4,33 (dd, 1H); 4,43 (dd, 1H); 4,84 (d, 2H); 5,13 (m, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,13 (dd, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,18 (d, 1H); 9,78 (br, 1H); +H für HCl-Salz.

5 Eine nach der Chromatographie erhaltene Probe wurde im Minimalvolumen Ethanol gelöst, mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol (3,8M, 1 ml) behandelt und dann zur Ausfällung des Hydrochloridsalzes mit

einem Überschuß an Diethylether versetzt.

MS (ESP): 462 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,72 (t, 2H); 2,93 (t, 4H); 3,25 (s, 3H); 3,39 (t, 2H); 3,52 (s, 2H); 3,54 (br, 2H); 3,63 (br, 2H); 3,84 (dd, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,80 (d, 2H); 5,11 (m, 1H); 7,03 (t, 1H); 7,12 (dd, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,76 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); NH fehlt unter Lösungsmittel.

**[0172]** Das Zwischenprodukt für diese Verbindungen wurde folgendermaßen hergestellt:

(5R)-3-(4-(4-(2-Chloracetyl)piperazin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0173]** (5R)-3-(4-(Piperazin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-dihydrochlorid (4,19 g, 10 mM) wurde in trockenem Dichlormethan (100 ml) unter Stickstoff suspendiert und mit Triethylamin (3,03 g, 30 mM) behandelt, was eine Lösung ergab. Nach Abkühlen auf 4° wurde Chloracetylchlorid (1,14 g, 10 mM) zugegeben, wonach die Mischung 15 Minuten gerührt wurde. Dann wurde das Volumen auf 20 ml verringert und die Lösung unter Verwendung von Dichlormethan (30 ml) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, mit Wasser (50 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat). Durch Eindampfen wurde das gewünschte Produkt (2,86 g) erhalten.

MS (ESP): 423 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>CLFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,93 (br, 2H); 2,98 (br, 2H); 3,60 (br, 4H); 3,84 (dd, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,41 (s, 2H); 4,81 (d, 2H); 5,11 (m, 1H); 7,06 (t, 1H); 7,13 (dd, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,76 (d, 1H); 8,16 (d, 1H).

Beispiel 17: (5R)-3-(4-((3R)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0174]** (5R)-3-(4-((3R)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-azidomethyloxazolidin-2-on (695 mg, 1,65 mM) wurde in Dioxan (30 ml) gelöst, mit Norbornadien (760 mg, 8,25 mM) behandelt und 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde im Minimum Dichlormethan gelöst und mittels Chromatographie an einer 20-g-Mega-Bond-Elut<sup>®</sup>-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 2,5% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt (544 mg) ergab.

MS (ESP): 447 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44 (s, 9H); 1,86 (m, 1H); 2,24 (m, 1H); 3,22 (d, 1H); 3,31 (t, 1H); 3,52 (m, 2H); 3,84 (dd, 1H); 4,04 (t, 1H); 4,28 (br, 1H); 4,74 (m, 3H); 5,01 (m, 1H); 6,58 (t, 1H); 6,87 (dd, 1H); 7,18 (dd, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,78 (d, 1H).

**[0175]** Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

3-Fluor-4-((3R)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)nitrobenzol

**[0176]** 3,4-Difluornitrobenzol (16,03 g, 0,101 M) wurde in Acetonitril (300 ml) gelöst und mit N,N-Diisopropylethylamin (32,63 g, 0,253 M) und (3R)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin (20,65 g, 0,111 M) behandelt. Die Mischung wurde gerührt und 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mit Essigsäureethylester (300 ml) und Wasser (200 ml) behandelt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (150 ml) und Citronensäurelösung (10%ig in Wasser, 2 × 150 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat). Durch Eindampfen wurde das gewünschte Produkt in Form eines gelben Feststoffs (32,7 g) erhalten, dessen Qualität zur Verwendung ohne Reinigung ausreichte.

MS (EPS): 326 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (s, 9H); 1,85 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 3,44 (dt, 1H); 3,65 (überlappendes m, 2H); 3,84 (dm, 1H); 4,34 (br m, 1H); 4,69 (br, 1H); 6,53 (t, 1H); 7,87 (dd, 1H); 7,92 (dd, 1H).

5-Amino-2-((3R)-3-(t-butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)fluorbenzol

**[0177]** 3-Fluor-4-((3R)-3-(t-butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)nitrobenzol (32,7 g, 0,101 M) wurde in Essigsäureethylester (500 ml) gelöst, mit Palladiumkatalysator (10% auf Kohle, 7,5 g) behandelt und bei Normaldruck bis zur theoretischen Gasaufnahme hydriert. Nach Filtrieren über Celite und Eindampfen wurde das gewünschte Produkt in Form einer roten gummiartigen Substanz (29,85 g) erhalten, deren Qualität zur Verwendung ohne Reinigung ausreichte.

MS (ESP): 296 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44 (s, 9H); 1,82 (m, 1H); 2,27 (m, 1H); 3,11 (m, 2H); 3,37 (m, 2H); 3,43 (br, 2H); 4,27 (br m,

1H); 4,82 (br, 1H); 6,38 (dd, 1H); 6,44 (dd, 1H); 6,57 (t, 1H).

5-Ethoxycarbonylamino-2-((3R)-3-(t-butoxycarbonyl)-aminopyrrolidin-1-yl)fluorbenzol

**[0178]** 5-Amino-2-((3R)-3-(t-butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)fluorbenzol (27,33 g, 0,093 M) wurde in trockenem Pyridin (150 ml) gelöst und unter Stickstoff unter Rühren auf 0° abgekühlt. Nach Zutropfen von Chlormeisensäureethylester (11,01 g, 0,102 M) wurde die Mischung bei der gleichen Temperatur 30 Minuten gerührt. Dann wurde Eis-Wasser (250 ml) zugegeben und noch 1 Stunde gerührt. Der erhaltene Niederschlag wurde isoliert, gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet, was das gewünschte Produkt (33,6 g) ergab, dessen Qualität zur Verwendung ohne Reinigung ausreichte.

MS (EPS): 368 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,21 (t, 3H); 1,36 (s, 9H); 1,90 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 3,04 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 4,02 (br, 1H); 4,05 (q, 2H); 6,62 (t, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 9,38 (br, 1H).

(5R)-3-(3-Fluor-4-((3R)-3-(t-butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl))-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on

**[0179]** 5-Ethoxycarbonylamino-2-((3R)-3-(t-butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)fluorbenzol (33,6 g, 0,092 M) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (300 ml) unter Stickstoff gelöst, auf -70° abgekühlt und über einen Zeitraum von 30 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von Lithium-t-butoxid (1M in Tetrahydrofuran, 100,7 ml) behandelt, wobei die Temperatur unter -65° gehalten wurde. Nach 5 Minuten Rühren wurde (R)-Glycidylbutyrat (14,52 g, 0,101 M) zugegeben und noch 1 Stunde bei -65° gerührt, wonach über einen Zeitraum von 16 Stunden auf Umgebungstemperatur kommen gelassen wurde. Dann wurde die Mischung mit Methanol (50 ml) behandelt und 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt, wonach der Niederschlag isoliert und gut mit Tetrahydrofuran gewaschen wurde, was das gewünschte Produkt (21,8 g) ergab.

MS (ESP): 396 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,36 (s, 9H); 1,80 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 3,09 (m, 1H); 3,26 (t, 1H); 3,35 (m, 1H); 3,49 (m, 2H); 3,62 (m, 1H); 3,73 (dd, 1H); 3,98 (t, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,63 (m, 1H); 5,15 (t, 1H); 6,70 (t, 1H); 7,09 (dd überlappend mit br, 2H); 7,39 (dd, 1H).

(5R)-3-(4-((3R)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on

**[0180]** (5R)-3-(4-((3R)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (3,99 g, 10,1 M) wurde in Dichlormethan (50 ml) suspendiert, mit Triethylamin (1,53 g, 15,2 mM) behandelt und dann unter Stickstoff auf 0° abgekühlt. Nach Zutropfen von Methansulfonylchlorid (1,39 g, 12,12 mM) wurde die Mischung 18 Stunden gerührt und dabei auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abfiltriert, wonach das Filtrat mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat (75 ml) und Wasser (3 × 75 ml) gewaschen, aufkonzentriert und mittels Chromatographie an einer 90-g-Biotage-Kieselgelsäule unter Verwendung von Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt (1,25 g) ergab.

MS (ESP): 474 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37 (s, 9H); 1,82 (m, 1H); 2,17 (m, 1H); 3,03 (s, 3H); 3,17 (d, 1H); 3,26 (t, 1H); 3,48 (m, 2H); 3,82 (dd, 1H); 4,03 (t, 1H); 4,24 (br, 1H); 4,33 (dd, 1H); 4,41 (dd, 1H); 4,72 (br, 1H); 4,83 (m, 1H); 6,57 (t, 1H); 6,96 (dd, 1H); 7,27 (dd, 1H).

(5R)-3-(4-((3R)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-azidomethyloxazolidin-2-on

**[0181]** (5R)-3-(4-((3R)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on (1,25 g, 2,64 mM) wurde in N,N-Dimethylformamid (20 ml) behandelt, mit Natriumazid (275 mg, 4,23 mM) behandelt und unter Rühren 5 Stunden auf 50° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 75 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Substanzen wurden getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft, was einen gelben Feststoff ergab, der aus Isopropanol umkristallisiert wurde, was das gewünschte Produkt (715 mg) ergab.

MS (ESP): 412 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37 (s, 9H); 1,82 (m, 1H); 2,17 (m, 1H); 3,17 (d, 1H); 3,25 (t, 1H); 3,51 (dd überlappend mit m, 3H); 3,61 (dd, 1H); 3,71 (dd, 1H); 3,95 (t, 1H); 4,25 (br, 1H); 4,78 (m, 2H); 6,57 (t, 1H); 6,98 (dd, 1H); 7,28 (dd, 1H).

Beispiel 18: (5R)-3-(4-((3R)-3-Aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0182]** (5R)-3-(4-((3R)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (532 mg, 1,2 mM) wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol (3,8M, 2 ml) behandelt. Nach 4 Stunden Rühren bei Umgebungstemperatur wurde das ausgefallene Hydrochlorid des Produkts (230 mg) abfiltriert und das Filtrat mit Diethylether verdünnt, wobei weiteres Produkt ausfiel (218 mg).

MS (ESP): 347 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,03 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 3,25 (dd, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,51 (m, 2H); 3,82 (überlappendes m, 2H); 4,17 (t, 1H); 4,81 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 6,74 (t überlappt durch H<sub>2</sub>O, ~1H); 7,05 (dd, 1H); 7,32 (dd, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,43 (br, ~2H).

Beispiel 19: (5R)-3-(4-((3R)-3-Methoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0183]** (5R)-3-(4-((3R)-3-Aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (200 mg, 0,5 mM) in Dichlormethan (20 ml) wurde auf 0° abgekühlt und mit 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml) behandelt. Die erhaltene Suspension wurde kräftig gerührt, mit Chlorameisensäuremethylester (245 mg, 2,6 mM) versetzt und noch 3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit 2%igem Natriumdihydrogenphosphat (2 × 10 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat), was das gewünschte Produkt (143 mg) ergab.

MS (ESP): 405 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,82 (m, 1H); 2,11 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 3,27 (dd, 1H); 3,37 (dd, 1H); 3,53 (s überlappend mit m, 4H); 3,81 (dd, 1H); 4,09 (m, 1H); 4,15 (t, 1H); 4,80 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 6,69 (t, 1H); 7,01 (dd, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,42 (br, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,13 (d, 1H).

Beispiel 20:

(5R)-3-(4-((3R)-3-((4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0184]** (5R)-3-(4-((3R)-3-Aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (400 mg, 1,05 mM) wurde in Tetrahydrofuran (10 ml) gelöst und mit Diisopropylethylamin (176 mg, 1,36 mM) und (4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl-4-nitrophenylcarbonat (429 mg, 1,44 mM) als Lösung in Dichlormethan (5 ml) behandelt. Die Mischung wurde 18 Stunden bei Umgebungstemperatur kräftig gerührt und dabei mit zwei weiteren Portionen Diisopropylethylamin (137 mg, 1,06 mM) versetzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester (20 ml) gelöst, mit Wasser (3 × 20 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat). Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mittels Chromatographie an einer 10-g-Mega-Bond-Elut<sup>®</sup>-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 5% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt (273 mg) ergab.

MS (ESP): 505 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,25 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,84 (m, 1H); 2,10 (m, 1H); 3,15 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,50 (t, 1H); 3,63 (t, 1H); 3,81 (dd, 1H); 3,91 (m, 1H); 3,95-4,25 (überlappendes m, 6H); 4,79 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 6,69 (t, 1H); 7,01 (dd, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,57 (br, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,14 (d, 1H).

**[0185]** Das Reagens für diese Verbindung wurde folgendermaßen hergestellt:

(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl-4-nitro phenylcarbonat

**[0186]** (4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethanol (362 mg, 2,74 mM) wurde in Pyridin (9 ml) gelöst, bei Umgebungstemperatur gerührt und portionsweise mit Chlorameisensäure-4-nitrophenylester (552 mg, 2,74 mM) behandelt. Nach 6 Stunden wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester (15 ml) gelöst, mit Wasser (15 ml), Natriumhydrogencarbonatlösung (15 ml) und Kochsalzlösung (15 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat). Durch Abziehen des Lösungsmittels wurde das Produkt in Form eines Öls (858 mg) erhalten, dessen Qualität zur Verwendung ohne Reinigung ausreichte.

MS (ESP): 298 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>7</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,28 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 3,74 (dd, 1H); 4,05 (t, 1H); 4,20 (dd, 1H); 4,25 (dd, 2H); 7,54 (d, 2H); 8,29 (d, 2H).

## Beispiel 21:

(5R)-3-(4-((3R)-3-((2S)-2,3-Dihydroxypropyloxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0187]**

(5R)-3-(4-((3R)-3-((4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (240 mg, 0,48 mM) in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde mit Salzsäure (2M, 2 ml) behandelt und 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Neutralisation durch Zugabe von festem Kaliumcarbonat wurde die Mischung filtriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an einer 10-g-Mega-Bond-Elut®-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 10% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt (170 mg) ergab.

MS (ESP): 465 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,83 (Hexett, 1H); 2,10 (Hexett, 1H); 3,15 (s, 1H); 3,17 (s, 1H); 3,33 (t, 2H); 3,50 (t, 1H); 3,60 (dd, 1H); 3,80 (dd, 1H); 3,84 (dd, 1H); 3,97 (dd, 1H); 4,05 (dd, 1H); 4,09 (d, 1H); 4,15 (t, 1H); 4,54 (t, 1H); 4,73 (d, 1H); 4,80 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 6,69 (t, 1H); 7,00 (dd, 1H); 7,27 (dd, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,13 (d, 1H).

Beispiel 22: (5R)-3-(4-((3R)-3-(2-Methoxyethoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0188]** (5R)-3-(4-((3R)-3-Aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (200 mg, 0,52 mM) wurde durch Rühren in Dichlormethan (10 ml) bei 0° suspendiert und mit Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml) versetzt. Nach Zugabe von Chlorameisensäure-2-methoxyethylester (340 mg, 2,46 mM) wurde die Mischung 4 Stunden gerührt und dabei auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Natriumhydrogenphosphat (2%ig, 2 × 15 ml) und Wasser (15 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat). Durch Filtrieren und Eindampfen wurde das gewünschte Produkt (183 mg) erhalten.

MS (ESP): 449 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,82 (Hexett, 1H); 2,10 (Hexett, 1H); 3,13 (m, 1H); 3,24 (s, 3H); 3,36 (t, 1H); 3,48 (m, 4H); 3,79 (dd, 1H); 4,05 (m, 3H); 4,16 (t, 1H); 4,79 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 6,69 (t, 1H); 7,01 (dd, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,13 (d, 1H).

Beispiel 23: (5R)-3-(4-((3R)-3-(2-Hydroxyethoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0189]** Das die Titelverbindung über ihre endständige Hydroxylgruppe gebunden tragende Harz (200 mg, nominal 0,118 mM) wurde 30 Minuten in Dichlormethan (2 ml) aufgequollen. Nach Ablassen von überschüssigem Lösungsmittel wurde eine Lösung von Trifluoressigsäure (1%ig in Dichlormethan, 1 ml) zugegeben, wonach die Mischung 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Das Harz wurde wiederholt mit Dichlormethan (5 × 5 ml) gewaschen, wonach die vereinigten Waschlösungen aufkonzentriert wurden. Die so erhaltene gummiartige Substanz wurde mit Isohexan/Dichlormethan (20 ml) azeotropiert, was das gewünschte Produkt (40 mg) ergab.

MS (ESP): 435 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,85 (Hexett, 1H); 2,10 (Hexett, 1H); 3,17 (m, 1H); 3,28 (dd, 1H); 3,41 (dd, 1H); 3,51 (m, 2H); 3,82 (dd, 1H); 3,97 (t, 1H); 4,12 (m, 1H); 4,17 (t, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 4,81 (d, 2H); 5,10 (m, 1H); 6,69 (t, 1H); 7,01 (dd, 1H); 7,27 (dd, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 1 × OH austauschend, nicht gesehen.

**[0190]** Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

Ein mit 2-Hydroxyethoxy-2'-chlortritylfunktionalität derivatisiertes Polystyrolharz (Novabiochem, 0,59 mM/g, 250 mg, 0,148 mM) wurde in mit Base gewaschenem Dichlormethan (3 ml) 30 Minuten aufgequollen, wonach überschüssiges Dichlormethan abgelassen wurde. Nach Zugabe einer Lösung von Chlorameisensäure-4-nitrophenylester (149 mg, 0,738 mM) und Pyridin (175 mg, 2,22 mM) in mit Base gewaschenem Dichlormethan wurde die Mischung bei Umgebungstemperatur 18 Stunden sanft geschüttelt. Dann wurde das Lösungsmittel abgelassen und das Harz mit mehreren Portionen Dichlormethan und dann Diethylether gewaschen und im Exsikkator getrocknet.

IR: 1768; 1596; 1264 cm<sup>-1</sup>.

**[0191]** Das obige Harz (200 mg, nominal 0,118 mM) wurde in N,N-Dimethylacetamid (3 ml) 30 Minuten auf-

gequollen und nach Ablassen des Lösungsmittels mit einer vorgemischten Lösung von (5R)-3-(4-((3R)-3-Aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (226 mg, 0,59 mM) und Diisopropylethylamin (228 mg, 1,77 mM) in N,N-Dimethylacetamid (3 ml) versetzt. Die Mischung wurde 4 Stunden bei Umgebungstemperatur sanft geschüttelt. Dann wurde das Lösungsmittel abgelassen und das Harz mit N,N-Dimethylacetamid (3 × 4 ml) und dann mit Dichlormethan (3 × 4 ml) gewaschen und im Exsikkator getrocknet.

IR: 3409; 1758; 1725  $\text{cm}^{-1}$ .

Beispiel 24: (5R)-3-(4-((3S)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0192]** (5R)-3-(4-((3S)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-azidomethyloxazolidin-2-on (3,2 g, 7,61 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 17 umgesetzt und mittels Chromatographie an einer 60-g-Biotage-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 7% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt (1,66 g) ergab.

MS (ESP): 447 ( $\text{MH}^+$ ) für  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_4$

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,39 (s, 9H); 1,84 (m, 1H); 2,10 (m, 1H); 3,12 (m, 1H); 3,27 (t, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,50 (t, 1H); 3,83 (dd, 1H); 4,06 (m, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,82 (d, 2H); 5,11 (m, 1H); 6,71 (t, 1H); 7,03 (dd, 1H); 7,13 (br, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,77 (d, 1H); 8,16 (d, 1H).

**[0193]** Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

3-Fluor-4-((3S)-3-(t-butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)nitrobenzol

**[0194]** In Analogie zu der Technik für das äquivalente Zwischenprodukt in Beispiel 17, aber ausgehend von (3S)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin (20 g, 0,108 M) wurde das gewünschte Produkt in Form eines gelben Feststoffs (33,5 g) erhalten, dessen Qualität zur Verwendung ohne Reinigung ausreichte.

MS (ESP): 326 ( $\text{MH}^+$ ) für  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,36 (s, 9H); 1,87 (m, 1H); 2,08 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,62 (tm, 1H); 3,73 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 6,72 (t, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,88 (überlappendes m, 2H).

5-Amino-2-((3S)-3-(t-butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)fluorbenzol

**[0195]** In Analogie zu der Technik für das äquivalente Zwischenprodukt in Beispiel 17, aber ausgehend von 3-Fluor-4-((3S)-3-(t-butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)nitrobenzol (33,5 g, 0,103 M) wurde das gewünschte Produkt in Form eines Öls (~30 g) erhalten, dessen Qualität zur Verwendung ohne Reinigung ausreichte.

MS (ESP): 296 ( $\text{MH}^+$ ) für  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,35 (s, 9H); 1,71 (m, 1H); 2,06 (m, 1H); 2,87 (dd, 1H); 3,05 (m, 1H); 3,11 (m, 1H); 3,26 (m überlappend mit  $\text{H}_2\text{O}$ , ~1H); 3,97 (m, 1H); 4,68 (s, 2H); 6,25 (dd, 1H); 6,31 (dd, 1H); 6,51 (t, 1H); 7,03 (d, 1H).

5-Ethoxycarbonylamino-2-((3S)-3-(t-butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)fluorbenzol

**[0196]** In Analogie zu der Technik für das äquivalente Zwischenprodukt in Beispiel 17, aber ausgehend von 5-Amino-2-((3S)-3-(t-butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)fluorbenzol (30,4 g, 0,103 M) wurde nach Ausfällung Rohprodukt erhalten. Dieses wurde durch Lösen in Toluol (500 ml), Azeotropieren bis zum Beginn des Ausfallens des Produkts, Abkühlen und Zusatz von Isohexan (500 ml) zur Vervollständigung der Ausfällung gereinigt. Durch Filtration wurde das gewünschte Produkt (35,3 g) erhalten.

MS (ESP): 368 ( $\text{MH}^+$ ) für  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4$

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,21 (t, 3H); 1,37 (s, 9H); 1,77 (m, 1H); 2,06 (m, 1H); 3,04 (m, 1H); 3,20 (dd, 1H); 3,30 (m überlappend mit  $\text{H}_2\text{O}$ , 1H); 3,42 (tm, 1H); 4,02 (br, 1H); 4,08 (q, 2H); 6,63 (t, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,08 (br, 1H); 7,22 (d, 1H); 9,38 (s, 1H).

(5R)-3-(3-Fluor-4-((3S)-3-(t-butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on

**[0197]** 5-Ethoxycarbonylamino-2-((3S)-3-(t-butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)fluorbenzol (35,2 g, 0,096 M) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (400 ml) unter Stickstoff gelöst, auf  $-70^\circ$  abgekühlt und über einen Zeitraum von 20 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von Lithium-t-butoxid, die aus t-Butanol (9,3 g, 123 mM) in trockenem Tetrahydrofuran (70 ml) und n-Butyllithium (66 ml, 1,6M in Hexan) hergestellt worden war, behandelt. Nach 20 Minuten Rühren wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten (R)-Glycidylbutyrat (15,2 g, 0,102

M) in Tetrahydrofuran (20 ml) zugegeben und die Mischung über einen Zeitraum von 16 Stunden auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Dann wurde die Mischung mit Methanol (10 ml) behandelt, 10 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt und dann mit einer Mischung aus 5%igem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (250 ml) und Essigsäureethylester (500 ml) behandelt. Der Niederschlag wurde isoliert und gut mit Essigsäureethylester und Wasser gewaschen, was das gewünschte Produkt (19,5 g) ergab. Das Filtrat wurde in eine organische Schicht getrennt, die getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft wurde. Der Rückstand wurde kurz mit Essigsäureethylester (100 ml) unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und filtriert, was weiteres Produkt (16,6 g) ergab.

MS (ESP): 396 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,37 (s, 9H); 1,79 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 3,08 (m, 1H); 3,24 (m überlappend mit H<sub>2</sub>O, ~1H); 3,36 (m, 1H); 3,48 (tm, 1H); 3,53 (d, 1H); 3,63 (d, 1H); 3,74 (dd, 1H); 3,99 (t, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,63 (m, 1H); 5,15 (s, 1H); 6,71 (t 1H); 7,08 (dd überlappend mit br, 2H); 7,39 (dd, 1H).

(5R)-3-(4-((3S)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on

**[0198]** (5R)-3-(4-((3S)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (3,04 g, 7,7 mM) wurde in einem Gemisch aus Dichlormethan (25 ml) und Pyridin (20 ml) suspendiert, unter Stickstoff auf 0° abgekühlt und mit Triethylamin (1,15 g, 11,4 mM) behandelt. Nach Zutropfen von Methansulfonylchlorid (1,04 g, 9,1 mM) in Dichlormethan (5 ml) wurde die Mischung 45 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Dann wurde die Mischung bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester (70 ml) gelöst, mit 5%igem Natriumhydrogencarbonat (70 ml), Wasser (2 × 70 ml) und Kochsalzlösung (70 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat). Nach Eindampfen und Azeotropieren mit Toluol (20 ml) wurde Produkt (3,64 g) erhalten, dessen Qualität zur Verwendung ohne weitere Reinigung ausreichte.

MS (ESP): 474 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,37 (s, 9H); 1,81 (m, 1H); 2,08 (m, 1H); 3,11 (m, 1H); 3,26 (s, 3H); 3,28 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,49 (tm, 1H); 3,76 (dd, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,11 (t, 1H); 4,43 (dd, 1H); 4,50 (dd, 1H); 4,96 (m, 1H); 6,72 (t, 1H); 7,10 (dd, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,49 (dd, 1H).

(5R)-3-(4-((3S)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-azidomethyloxazolidin-2-on

**[0199]** (5R)-3-(4-((3S)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on (3,6 g, 7,61 mM) wurde in N,N-Dimethylformamid (40 ml) gelöst, mit Natriumazid (0,99 g, 15,2 mM) behandelt und unter Rühren 3,5 Stunden auf 80° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Wasser (400 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (400 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Substanzen wurden mit Wasser (2 × 400 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft, was das gewünschte Produkt (3,2 g) ergab.

MS (ESP): 421 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

Beispiel 25: (5R)-3-(4-((3S)-3-Aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0200]** (5R)-3-(4-((3S)-3-(t-Butoxycarbonyl)aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (1,55 g, 3,47 mM) wurde in Dichlormethan (8 ml) gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol (3,8M, 40 ml) behandelt. Nach 2 Stunden Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Mischung bis zur Trockne eingedampft, was das Produkt in Form eines Hydrochlorids (1,64 g) ergab, dessen Qualität so gut war, daß keine Reinigung notwendig war.

MS (ESP): 347 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,00 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 3,24 (dd, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,52 (m, 2H); 3,82 (überlappendes m, 2H); 4,17 (t, 1H); 4,81 (d, 2H); 5,10 (m, 1H); 6,78 (t, 1H); 7,06 (dd, 1H); 7,33 (dd, 1H); 7,76 (d, 1H); 8,17 (d, 1H); 8,36 (br, ~2H)

Beispiel 26: (5R)-3-(4-((3S)-3-Acetamidopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0201]** In Analogie zu Beispiel 19, aber ausgehend von (5R)-3-(4-((3S)-3-Aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (250 mg, 0,65 mM) und unter Ersatz des Chlorameisensäuremethylesters durch Essigsäureanhydrid, wurde das gewünschte Produkt (150 mg) erhalten.

MS (ESP): 405 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,87 (s überlappend mit m, 4H); 2,16 (m, 1H); 3,18 (m, 1H); 3,33 (dd, 1H); 3,46 (t, 1H); 3,56 (tm, 1H); 3,88 (dd, 1H); 4,24 (t, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,88 (d, 2H); 5,15 (m, 1H); 6,89 (t, 1H); 7,08 (dd, 1H); 7,37

(dd, 1H); 7,84 (d, 1H); 8,19 (d, 1H); 8,23 (d, 1H)

Beispiel 27: (5R)-3-(4-((3S)-3-Methoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0202]** In Analogie zu Beispiel 19, aber ausgehend von (5R)-3-(4-((3S)-3-Aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (250 mg, 0,65 mM) wurde das gewünschte Produkt (192 mg) erhalten.

MS (ESP): 405 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,82 (m, 1H); 2,11 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 3,31 (m überlappend mit H<sub>2</sub>O, ~2H); 3,51 (s überlappend mit m, 4H); 3,81 (dd, 1H); 4,07 (m, 1H); 4,17 (t, 1H); 4,80 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 6,71 (t, 1H); 7,02 (dd, 1H); 7,27 (dd, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 8,15 (d, 1H).

Beispiel 28: (5R)-3-(4-((3S)-3-Methansulfonylamidopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0203]** (5R)-3-(4-((3S)-3-Aminopyrrolidin-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (250 mg, 0,65 mM) in Dichlormethan (20 ml) wurde auf 0° abgekühlt und mit 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) behandelt. Die erhaltene Suspension wurde kräftig gerührt, mit Methansulfonylchlorid (290 mg, 2,5 mM) versetzt und noch 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zusatz von Dichlormethan (10 ml) wurde die organische Schicht abgetrennt und mit Isohexan (30 ml) verdünnt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit 2%igem Natriumdihydrogenphosphat trituriert und mittels Chromatographie an einer 2-g-Mega-Bond-Elut<sup>®</sup>-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 8% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt (28 mg) ergab.

MS (ESP): 425 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,84 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 3,18 (m, 1H); 3,34 (m überlappend mit H<sub>2</sub>O, ~2H); 3,54 (t, 1H); 3,80 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,15 (t, 1H); 4,49 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 6,71 (t, 1H); 7,01 (dd, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,13 (d, 1H).

Beispiel 29: (5R)-3-(4-Imidazol-1-yl-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0204]** (5R)-3-(4-Imidazol-1-yl-3-fluorphenyl)-5-azidomethyloxazolidin-2-on (755 mg, 1,35 mM) wurde in Dioxan (40 ml) gelöst, mit Norbornadien (1,15 g, 12,5 mM) behandelt und 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde im Minimum Dichlormethan gelöst und mittels Chromatographie an einer 20-g-Mega-Bond-Elut<sup>®</sup>-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 10% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt (660 mg) ergab.

MS (ES): 329 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,95 (dd, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,85 (d, 2H); 5,16 (m, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,39 (dd, 1H); 7,54 (überlappendes m, 2H); 7,66 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,98 (m, 1H); 8,18 (d, 1H).

(In WO 96-23788 von Upjohn beschriebenes Oxazolidinon-Zwischenprodukt)

Beispiel 30: (5R)-3-(4-Imidazol-1-yl-3-fluorphenyl)-5-(1-pyrazolyl)methyl)oxazolidin-2-on

**[0205]** Natriumhydrid (60%ig in Öl, 32 mg, 0,8 mM) wurde unter Stickstoff in N,N-Dimethylformamid (2 ml) gerührt und mit Pyrazol (68 mg, 1 mM) versetzt, wonach noch 10 Minuten gerührt wurde. Nach Zusatz einer Lösung von (5R)-3-(4-Imidazol-1-yl-3-fluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on (142 mg, 0,4 mM) in N,N-Dimethylformamid (1 ml) wurde die Mischung 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit 5%igem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (30 ml) wurde die Mischung mit Essigsäureethylester (50 ml) extrahiert, wonach das Extrakt mit Wasser (2 × 30 ml) und Kochsalzlösung (25 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft wurde. Der Rückstand wurde im Minimum Dichlormethan gelöst und mittels Chromatographie an einer 10-g-Mega-Bond-Elut<sup>®</sup>-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 15% Isopropanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und dann in Dichlormethan (5 ml) gelöst und zur Entfernung von ringgeöffneten Verunreinigungen 18 Stunden mit PS-Isocyanatharz (Argonaut Technologies, 500 mg) gerührt. Durch Filtrieren und Eindampfen wurde das gewünschte Produkt (34 mg) erhalten.

MS (ESP): 328 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,89 (dd, 1H); 4,17 (t, 1H); 4,46 (d, 2H); 5,04 (m, 1H); 6,21 (t, 1H); 7,08 (m, 1H); 7,32 (dd, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,58 (t, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,72 (d, 1H); 8,00 (m, 1H).

(In WO 96/23788 beschriebenes Zwischenprodukt)

Beispiel 31: (5R)-3-(4-Imidazol-1-yl-3-fluorphenyl)-5-tetrazol-1-ylmethyloxazolidin-2-on und (5R)-3-(4-Imidazol-1-yl-3-fluorphenyl)-5-tetrazol-2-ylmethyloxazolidin-2-on

**[0206]** (5R)-3-(4-Imidazol-1-yl-3-fluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on (249 mg, 0,7 mM) wurde in N,N-Dimethylformamid (2 ml) gelöst, mit 1H-Tetrazol (123 mg, 1,75 mM) und Kaliumcarbonat (241 mg, 1,75 mM) behandelt und 3 Stunden auf 95° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Wasser (30 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (50 ml) extrahiert, wonach das Extrakt mit Wasser (2 × 30 ml) und Kochsalzlösung (25 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft wurde. Der Rückstand wurde im Minimum Dichlormethan gelöst und mittels Chromatographie an einer 10-g-Mega-Bond-Elut®-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 10% Isopropanol in Dichlormethan und dann 0 bis 20% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, wobei es sich bei dem ersten eluierenden Produkt um das 2-Isomer (80 mg) handelte.

MS (ESP): 330 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,96 (dd, 1H); 4,34 (t, 1H); 5,26 (überlappendes m, 3H); 7,12 (m, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,66 (t überlappend mit dd, 2H); 8,00 (m, 1H); 9,05 (s, 1H).

**[0207]** Bei dem zweiten eluierenden Produkt handelte es sich um das 1-Isomer (51 mg).

MS (ESP): 330 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,98 (dd, 1H); 4,31 (t, 1H); 4,95 (m, 2H); 5,21 (m, 1H); 7,12 (m, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,67 (t überlappend mit dd, 2H); 8,01 (m, 1H); 9,49 (s, 1H). In WO 96-23788 beschriebenes Zwischenprodukt.

Beispiel 32: (5R)-3-(4-(4-Hydroxymethylimidazol-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-tetrazol-1-ylmethyloxazolidin-2-on und (5R)-3-(4-(4-Hydroxymethylimidazol-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-tetrazol-2-ylmethyloxazolidin-2-on

**[0208]** (5R)-3-(4-(4-t-Butyldimethylsilyloxymethylimidazol-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (421 mg, 1 ml), 1H-Tetrazol (105 mg, 1,5 mM) und Triphenylphosphin (393 mg, 1,5 mM) wurden durch Rühren in trockenem Tetrahydrofuran (5 ml) unter Stickstoff in einem Eisbad gelöst. Nach Zutropfen von Diisopropylazodicarboxylat (303 mg, 1,5 mM) wurde die Mischung 2 Stunden gerührt und dabei auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Dann wurde die Mischung auf 0° abgekühlt, mit Trifluoressigsäure (5 ml) behandelt und 30 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Danach wurde die Mischung mit Essigsäureethylester (100 ml) verdünnt und mit wäßriger Salzsäure (1M, 100 ml) extrahiert. Das Säureextrakt wurde mit Essigsäureethylester (100 ml) gewaschen und dann mit konzentriertem wäßrigem Ammoniak basisch gestellt und mit Dichlormethan erneut extrahiert. Nach Trocknen (Magnesiumsulfat) wurde der Rückstand mittels Chromatographie an einer 10-g-Mega-Bond-Elut®-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 10% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, was das weniger polare Tetrazol-2-ylisomer (105 mg) ergab.

MS (ESP): 360 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,96 (dd, 1H); 4,32 (t, 1H); 4,39 (d, 2H); 4,96 (t, 1H); 5,16 (dd, 1H); 5,25 (dd, 1H); 5,31 (m, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,38 (dd, 1H); 7,63 (t, 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,90 (d, 1H); 9,02 (s, 1H)

**[0209]** Die wäßrigen Ammoniaklaugen wurden über Nacht auf 4° abgekühlt, wobei Kristalle des polaren Tetrazol-1-ylisomers (6 mg) ausfielen.

MS (ESP): 360 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

**[0210]** Das Oxazolidinon-Zwischenprodukt wird in der WO 97-31917 beschrieben.

Beispiel 33: (5R)-3-(4-(2-Methylimidazol-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-tetrazol-1-ylmethyloxazolidin-2-on und (5R)-3-(4-(2-Methylimidazol-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-tetrazol-2-ylmethyloxazolidin-2-on

**[0211]** Es wurde im wesentlichen wie in Beispiel 17 verfahren, aber ausgehend von (5R)-3-(4-(2-Methylimidazol-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (582 mg, 2 ml). Rohsubstanz aus dem Säureextrakt wurde mittels Chromatographie an einer 20-g-Mega-Bond-Elut®-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 20% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen des zuerst eluierenden Produkts wurden vereinigt, was das weniger polare Tetrazol-2-ylisomer (246 mg) ergab.

MS (ESP): 344 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,14 (s, 3H); 3,97 (dd, 1H); 4,34 (t, 1H); 5,16 (dd, 1H); 5,26 (dd, 1H); 5,32 (m, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,66 (dd, 1H); 9,02 (s, 1H).

**[0212]** Bei dem zweiten eluierenden Produkt handelte es sich um das 1-Isomer (210 mg).

MS (ESP): 344 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,13 (s, 3H); 3,97 (dd, 1H); 4,31 (t, 1H); 4,94 (d, 2H); 5,21 (m, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,67 (dd, 1H); 9,47 (s, 1H)

**[0213]** Die Zwischenprodukte für diese Verbindungen wurden folgendermaßen hergestellt:

#### 3-Fluor-4-(2-methylimidazol-1-yl)nitrobenzol

**[0214]** 2-Methylimidazol (9,02 g, 0,11 M) und N,N-Diisopropylethylamin (32,2 g, 0,25 M) wurden in Acetonitril (160 ml) gelöst und mit 3,4-Difluornitrobenzol (15,9 g, 0,1 M) versetzt. Die Mischung wurde gerührt und unter Stickstoff 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester (300 ml) gelöst, mit Wasser (150 ml) und Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat). Der Rückstand wurde aus einem Gemisch aus Essigsäureethylester (25 ml) und Cyclohexan (150 ml) unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert, was die Titelverbindung (11,5 g), Fp. 106-107°, ergab.

MS (ESP): 222 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,25 (s, 3H); 7,00 (d, 1H); 7,35 (t, 1H); 7,87 (t, 1H); 8,23 (dd, 1H); 8,43 (dd, 1H).

#### 5-Amino-2-(2-methylimidazol-2-yl)fluorbenzol

**[0215]** 3-Fluor-4-(2-methylimidazol-1-yl)nitrobenzol (40 g, 0,181 M) wurde in einem Gemisch aus Methanol (200 ml) und Tetrahydrofuran (800 ml) gelöst, unter Stickstoff auf 0° abgekühlt und mit Ammoniumformiat (57 g, 0,905 M), gefolgt von Palladium auf Aktivkohle (10%, 2 g) behandelt. Die Mischung wurde 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und über Celite filtriert, wonach das Celite mit Methanol (100 ml) gewaschen und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft wurde. Der Rückstand wurde zwischen Essigsäureethylester (800 ml) und 10%igem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (250 ml) verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung (250 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft, was die Titelverbindung (34,6 g) ergab.

MS (ESP): 192 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,08 (s, 3H); 5,68 (s, 2H); 6,45 (überlappendes m, 2H); 6,84 (d, 1H); 7,03 (überlappendes m, 2H).

#### 5-Benzyloxycarbonylamino-2-(2-methylimidazol-1-yl)-fluorbenzol

**[0216]** 5-Amino-2-(2-methylimidazol-1-yl)fluorbenzol (34,25 g, 0,179 M) wurde unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (600 ml) gelöst und auf -5° abgekühlt. Nach Zugabe von Pyridin (17,7 g, 0,224 M) wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten Chlorameisensäurebenzylester (33,7 g, 0,197 M) zugesetzt. Dann wurde die Mischung gerührt und über einen Zeitraum von 16 Stunden auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Nach Zugabe von wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (5%ig, 250 ml) wurde die organische Schicht abgetrennt, die wäßrige Schicht mit Dichlormethan (2 × 300 ml) erneut extrahiert, wonach die vereinigten Extrakte getrocknet wurden (Magnesiumsulfat). Nach Filtrieren und Eindampfen wurde der Rückstand aus Toluol (400 ml) umkristallisiert, was das Titelprodukt (54,5 g) ergab.

MS (ESP): 326 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,13 (s, 3H); 5,18 (s, 2H); 6,89 (s, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,41 (überlappendes m, 7H); 7,73 (dd, 1H); 10,21 (br, 1H).

#### (5R)-3-(3-Fluor-4-(2-methylimidazol-1-yl)phenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on

**[0217]** 5-Benzyloxycarbonylamino-2-(2-methylimidazol-1-yl)fluorbenzol (54 g, 0,166 M) wurde in einem Gemisch aus trockenem Tetrahydrofuran (600 ml) und 1,3-Dimethyltetrahydropyrimidin-2-on (100 ml) unter Stickstoff gelöst, auf -70° abgekühlt und über einen Zeitraum von 30 Minuten mit einer Lösung von n-Butyllithium (1,6M in Isohexan, 114 ml) behandelt. Nach 30 Minuten Rühren bei -70° wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten eine Lösung von (R)-Glycidylbutyrat (26,35 g, 0,183 M) in trockenem Tetrahydrofuran (50 ml) zugegeben. Es wurde noch 16 Stunden gerührt, wobei die Mischung auf Umgebungstemperatur kommen gelassen wurde. Dann wurde die Mischung mit wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (5%ig, 500 ml) und Essigsäureethylester (800 ml) behandelt, wonach die organische Schicht abgetrennt und die wäßrige Schicht mit weiterem

Essigsäureethylester (3 × 750 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft, wonach das erhaltene 51 mit Diethylether trituriert wurde. Der erhaltene Feststoff wurde aus Isopropanol umkristallisiert, was die Titelverbindung (21,5 g) ergab.

MS (ESP): 292 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,16 (s, 3H); 3,56 (dt, 1H); 3,69 (dt, 1H); 3,88 (dd, 1H); 4,15 (t, 1H); 4,74 (m, 1H); 5,24 (t, 1H); 6,92 (t, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,74 (dd, 1H).

Beispiel 34: (5R)-3-(4-(4-Methylimidazol-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-tetrazol-1-yl)-methyloxazolidin-2-on und (5R)-3-(4-(4-Methylimidazol-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-tetrazol-2-ylmethyloxazolidin-2-on.

**[0218]** Natriumhydrid (50%ig in Öl, 108 mg, 2,25 mM) wurde unter Stickstoff in N,N-Dimethylformamid (3 ml) gerührt und mit einer Lösung von 1H-Tetrazol (158 mg, 2,25 mM in N,N-Dimethylformamid (4 ml) versetzt. Nach 10 Minuten Rühren wurde (5R)-3-(4-Methylimidazol-1-yl)-3-fluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on (553 mg, 1,5 mM) zugegeben, wonach die Mischung 4 Stunden auf 80° erhitzt wurde. Dann wurde die Mischung mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat (30 ml) verdünnt, mit Essigsäureethylester (3 × 20 ml) extrahiert und das Extrakt mit Wasser (2 × 20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen. Nach Trocknen (Magnesiumsulfat) und Eindampfen wurde der Rückstand mittels Chromatographie an einer 20-g-Mega-Bond-Elut<sup>®</sup>-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 20% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen des zuerst eluierenden Produkts wurden vereinigt, was das weniger polare Tetrazol-2-ylisomer (269 mg) ergab.

MS (ESP): 344 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,15 (s, 3H); 3,96 (dd, 1H); 4,34 (t, 1H); 5,17 (dd, 1H); 5,27 (dd, 1H); 5,33 (m, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,37 (dd, 1H); 7,63 (t, 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,87 (d, 1H); 9,04 (s, 1H).

**[0219]** Bei dem zweiten eluierenden Produkt handelte es sich um das 1-Isomer (166 mg).

MS (ESP): 344 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,16 (s, 3H); 3,97 (dd, 1H); 4,31 (t, 1H); 4,96 (d, 2H); 5,21 (m, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,39 (dd, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,87 (dd, 1H); 9,48 (s, 1H).

**[0220]** Die Zwischenprodukte für diese Verbindungen wurden folgendermaßen hergestellt:

#### 3-Fluor-4-(4-methylimidazol-1-yl)nitrobenzol

**[0221]** 4-Methylimidazol (45,1 g, 0,55 M) und N,N-Diisopropylethylamin (161 g, 1,25 M) wurden in Acetonitril (800 ml) gelöst und mit 3,4-Difluornitrobenzol (79,5 g, 0,5 M) versetzt. Die Mischung wurde unter Stickstoff gerührt und 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester (800 ml) gelöst, mit Wasser (400 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat). Der Rückstand wurde in Toluol (250 ml) gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und mit heißem Cyclohexan (75 ml) verdünnt, was zum Auskristallisieren von 3-Fluor-4-(4-methylimidazol-1-yl)nitrobenzol (64,7 g) führte.

MS (ESP): 222 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,18 (s, 3H); 7,29 (s, 1H); 7,92 (t, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,18 (dd, 1H); 8,38 (dd, 1H).

#### 5-Amino-2-(4-methylimidazol-1-yl)fluorbenzol

**[0222]** 3-Fluor-4-(4-methylimidazol-1-yl)nitrobenzol (64,7 g, 0,293 M) wurde in einem Gemisch aus Methanol (200 ml) und Tetrahydrofuran (800 ml) gelöst, unter Stickstoff auf 0° abgekühlt und mit Ammoniumformiat (99,3 g, 1,46 M), gefolgt von Palladium auf Aktivkohle (10%, 2,5 g) behandelt. Die Mischung wurde 48 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und über Celite filtriert, wonach das Celite mit Methanol (200 ml) gewaschen und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft wurde. Der Rückstand wurde zwischen Essigsäureethylester (800 ml) und 10%igem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (250 ml) verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung (250 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft, was die Titelverbindung (50,6 g) ergab.

M (ESP): 192 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,12 (s, 3H); 5,60 (br s, 2H); 6,42 (dd, 1H); 6,47 (dd, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,11 (t, 1H); 7,60 (s, 1H).

#### 5-Benzyloxycarbonylamino-2-(4-methylimidazol-1-yl)fluorbenzol

**[0223]** 5-Amino-2-(4-methylimidazol-1-yl)fluorbenzol (50,6 g, 0,265 M) wurde unter Stickstoff in trockenem Di-

chlormethan (800 ml) gelöst und auf  $-5^{\circ}$  abgekühlt. Nach Zugabe von Pyridin (26,1 g, 0,33 M) wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten Chlorameisensäurebenzylester (49,9 g, 0,292 M) zugesetzt. Die Mischung wurde unter Rühren über einen Zeitraum von 16 Stunden auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Nach Zugabe von wässrigem Natriumhydrogencarbonat (5%ig, 350 ml) wurde die organische Schicht abgetrennt und die wässrige Schicht mit Dichlormethan ( $2 \times 200$  ml) extrahiert, wonach die vereinigten organischen Substanzen getrocknet wurden (Magnesiumsulfat). Nach Filtrieren und Eindampfen wurde der Rückstand aus Toluol (300 ml) umkristallisiert, was das Titelprodukt (80 g) ergab.

MS (ESP): 326 ( $MH^+$ ) für  $C_{18}H_{16}FN_3O_2$

NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 2,15 (s, 3H); 5,16 (s, 2H); 7,13 (s, 1H); 7,31 (dd, 1H); 7,41 (m, 5H); 7,57 (dd, 1H); 7,78 (s, 1H); 10,15 (br s, 1H).

(5R)-3-(3-Fluor-4-(4-methylimidazol-1-yl)phenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on

**[0224]** 5-Benzyloxycarbonylamino-2-(4-methylimidazol-1-yl)fluorbenzol (54 g, 0,166 M) wurde in einem Gemisch aus trockenem Tetrahydrofuran (600 ml) und 1,3-Dimethyltetrahydropyrimidin-2-on (100 ml) unter Stickstoff gelöst, auf  $-70^{\circ}$  abgekühlt und über einen Zeitraum von 30 Minuten mit einer Lösung von n-Butyllithium (1,6M in Isohexan, 114 ml) behandelt. Nach 30 Minuten Rühren bei  $-70^{\circ}$  wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten eine Lösung von (R)-Glycidylbutyrat (26,35 g, 0,183 M) in trockenem Tetrahydrofuran (50 ml) zugegeben. Es wurde noch 16 Stunden gerührt, wobei die Mischung auf Umgebungstemperatur kommen gelassen wurde. Dann wurde die Mischung mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat (5%ig, 500 ml) und Essigsäureethylester (800 ml) behandelt, wonach ungelöster Feststoff entfernt und gut mit Diethylether gewaschen wurde, was Titelprodukt (16,3 g) ergab. Die wässrige Schicht wurde mit Essigsäureethylester ( $2 \times 750$  ml) weiter extrahiert, wonach die vereinigten Extrakte getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft wurden, wonach der Rückstand mit Diethylether trituriert wurde. Der erhaltene Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert, was mehr Produkt (10,9 g) ergab.

MS (ESP): 292 ( $MH^+$ ) für  $C_{14}H_{14}FN_3O_3$

NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 2,13 (s, 3H); 3,56 (dd, 1H); 3,68 (dd, 1H); 3,86 (dd, 1H); 4,11 (t, 1H); 4,73 (m, 1H); 5,21 (br, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,60 (t, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,83 (s, 1H).

(5R)-3-(3-Fluor-4-(4-methylimidazol-1-yl)phenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on

**[0225]** (5R)-3-(3-Fluor-4-(4-methylimidazol-1-yl)phenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (11,8 g, 40,5 mM) wurde in einem Gemisch aus Pyridin (200 ml) und Triethylamin (4,86 g, 48,2 mM) unter Stickstoff in einem Eisbad gerührt. Nach Zutropfen von Methansulfonylchlorid (5,16 g, 45 mM) wurde die Mischung 2 Stunden gerührt und dabei auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde kräftig mit einem Gemisch aus wässrigem Natriumhydrogencarbonat (5%ig, 200 ml) und Isohexan (200 ml) gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser und dann mit Isohexan gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wurde aus heißem Aceton (200 ml) durch Verdünnen mit Isohexan (300 ml) umkristallisiert, was das Titelprodukt (11,7 g), Fp.  $151-153^{\circ}$  ergab.

MS (EI): 369 ( $M^+$ ) für  $C_{15}H_{16}FN_3O_5S$

NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 2,16 (s, 3H); 3,27 (s, 3H); 3,88 (dd, 1H); 4,24 (t, 1H); 4,47 (dd, 1H); 4,54 (dd, 1H); 5,04 (m, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,63 (t, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,85 (t, 1H).

Beispiel 35: (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(2-oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-3-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0226]** (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (4,67 g, 11,6 mM), 3H-1,3,4-Oxadiazol-2-on (1 g, 11,6 mM, J. Het. Chem., 1995, 32, 123) und Triphenylphosphin (4,58 g, 17,5 mM) wurden mit Toluol (50 ml) behandelt und zur Entfernung von Wasserspuren bei  $50^{\circ}$  bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde durch Rühren unter Stickstoff in einem Eisbad in trockenem Tetrahydrofuran (100 ml) gelöst. Nach Zutropfen von Diisopropylazodicarboxylat (3,53 g, 17,5 mM) wurde die Mischung 2 Stunden gerührt und dabei auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mittels Chromatographie an einer 90-g-Biotage-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 100% Essigsäureethylester in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, was das unreine Produkt (6,2 g), das mit Triphenylphosphinoxid verunreinigt war, ergab. Ein Teil (2 g) dieser Substanz wurde in Dichlormethan auf eine stark saure 10-g-Isolute-SCX-Säule gegeben und zur Entfernung von neutralen Verunreinigungen mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 50% Methanol in Dichlormethan und schließlich mit einem Gemisch aus Dichlormethan, Methanol und konzentriertem wässrigem Ammoniak im Verhältnis 80:16:4 eluiert. Der nach Abziehen des Lösungsmittels von den geeigneten Fraktionen verbleibende

Rückstand wurde in 10%iger wässriger Phosphorsäure aufgenommen und mit Ammoniak wieder ausgefällt, was das Titelprodukt (275 mg) ergab.

MS (ESP): 469 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,29 (br, 2H); 2,62 (t, 2H); 3,03 (m, 2H); 3,57 (s, 2H); 3,86 (dd, 1H); 4,01 (dd, 1H); 4,11 (dd, 1H); 4,18 (t, 1H); 5,00 (m, 1H); 5,78 (s, 1H); 7,27 (d, 2H); 7,33 (m, 5H); 8,45 (s, 1H).

Beispiel 36: (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(2-oxo-3H-1,3,4-thiadiazol-3-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0227]** Es wurde im wesentlichen in Analogie zu Beispiel 35 verfahren, jedoch ausgehend von (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (800 mg, 2 mM) und 3H-1,3,4-Thiadiazol-2-on (214 mg, 2,2 mM, Helv. Chim. Acta, 1982, 65, 2606) und unter Rühren des Ansatzes über einen Zeitraum von 18 Stunden. Nach Flution von der SCX-Säule wurde die nach Eindampfen erhaltene gummiartige Substanz mit Diethylether trituriert, was das gewünschte Produkt (291 mg) ergab.

MS (ESP): 485 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,29 (br, 2H); 2,60 (t, 2H); 3,03 (m, 2H); 3,57 (s, 2H); 3,85 (dd, 1H); 4,18 (überlappendes m, 2H); 4,29 (dd, 1H); 5,03 (m, 1H); 5,76 (s, 1H); 7,26 (d, 2H); 7,32 (m, 5H); 8,56 (s, 1H).

Beispiel 37: (5S)-3-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydroimidazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0228]** Eine Lösung von 1-Methylimidazolidin-2-on (80 mg, 0,82 mM, Heterocycles, 1987, 26, 3153) in Dimethylsulfoxid (1 ml) wurde unter Stickstoff bei Umgebungstemperatur mit Natriumhydrid (55%ig in Öl, 40 mg, 0,92 mM) behandelt. Nach 20 Minuten Rühren wurde (5R)-3-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on (300 mg, 0,81 mM; WO 97-09328) in Dimethylsulfoxid (1,5 ml) zugegeben und noch 1,5 Stunden gerührt. Dann wurde die Temperatur allmählich auf 85° erhöht, wonach 24 Stunden bei dieser Temperatur erhitzt wurde. Nach Abkühlen und Verdünnen mit Wasser (50 ml) wurde die Mischung mit Essigsäureethylester (3 × 30 ml) extrahiert, wonach die vereinigten Extrakte mit Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen wurden. Nach Trocknen (Magnesiumsulfat) und Eindampfen wurde der Rückstand mittels Chromatographie an einer 10-g-Mega-Bond-Elut®-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 6% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, was das Titelprodukt (60 mg) ergab.

MS (ESP): 374 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,41 (s, 2H); 3,08 (s, 3H); 3,76-3,95 (überlappendes m, 5H); 4,15 (t, 1H); 4,20 (m, 2H); 4,92 (m, 1H); 6,08 (s, 1H); 6,50 (m, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,40 (m, 2H).

Beispiel 38: (5R)-3-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(3-methyl-2-thioxo-2,3-dihydroimidazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0229]** Es wurde im wesentlichen in Analogie zu Beispiel 37 verfahren, jedoch ausgehend von (5R)-3-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on (300 mg, 0,81 mM) und 1-Methylimidazolidin-2-thion (100 mg, 0,88 mM) und unter Erhitzen des Ansatzes auf 60° über einen Zeitraum von 1,5 Stunden. Durch Chromatographie an zwei Säulen wurde das gewünschte Produkt (29 mg) erhalten.

MS (ESP): 390 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,42 (br s, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,80 (t, 2H); 4,02 (dd, 1H); 4,20 (überlappendes m, 3H); 4,27-4,47 (m, 2H); 5,09 (m, 1H); 6,09 (br s, 1H); 7,17 (m, 2H); 7,29 (dd, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H).

Beispiel 39: (5R)-3-(4-Methylthiophenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0230]** (5R)-3-(4-Methylthiophenyl)-5-azidomethyloxazolidin-2-on (1,62 g, 6,14 mM) wurde in Dioxan (30 ml) gelöst, mit Norbornadien (2,98 g, 31,5 mM) behandelt und 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in möglichst wenig heißem Essigsäureethylester gelöst, filtriert, abgekühlt und dann zur Ausfällung des gewünschten Produkts (600 mg) mit Isohexan verdünnt.

MS (CI): (MH<sup>+</sup>) für C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,46 (s, 3H); 3,92 (dd, 1H); 4,15 (t, 1H); 4,79 (m, 2H); 5,04 (m, 1H); 7,23 (d, 2H); 7,31 (d, 2H); 7,74 (d, 1H); 7,80 (d, 1H). Das Edukt wird von W.A. Gregory et al., J. Med. Chem., 1989, 32, 1673 beschrieben.

## Beispiel 40: (5R)-3-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0231]** (5R)-3-(4-Methylthiophenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (500 mg, 1,72 mM) wurde in Dichlormethan (15 ml) gelöst, mit 3-Chlorperoxybenzoesäure (50%ig, 1,24 g, 3,59 mM) behandelt und 3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mit Diethylether trituriert und filtriert, was das gewünschte Produkt (350 mg) ergab.

MS (CI): 323 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,57 (s, 3H); 3,52 (dd, 1H); 3,78 (t, 1H); 4,36 (m, 2H); 4,67 (m, 1H); 7,18 (d, 2H); 7,26 (d, 1H); 7,38 (d, 2H); 7,47 (d, 1H).

## Beispiel 41: (5R)-3-(4-t-Butylphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0232]** (5R)-3-(4-t-Butylphenyl)-5-azidomethyloxazolidin-2-on (400 mg, 1,46 mM) wurde in Dioxan (8 ml) gelöst, mit Norbornadien (1,3 g, 14,1 mM) behandelt und 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester gelöst und mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung des gleichen Lösungsmittels gereinigt. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, was das gewünschte Produkt (260 mg, Fp. 140-142°) ergab.

MS (EI): 300 (M<sup>+</sup>) für C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26 (s, 9H); 3,90 (dd, 1H); 4,15 (t, 1H); 4,77 (m, 2H); 5,03 (m, 1H); 7,30 (d, 2H); 7,36 (d, 2H); 7,72 (d, 1H); 7,79 (d, 1H).

**[0233]** (5R)-3-(4-t-Butylphenyl)-5-azidomethyloxazolidin-2-on kann auf den in W.A. Gregory et al., J. Med. Chem., 1990, 33, 2569, beschriebenen Wegen hergestellt werden.

## Beispiel 42: (5S)-3-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-(imidazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0234]** (5S)-3-(4-Methylthiophenyl)-5-(imidazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (100 mg, 0,35 mM) wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst, mit 3-Chlorperoxybenzoesäure (50%ig, 262 mg, 0,76 mM) behandelt und 3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung mit verdünnter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat). Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mit Diethylether plus Essigsäureethylester trituriert und filtriert, was das gewünschte Produkt (82 mg) ergab. MS (CI): 322 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,10 (s, 3H); 3,87 (dd, 1H); 4,25 (t, 1H); 4,44 (m, 2H); 5,05 (m, 1H); 6,98 (br s, 1H); 7,17 (br s, 1H); 7,67 (br s, 1H); 7,73 (d, 2H); 7,90 (d, 2H).

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

## (5S)-3-(4-Methylthiophenyl)-5-(imidazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0236]** Natriumhydrid (80% in Öl, 23 mg, 0,77 mM) wurde unter Stickstoff in N,N-Dimethylformamid (5 ml) gerührt und mit Imidazol (52 mg, 0,77 mM) versetzt, wonach noch 10 Minuten gerührt wurde. Nach Zugabe einer Lösung von (5R)-3-(4-Methylthiophenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on (200 mg, 0,63 mM) in N,N-Dimethylformamid (5 ml) wurde die Mischung 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser (30 ml) wurde die Mischung mit Essigsäureethylester (30 ml) extrahiert, wonach das Extrakt mit Kochsalzlösung (25 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mit Diethylether trituriert und filtriert, was das gewünschte Produkt (129 mg, Fp. 129-131°) ergab.

MS (CI): 290 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,48 (s, 3H); 3,66 (dd, 1H); 4,11 (t, 1H); 4,28 (dd, 1H); 4,37 (dd, 1H); 4,91 (m, 1H); 7,11 (br s, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,58 (br s, 1H).

**[0237]** (5R)-3-(4-Methylthiophenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on kann aus der entsprechenden 5-Hydroxymethylverbindung (beschrieben von W.A. Gregory et al., J. Med. Chem., 1989, 32, 1673) in Anlehnung an die Route für das Methansulfonylzwischenprodukt gemäß Beispiel 1 hergestellt werden.

## Beispiel 43: (5R)-3-(4-Methylthiophenyl)-5-(pyrazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0238]** Natriumhydrid (80% in Öl, 63 mg, 2,1 mM) wurde unter Stickstoff in N,N-Dimethylformamid (2 ml) gerührt und mit einer Lösung von (5R)-3-(4-Methylthiophenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on (630 mg, 2 mM) in N,N-Dimethylformamid (10 ml), gefolgt von einer Lösung von Pyrazol (140 mg, 2 mM) in N,N-Di-

methylformamid (2 ml) versetzt. Nach 1,5 Stunden Rühren bei Umgebungstemperatur wurde mit Wasser (30 ml) verdünnt und 1 Stunde gerührt, wonach der Niederschlag abfiltriert wurde, was das gewünschte Produkt (190 mg, Fp. 72-73°) ergab.

MS (EI): (MH<sup>+</sup>) für C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,47 (s, 3H); 3,96-4,10 (m, 2H); 4,50 (d, 2H); 4,99 (m, 1H); 6,29 (m, 1H); 7,26 (d, 2H); 7,36 (d, 2H); 7,53 (m, 2H).

Beispiel 44: (5R)-3-(3,5-Difluor-4-(3,6-dihydro-1,1-dioxo-2H-thiopyran-4-yl)phenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on und (5R)-3-(3,5-Difluor-4-(3,6-dihydro-1,1-dioxo-2H-thiopyran-4-yl)phenyl)-5-(1,2,3-triazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0239]** Natriumhydrid (50%ig in Öl, 72 mg, 1,5 mM) wurde unter Stickstoff in N,N-Dimethylformamid (3 ml) gerührt und mit einer Lösung von 1,2,3-Triazol (104 mg, 1,5 mM) in N,N-Dimethylformamid (4 ml) versetzt, wonach noch 10 Minuten gerührt wurde. Nach Zugabe von (5R)-3-(3,5-Difluor-4-(2,6-dihydro-1,1-dioxo-2H-thiopyran-4-yl)phenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on (437 mg, 1 mM) in fester Form wurde der Ansatz 1,5 Stunden auf 75° erhitzt. Dann wurde die Mischung mit wässrigem 5%igem Natriumhydrogencarbonat (25 ml) verdünnt, mit Essigsäureethylester extrahiert (2 × 20 ml), mit Wasser und Kochsalzlösung (jeweils 20 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an einer 10-g-Mega-Bond-Elut®-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 1 bis 100% Essigsäureethylester in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, was das 2-Triazol als das weniger polare Produkt (250 mg) und das 1-Triazol als das polarere Produkt (100 mg) ergab.

2-Triazol:

MS (ESP): 411 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,82 (m, 2H); 3,32 (m überlappt durch H<sub>2</sub>O, ~2H); 3,90 (dd überlappt durch m, 3H); 4,23 (t, 1H); 4,86 (m, 2H); 5,22 (m, 1H); 5,74 (t, 1H); 7,28 (d, 2H); 7,83 (s, 2H).

1-Triazol:

MS (ESP: 411 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,82 (m, 2H); 3,32 (m überlappt durch H<sub>2</sub>O, ~2H); 3,90 (dd überlappt durch m, 3H); 4,21 (t, 1H); 4,82 (m, 2H); 5,16 (m, 1H); 5,75 (t, 1H); 7,30 (d, 2H); 7,87 (d, 1H); 8,18 (d, 1H).

**[0240]** Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

4-(4-Amino-2,6-difluorphenyl)tetrahydrothiopyran-4-ol

**[0241]** 3,5-Difluoranilin (12,9 g, 0,1 M) in trockenem Tetrahydrofuran (400 ml) wurde gerührt und unter Stickstoff auf -78° abgekühlt. Dann wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten langsam n-Butyllithium (1,6M in Hexangemisch, 131 ml, 0,21 M) zulaufen gelassen, wobei die Temperatur unter -65° gehalten wurde. Nach 30 Minuten Rühren bei der gleichen Temperatur wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten Trimethylsilylchlorid (22,8 g, 0,21 M) in Tetrahydrofuran (10 ml) zugetropft. Dann wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur kommen gelassen und über Nacht gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf -78° wurde unter -70° weiteres n-Butyllithium (1,6M in Hexangemisch, 68,8 ml, 0,11 M) zugetropft, wonach zur Anionbildung noch 5 Stunden gerührt wurde. Dann wurde eine Lösung von Tetrahydrothiopyran-4-on (12,5 g, 0,107 M) in Tetrahydrofuran (80 ml) zugetropft, wobei die Temperatur unter -70° gehalten wurde, und die Mischung über Nacht auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Dann wurde die Mischung in einem Eisbad abgekühlt und durch langsame Zugabe von Salzsäure (1M, ~500 ml) auf pH < 1 angesäuert. Nach 15 Minuten Rühren wurde Diethylether (1 L) zugegeben, wonach die Phasen getrennt wurden. Die organische Schicht wurde mit Salzsäure (1M, 200 ml) gewaschen, wonach die vereinigten wässrigen Schichten mit konzentrierter Ammoniaklösung basisch gestellt und dann mit Diethylether (600 ml) extrahiert wurden. Das Extrakt wurde mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft. Nach Lösen des Rückstands in Dichlormethan wurde das gewünschte Produkt durch Zugabe von Isohexan ausgefällt (17,4 g).

MS (negatives ES): 244 (M-H<sup>-</sup>) für C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>NOS

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,27 (d, 2H); 2,40 (t, 4H); 2,65 (t, 1H); 3,27 (t, 2H); 3,82 (br s, 2H); 6,17 (d, 2H).

## 4-(4-Amino-2,6-difluorphenyl)-5,6-dihydro-2H-thiopyran

**[0242]** 4-(4-Amino-2,6-difluorphenyl)tetrahydrothiopyran-4-ol (16,7 g, 68 mM) wurde in einem Gemisch aus konzentrierter Salzsäure (200 ml), Wasser (50 ml) und Essigsäure (200 ml) suspendiert und mit BHT (50 mg) versetzt, wonach das Ganze unter Stickstoff 18 Stunden bei 80° gerührt wurde. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung durch vorsichtige Zugabe von konzentriertem Ammoniak und Eiswasser basisch gestellt. Dann wurde die Mischung mit Diethylether (2 × 300 ml) extrahiert, wonach die Extrakte mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen und getrocknet wurden (Magnesiumsulfat). Durch Eindampfen wurde das gewünschte Produkt in Form eines cremefarbenen Feststoffs (15,2 g) erhalten.

MS (ESP): 244 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>NS

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,48 (m, 2H); 2,82 (t, 2H); 3,30 (m, 2H); 3,80 (br s, 2H); 5,87 (s, 1H); 6,17 (d, 2H).

## 4-(4-Benzyloxycarbonylamino-2,6-difluorphenyl)-5,6-dihydro-2H-thiopyran

**[0243]** 4-(4-Amino-2,6-difluorphenyl)-5,6-dihydro-2H-thiopyran (15,0 g, 66 mM) wurde in trockenem Dichlormethan (250 ml) gelöst und mit Pyridin (9,45 g, 113 mM) versetzt, wonach das Ganze unter Stickstoff bei -20° gerührt wurde. Nach Zutropfen von Chlorameisensäurebenzylester (17,1 g, 100 mM) in trockenem Dichlormethan (25 ml) wurde die Mischung über einen Zeitraum von 18 Stunden auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Dann wurde die Mischung mit Salzsäure (1M, 2 × 200 ml) und dann mit Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat). Durch Eindampfen auf ein kleines Volumen und Verdünnen mit Isohexan wurde das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffs (22,5 g) erhalten.

MS (ESP): 362 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,38 (m, 2H); 2,78 (t, 2H); 3,24 (m, 2H); 5,15 (s, 2H); 5,89 (s, 1H); 7,17 (d, 2H); 7,38 (m, 5H); 10,18 (s, 1H).

## (5R)-3-(3,5-Difluor-4-(2,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on

**[0244]** 4-(4-Benzyloxycarbonylamino-2,6-difluorphenyl)-5,6-dihydro-2H-thiopyran (22 g, 61 mM) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (235 ml) gelöst, unter Stickstoff gerührt und auf -78° abgekühlt. Dann wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten langsam n-Butyllithium (1,6M in Hexangemisch, 38,2 ml, 0,61 mM) zulaufen gelassen, wobei die Temperatur unter -65° gehalten wurde. Nach 10 Minuten Rühren bei der gleichen Temperatur wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten (R)-Glycidylbutyrat (8,8 g, 61 mM) in Tetrahydrofuran (15 ml) zutropft, wobei die Temperatur unter -60° gehalten wurde. Dann wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur kommen gelassen und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von Methanol (25 ml) und 10 Minuten Rühren wurde wäßriges Natriumhydrogencarbonat (5%ig, 200 ml) zugegeben und mit Essigsäureethylester (400 ml) extrahiert. Nach Waschen mit Natriumhydrogencarbonat (5%ig, 100 ml) und dann mit Kochsalzlösung (100 ml) und Trocknen (Magnesiumsulfat) wurde die Lösung eingedampft, wonach der Rückstand in Dichlormethan gelöst und das Produkt in Isohexan ausgefällt wurde. Durch Umkristallisieren aus Isopropanol wurde das gewünschte Produkt (16,2 g) erhalten.

MS (ESP): 328 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,39 (m, 2H); 2,80 (t, 2H); 3,27 (m, 2H); 3,53 (m, 1H); 3,66 (m, 1H); 3,81 (dd, 1H); 4,07 (t, 1H); 4,69 (m, 1H); 5,21 (t, 1H); 5,93 (s, 1H); 7,33 (d, 2H).

## (5R)-3-(3,5-Difluor-4-(2,6-dihydro-1,1-dioxo-2H-thiopyran-4-yl)phenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on

**[0245]** (5R)-3-(3,5-Difluor-4-(2,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (6,54 g, 20 mM) wurde in Dichlormethan (250 ml) gelöst und bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zutropfen einer Lösung von 3-Chlorperoxybenzoesäure (80%ig, 10 g, 46 mM) in Dichlormethan (90 ml) wurde noch 1 Stunde gerührt. Dann wurde ein Überschuß von wäßrigem Natriummetabisulfid zugegeben und noch 10 Minuten gerührt. Nach Zugabe eines Überschusses von Dichlormethan (~1,5 L) zum Lösen aller organischen Substanzen wurde die organische Phase abgetrennt. Nach Waschen mit wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (200 ml) und Trocknen (Magnesiumsulfat) wurde das Filtrat auf ein kleines Volumen eingedampft und das gewünschte Produkt abfiltriert (6,5 g).

MS (ESP): 360 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,82 (m, 2H); 3,34 (m überlappt durch H<sub>2</sub>O, 2H); 3,52 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 3,83 (dd, 1H); 3,91 (m, 2H); 4,08 (t, 1H); 4,82 (m, 1H); 5,22 (t, 1H); 5,83 (t, 1H); 7,38 (d, 2H).

(5R)-3-(3,5-Difluor-4-(2,6-dihydro-1,1-dioxo-2H-thiopyran-4-yl)phenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on

**[0246]** (5R)-3-(3,5-Difluor-4-(2,6-dihydro-1,1-dioxo-2H-thiopyran-4-yl)phenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (6,1 g, 17 mM) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (400 ml) gelöst und unter Stickstoff in einem Eisbad gerührt. Nach Zugabe von Triethylamin (2,4 g, 23,7 mM) wurde Methansulfonylchlorid (2,33 g, 20,3 mM) zugegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei 0° wurde die Mischung mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat (400 ml) verdünnt, wonach Tetrahydrofuran aus der Mischung abgedampft wurde. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan (2 × 500 ml) extrahiert, wonach das Extrakt getrocknet wurde (Magnesiumsulfat). Das Filtrat wurde auf ein kleines Volumen eingedampft und zur Ausfällung des gewünschten Produkts mit Isohexan verdünnt und filtriert (8,0 g).

MS (ESP): 438 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,82 (m, 2H); 3,25 (s, 3H); 3,33 (m überlappt durch H<sub>2</sub>O, ~2H); 3,84 (dd, 1H); 3,93 (m, 2H); 4,19 (t, 1H); 4,48 (m, 2H); 5,03 (m, 1H); 5,85 (s, 1H); 7,38 (d, 2H).

Beispiel 45: (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0247]** (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-azidomethyloxazolidin-2-on (4,55 g, 11,2 mM) und Norbornadien (5,15 g, 56 mM) wurden in Dioxan (50 ml) gelöst und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen der Reaktionsmischung wurde das Produkt mittels MPLC an Kieselgel unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel isoliert. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt in Form einer gummiartigen Substanz ergab, die beim Triturieren mit Diethylether kristallisierte (2,9 g).

MS (ESP): 434 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,43 (s, 2H); 2,63 (t, 2H); 3,04 (d, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,89 (dd, 1H); 4,24 (t, 1H); 4,84 (d, 2H); 5,14 (m, 1H); 5,98 (s, 1H); 7,32 (m, 8H); 7,75 (s, 1H); 8,15 (s, 1H).

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

(5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on

**[0249]** (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (4,97 g, 12 mM); WO 97-30995) wurde in Analogie zu dem verwandten Zwischenprodukt gemäß Beispiel 1 umgesetzt, was ohne Chromatographie nach Triturieren mit Diethylether das gewünschte Produkt (5,78 g) ergab.

MS (ESP): 461 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,43 (s, 2H); 2,62 (t, 2H); 3,03 (d, 2H); 3,25 (s, 3H); 3,58 (s, 2H); 3,84 (dd, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,47 (m, 2H); 5,02 (m, 1H); 5,98 (s, 1H); 7,32 (m, 8H).

(5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-azidomethyloxazolidin-2-on

**[0250]** (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on (5,61 g, 12,2 mM) wurde in Analogie zu dem verwandten Zwischenprodukt gemäß Beispiel 1 umgesetzt, jedoch unter Verwendung von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel, was das gewünschte Produkt (4,66 g) ergab.

MS (ESP): 408 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,45 (s, 2H); 2,62 (t, 2H); 3,05 (d, 2H); 3,56 (s, 2H); 3,71 (m, 3H); 4,15 (t, 1H); 4,88 (m, 1H); 5,95 (s, 1H); 7,31 (m, 8H).

Beispiel 46: (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on

**[0251]** (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (2,75 g, 6,35 mM) und N,N-Diisopropylethylamin (165 mg, 1,27 mM) in Dichlormethan (30 ml) wurden unter Stickstoff bei 0-4° tropfenweise mit Chlorameisensäure-1-chlorethylester (1,09 g, 7,62 mM) versetzt. Die Lösung wurde 30 Minuten gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde mittels MPLC an Kieselgel gereinigt, wobei mit einem Gradienten von 0-20% Acetonitril in Essigsäureethylester eluiert wurde, was das Carbamatzwischenprodukt in Form eines kristallinen Feststoffs ergab. Dieser wurde in Methanol (50 ml) 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Durch Abdampfen des Lösungsmittels und Triturieren mit Essigsäureethylester

wurde das gewünschte Produkt in Form seines Hydrochloridsalzes (1,94 g) erhalten.

MS (ESP): 344 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,63 (s, 2H); 3,24 (2d, 2H); 3,72 (d, 2H); 3,92 (m, 1H); 4,23 (t, 1H); 4,83 (d, 2H); 5,15 (m, 1H); 6,03 (s, 1H); 7,29 (dd, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,76 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 9,24 (s, 2H); +1H für HCl-Salz.

Beispiel 47: (5R)-3-(4-(1-Formyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0252]** (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (450 mg, 1,19 mM) und Triethylamin (156 mg, 1,56 mM) wurden in Ameisensäureethylester (20 ml) 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester (30 ml) verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Durch Trocknen (Natriumsulfat) und Eindampfen wurde eine gummiartige Substanz erhalten, die beim Triturieren mit Diethylether kristallisierte, was das gewünschte Produkt (358 g) ergab.

MS (ESP): 372 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,38 (br, 2H); 3,59 (m, 2H); 3,91 (dd, 1H); 4,06 (dd, 2H); 4,22 (t, 1H); 4,83 (d, 2H); 5,13 (m, 1H); 6,00 (2 × s, 1H); 7,23 (dd, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,75 (s, 1H); 8,14 (2 × s, 1H); 8,17 (s, 1H).

Beispiel 48: (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0253]** (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-azidomethyloxazolidin-2-on (850 mg, 2 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 45 zu dem gewünschten Produkt (550 mg) umgesetzt.

MS (ESP): 452 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,29 (s, 2H); 2,61 (t, 2H); 3,05 (s, 2H); 3,59 (s, 2H); 3,88 (dd, 1H); 4,21 (t, 1H); 4,80 (d, 2H); 5,15 (m, 1H); 5,78 (s, 1H); 7,29 (m, 7H); 7,75 (s, 1H); 8,15 (s, 1H).

**[0254]** Die Zwischenprodukte für diese Verbindung wurden folgendermaßen hergestellt:

(5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on

**[0255]** (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (WO 99-64417; 8,4 g, 21 mM) wurde in Analogie zu dem verwandten Zwischenprodukt gemäß Beispiel 1 umgesetzt, was ohne Chromatographie nach Triturieren mit Diethylether das gewünschte Produkt (9,38 g) ergab.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 2H); 2,62 (t, 2H); 3,05 (d, 2H); 3,24 (s, 3H); 3,58 (s, 2H); 3,82 (dd, 1H); 4,17 (t, 1H); 4,46 (m, 2H); 5,02 (br s, 1H); 5,78 (s, 1H); 7,30 (m, 7H)

(5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-azidomethyloxazolidin-2-on

**[0256]** (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on (4,06 g, 8,5 mM) wurde in Analogie zu dem verwandten Zwischenprodukt gemäß Beispiel 1 umgesetzt, jedoch unter Verwendung von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand mittels MPLC an Kieselgel unter Verwendung von 50% Isohexan in Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt, was das gewünschte Produkt in Form einer gummiartigen Substanz ergab, die beim Triturieren mit Essigsäureethylester und Isohexan kristallisierte (2,84 g).

MS (ESP): 408 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 2H); 2,62 (t, 2H); 3,05 (d, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,75 (m, 3H); 4,12 (t, 1H); 4,90 (m, 1H); 5,88 (s, 1H); 7,30 (m, 7H).

Beispiel 49: (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on

**[0257]** (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (1,13 g, 2,5 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 46 umgesetzt, was das gewünschte Produkt in Form seines Hydrochloridsalzes (665 mg) ergab.

MS (ESP): 362 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,55 (überlappendes DMSO, ~2H); 3,29 (überlappendes H<sub>2</sub>O, ~2H); 3,79 (d, 2H); 3,90 (dd, 1H); 4,23 (t, 1H); 4,82 (d, 2H); 5,19 (m, 1H); 5,90 (s, 1H); 7,31 (d, 2H); 7,76 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 9,25 (s, 2H);

+1H für HCl-Salz.

Beispiel 50: (5R)-3-(4-(1-Formyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0258]** (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (450 mg, 1,13 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 47 zu dem gewünschten Produkt (387 mg) umgesetzt.

MS (ESP): 390 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,33 (2 × s, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,90 (dd, 1H); 4,05 (2 × d, 2H); 4,23 (t, 1H); 4,82 (d, 2H); 5,18 (m, 1H); 5,90 (2 × s, 1H); 7,28 (d, 2H); 7,75 (s, 1H); 8,13 (2 × s, 1H); 8,16 (2 × s, 1H).

Beispiel 51: (5R)-3-(4-(1-(2-Acetoxyacetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0259]** Eine Lösung von (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (650 mg, 1,64 mM) in Aceton (20 ml) und Wasser (10 ml) wurde mit Natriumhydrogencarbonat (1,38 g, 16,4 mM) behandelt, wonach die Mischung auf 0-4° abgekühlt wurde. Nach Zutropfen von Acetoxyacetylchlorid (448 mg, 3,28 mM) wurde die Reaktionsmischung 20 Minuten bei 0-4° gerührt und danach auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Nach Verdünnen mit Wasser wurde die Mischung gut mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (Natriumsulfat) und vom Lösungsmittel befreit, wonach der Rückstand mit Diethylether trituriert wurde, was das gewünschte Produkt (702 mg) ergab.

MS (ESP): 462 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,09 (s, 3H); 2,36 (2 × s, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,89 (dd, 1H); 4,09 (br, 2H); 4,23 (t, 1H); 4,83 (m, 4H); 5,18 (m, 1H); 5,89 (s, 1H); 7,29 (d, 2H); 7,78 (s, 1H); 8,20 (s, 1H).

Beispiel 52: ((5R)-3-(4-(1-(2-Hydroxyacetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0260]** (5R)-3-(4-(1-(2-Acetoxyacetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (430 mg, 0,93 mM) wurde bei Umgebungstemperatur 18 Stunden mit gesättigtem methanolischem Ammoniak (10 ml) gerührt. Die anfängliche Suspension ergab eine Lösung, aus der das Produkt auskristallisierte. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether verdünnt, wonach das Produkt abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wurde (337 mg).

MS (ESP): 420 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,32 (2 × s, 2H); 3,54 (br, 1H); 3,68 (br, 1H); 3,99 (dd, 1H); 4,10 (m, 4H); 4,24 (t, 1H); 4,58 (m, 1H); 4,82 (d, 2H); 5,18 (m, 1H); 5,88 (br, 1H); 7,28 (d, 2H); 7,77 (s, 1H); 8,17 (s, 1H).

Beispiel 53:

(5R)-3-(4-(1-((4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0261]** Eine Lösung von (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (650 mg, 1,64 mM) in trockenem Dichlormethan (20 ml) wurde bei 0-4° mit Pyridin (648 mg, 8,2 mM) behandelt, wonach (4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonylchlorid (430 mg, 2,64 mM) zutropft wurde. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur kommen gelassen und 1 Stunde gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und zu einer gummiartigen Substanz eingedampft, die beim Triturieren mit Diethylether leicht kristallisierte, was die Titelverbindung (788 mg) ergab.

MS (ESP): 490 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,32 (d, 6H); 2,34 (2 × s, 2H); 3,87 (dd, 1H); 4,09 (t, 1H); 4,20 (t, 2H); 3,00-4,30 (m, 4H); 4,80 (d, 2H); 4,90 (m, 1H); 5,15 (m, 1H); 5,89 (s, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,75 (s, 1H); 8,17 (s, 1H).

Beispiel 54:

(5R)-3-(4-(1-((2S)-2,3-Dihydroxypropionyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0262]** Eine gerührte Lösung von (5R)-3-(4-(1-((4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-

1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (700 mg, 1,43 mM) in Tetrahydrofuran (25 ml) wurde mit wässriger Salzsäure (1M, 15 ml) versetzt, wonach die Mischung 2 Tage bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mit Wasser (10 ml) behandelt. Nach Zugabe von wässrigem Natriumacetat (10%ig, 10 ml) wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Ethanol und Diethylether gewaschen, was die Titelverbindung (514 mg) ergab.

MS (ESP): 450 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,33 (m, 2H); 3,51 (m, 3H); 3,71 (br, 2H); 3,90 (dd, 1H); 4,00-4,40 (komplex, 3H); 4,67 (m, 1H); 4,82 (d, 2H); 4,92 (m, 1H); 5,15 (m, 1H); 5,87 (s, 1H); 7,27 (d, 2H); 7,76 (s, 1H); 8,17 (s, 1H).

Beispiel 55: (5R)-3-(4-(1-(2-Acetoxyacetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0263]** (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (803 mg, 2,11 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 51 zu dem gewünschten Produkt (767 mg) umgesetzt.

MS (ESP): 444 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,00 (s, 3H); 2,41 (s, 2H); 3,59 (m, 2H); 3,90 (dd, 1H); 4,09 (s, 2H); 4,25 (t, 1H); 4,83 (m, 4H); 5,15 (m, 1H); 5,98 (s, 1H); 7,25 (dd, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,76 (s, 1H); 8,17 (s, 1H).

Beispiel 56: (5R)-3-(4-(1-(2-Hydroxyacetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0264]** (5R)-3-(4-(1-(2-Acetoxyacetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (443 mg, 1 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 51 zu dem gewünschten Produkt (370 mg) umgesetzt.

MS (ESP): 402 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,45 (s, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,89 (dd, 1H); 4,12 (m, 4H); 4,25 (t, 1H); 4,55 (m, 1H); 4,82 (d, 2H); 5,15 (m, 1H); 6,00 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,75 (s, 1H); 8,16 (s, 1H).

Beispiel 57:

(5R)-3-(4-(1-((4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0265]** (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (651 mg, 1,71 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 53 zu dem gewünschten Produkt (697 mg) umgesetzt.

MS (ESP): 472 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,31 (m, 6H); 2,40 (s, 2H); 3,60-4,30 (komplex, 8H); 4,83 (d, 2H); 4,90 (m, 1H); 5,15 (m, 1H); 6,00 (s, 1H); 7,15 (dd, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,73 (s, 1H); 8,15 (s, 1H).

Beispiel 58: (5R)-3-(4-(1-((2S)-2,3-Dihydroxypropionyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0266]**

(5R)-3-(4-(1-((4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (600 mg, 1,27 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 54 zu dem gewünschten Produkt (443 mg) umgesetzt.

MS (ESP): 432 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,40 (br, 2H); 3,35-3,85 (komplex, 4H); 3,90 (dd, 1H); 4,10 (s, 1H); 4,25 (t, 2H); 4,35 (m, 1H); 4,65 (m, 1H); 4,82 (d, 2H); 4,93 (m, 1H); 5,13 (m, 1H); 6,00 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,73 (s, 1H); 8,15 (s, 1H).

Beispiel 59: (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0267]** (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyl)oxazolidin-2-on (2,39 g, 5,0 mM) wurde in N,N-Dimethylformamid (25 ml) gelöst, mit 1,2,3-Triazol (690 mg, 10 mM) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (1,38 g, 10 mM) behandelt und dann 3 Stunden bei 80° gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und zu einer gummiartigen

Substanz eingedampft, die mittels MPLC an Kieselgel unter Verwendung eines Gradienten von 10 bis 100% Essigsäureethylester in Isohexan als Elutionsmittel gereinigt wurde. Durch Kombination entsprechender Fraktionen wurden zwei Produkte in Form von gummiartigen Substanzen erhalten, die beim Triturieren mit Diethylether kristallisierten. Das weniger polare Produkt wurde als das gewünschte Produkt (1,45 g) identifiziert.

MS (ESP): 452 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 2H); 2,62 (t, 2H); 3,05 (d, 2H); 3,59 (s, 2H); 3,89 (dd, 1H); 4,21 (t, 1H); 4,83 (m, 2H); 5,21 (m, 1H); 5,78 (s, 1H); 7,27 (m, 7H); 7,82 (s, 2H).

**[0268]** Das polarere Produkt (760 mg) wurde als das 1-substituierte Triazolisomer von Beispiel 48 identifiziert.

Beispiel 60: (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0269]** (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on (956 mg, 2,0 mM) wurde in N,N-Dimethylformamid (12 ml) gelöst, mit 1,2,4-Triazol (173 mg, 2,5 mM) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (690 mg, 5,0 mM) behandelt und 18 Stunden bei 80° gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung in Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und zu einer gummiartigen Substanz eingedampft, die mittels MPLC an Kieselgel unter Verwendung eines Gradienten von 0 bis 20% Acetonitril in Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt wurde. Durch Eindampfen entsprechender Fraktionen wurde nach Triturieren mit Diethylether die Titelverbindung (719 mg) erhalten.

MS (ESP): 452 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 2H); 2,61 (s, 2H); 3,05 (d, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,80 (dd, 1H); 4,20 (t, 1H); 4,60 (m, 2H); 5,09 (m, 1H); 5,80 (s, 1H); 7,30 (m, 7H); 6,99 (s, 1H); 8,56 (s, 1H).

Beispiel 61: (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0270]** (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (631 mg, 1,4 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 46 zu dem gewünschten Produkt in Form seines Hydrochloridsalzes (401 mg) umgesetzt.

MS (ESP): 362 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,55 (überlappendes DMSO, ~2H); 3,25 (überlappendes H<sub>2</sub>O, ~2H); 3,73 (s, 2H); 3,9 (dd, 1H); 4,17 (t, 1H); 4,60 (t, 2H); 5,10 (m, 1H); 5,87 (s, 1H); 7,27 (d, 2H); 7,98 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 9,23 (s, 2H); +1H für HCl-Salz.

Beispiel 62:

(5R)-3-(4-(1-((4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0271]** (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (399 mg, 1,0 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 53 umgesetzt, wobei jedoch eine Reinigung mittels MPLC an Kieselgel unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel erforderlich war, was das gewünschte Produkt (228 mg) ergab.

MS (ESP): 490 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,32 (d, 6H); 2,35 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 3,90 (dd, 1H); 3,95-4,30 (komplex, 5H); 4,60 (m, 2H); 4,88 (m, 1H); 5,10 (m, 1H); 5,85 (s, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,98 (s, 1H); 8,55 (s, 1H).

Beispiel 63:

(5R)-3-(4-(1-((2S)-2,3-Dihydroxypropionyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0272]**

(5R)-3-(4-(1-((4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (269 mg, 0,55 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 54 zu dem gewünschten Produkt (130 mg) umgesetzt.

MS (ESP): 450 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,35 (m, 2H); 3,52 (m, 2H); 3,72 (br, 2H); 3,92 (dd, 1H); 4,00-4,45 (komplex, 4H); 4,65 (m, 3H); 4,98 (m, 1H); 5,15 (m, 1H); 5,90 (s, 1H); 7,30 (d, 2H); 8,00 (s, 1H); 8,55 (s, 1H).

## Beispiel 64:

(5R)-3-(4-(1-((2R)-2-Hydroxy-3-methylthiopropionyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0273]** (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (400 mg, 1,05 mM), (2R)-2-Hydroxy-3-methylthiopropionsäure (143 mg, 1,05 mM; WO 92-00276), 1-Hydroxybenzotriazol (184 mg, 1,37 mM) und N,N-Diisopropylethylamin (177 mg, 1,37 mM) wurden in Dichlormethan (10 ml) gelöst und portionsweise mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (263 mg, 1,37 mM) versetzt, wonach die Mischung über Nacht gerührt wurde. Das nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 2% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines klaren Öls ergab, das leicht kristallisierte (480 mg).

MS (ESP): 462 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,10 (s, 3H); 2,43 (m, 2H); 2,61 (m, 1H); 2,78 (m, 1H); 3,65 (m, 2H); 3,90 (m, 1H); 4,17 (m, 2H); 4,24 (t, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,84 (d, 2H); 5,15 (m, 1H); 5,44 (dd, 1H); 6,03 (s, 1H); 7,20-7,45 (m, 3H); 7,77 (s, 1H); 8,17 (s, 1H).

## Beispiel 65:

(5R)-3-(4-(1-((2R)-2-Hydroxy-3-methansulfonylpropionyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0274]**

(5R)-3-(4-(1-((2R)-2-Hydroxy-3-methylthiopropionyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (430 mg, 0,93 mM) wurde in Dichlormethan (15 ml) bei 0° gerührt und portionsweise mit 3-Chlorperoxybenzoesäure (70%ig, 456 mg, 1,87 mM) versetzt. Die Lösung wurde 1 Stunden bei 0° gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (50 ml) wurde die Lösung mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 4% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (349 mg) ergab.

MS (ESP): 494 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,18-4,23 (m, 8H); 3,03 (s, 3H); 3,92 (m, 1H); 4,23 (t, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,83 (d, 2H); 5,14 (m, 1H); 6,02 (dd, 1H); 6,04 (s, 1H); 7,20-7,46 (m, 3H); 7,75 (s, 1H); 8,17 (s, 1H).

Beispiel 66: (5S)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(2-oxo-3H-1,3-oxazol-3-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0275]** (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (2,92 g, 7,3 mM; WO 97-30995) wurde in Tetrahydrofuran (60 ml) gerührt und mit 3H-Oxazol-2-on (0,69 g, 8,12 mM) und Tributylphosphin (1,77 g, 8,75 mM) versetzt. Die Mischung wurde bei 0° unter Stickstoff gerührt und portionsweise mit 1,1'-Azodicarbonyldipiperidin (2,06 g, 8,18 mM) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Umgebungstemperatur kommen gelassen und über Nacht gerührt. Dann wurde der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Öl wurde in Dichlormethan (30 ml) gelöst und 30 Minuten bei 0° gerührt, wonach weiterer Niederschlag abgetrennt wurde. Das Filtrat wurde mittels MPLC an Kieselgel unter Verwendung eines Gradienten von 60 bis 80% Essigsäureethylester in Isohexan als Elutionsmittel gereinigt, was ein Gemisch aus Edukt und Produkt ergab, das unter Verwendung von 3% MeOH in Dichlormethan als Elutionsmittel erneut chromatographiert wurde, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (30 mg) ergab.

MS (ESP): 468 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,28 (m, 2H); 2,62 (t, 2H); 3,04 (m, 2H); 3,57 (s, 2H); 3,78-3,95 (m, 3H); 4,17 (t, 1H); 4,96 (m, 1H); 5,78 (s, 1H); 7,07 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,21-7,35 (m, 7H).

Beispiel 67: (5S)-3-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(2-oxo-1H-pyridin-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0276]** Eine gerührte Suspension von Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Öl), 48 mg, 1,2 mM) in N,N-Dimethylformamid (5 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur mit 2-Hydroxypyridin (108 mg, 1,14 mM) versetzt. Der Ansatz wurde 30 Minuten gerührt und dann in einer Portion mit (5R)-3-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-methansulfonyloxymethyloxazolidin-2-on (400 mg, 1,08 mM; WO 97-09328) versetzt. Die Mischung wurde gerührt und 5 Stunden auf 60° erhitzt und dann in Wasser (20 ml) gequencht und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Extrakt wurde zweimal mit Wasser und einmal mit ge-

sättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und zu einem orangen Öl eingedampft, das mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 2,5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt wurde, was die Titelverbindung (115 mg) in Form eines farblosen Feststoffs ergab.

MS (ESP): 371 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,50 (m, 2H); 3,90 (m, 3H); 4,15 (t, 1H); 4,22 (dd, 1H); 4,31 (m, 2H); 4,46 (dd, 1H); 5,17 (m, 1H); 6,06 (m, 1H); 6,25 (t, 1H); 6,60 (d, 1H); 7,14 (dd, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,30-7,45 (m, 3H).

Beispiel 68: (5R)-3-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(2-oxo-2H-pyridaz-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0277]** (5R)-3-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (300 mg, 1,02 ml), 2H-Pyridazin-3-on (118 mg, 1,22 mM) und Triphenylphosphin (340 mg, 1,30 mM) in Tetrahydrofuran (8 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Diisopropylazodicarboxylat (248 mg, 1,2 mM) versetzt. Der Ansatz wurde 30 Minuten gerührt und dann vom Lösungsmittel befreit, wonach der Rückstand mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Gradienten von 0 bis 10% Methanol in Essigsäureethylester gereinigt wurde, was die Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs (219 mg) ergab.

MS (ESP): 372 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,50 (m, 2H); 3,90 (t, 2H); 3,96 (d, 1H); 4,12 (t, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,50 (dd, 1H); 4,58 (dd, 1H); 5,14 (m, 1H); 6,05 (m, 1H); 6,96 (dd, 1H); 7,17-7,28 (m, 3H); 7,38 (dd, 1H); 7,81 (m, 1H).

Beispiel 69: (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(tetrazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on und (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(tetrazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0278]** Eine Mischung aus (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (5,0 g, 13,1 mM; WO 97-30995), 1H-Tetrazol (0,91 g, 13,0 mM) und Triphenylphosphin (3,43 g, 13,1 mM) in Tetrahydrofuran (150 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre nach Vorkühlung in Eis/Wasser mit Diethylazodicarboxylat (2,28 g, 13,1 mM) versetzt. Dann wurde der Ansatz auf Raumtemperatur kommen gelassen und 18 Stunden gerührt. Das nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende braune Öl wurde in Dichlormethan (80 ml) gelöst, in Eis/Wasser abgekühlt und dann filtriert. Die filtrierte Lösung wurde mittels MPLC an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindungen ergab; das 2-Tetrazol-Isomer ist weniger polar und eluiert zuerst. Jede wurde dann einzeln durch Chromatographie an starkem Kationenaustauscherharz (10 g Bond Elut<sup>®</sup>) unter Flution mit einem Gradienten von 0 bis 5% Methanol in Dichlormethan, gefolgt von 3% 880 Ammoniak in einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol im Verhältnis 9:1 als Elutionsmittel gereinigt, was das 2-Tetrazol-Isomer (2,61 g) und das 1-Tetrazol-Isomer (0,44 g) in Form von farblosen Feststoffen ergab.

2-Tetrazol:

MS (ESP): 435 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,42 (m, 2H); 2,60 (t, 2H); 3,05 (d, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,91 (dd, 1H); 4,30 (t, 1H); 5,11-5,31 (m, 3H); 5,97 (m, 1H); 7,19-7,44 (m, 8H); 9,01 (s, 1H).

1-Tetrazol:

MS (ESP): 435 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,43 (m, 2H); 2,60 (t, 2H); 3,04 (d, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,92 (dd, 1H); 4,25 (t, 1H); 4,93 (d, 2H); 5,17 (m, 1H); 5,97 (m, 1H); 7,19-7,44 (m, 8H); 9,48 (s, 1H).

Beispiel 70: (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(tetrazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0279]** Eine gerührte Lösung von (5R)-3-(4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(tetrazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on (2,56 g, 5,90 mM) und N,N-Diisopropylethylamin (0,230 mg, 1,77 mM) in Dichlormethan (50 ml) wurde unter Stickstoff unter Kühlen in Eis/Wasser tropfenweise mit Chlorameisensäure-1-chlorethylester (1,18 g, 8,3 mM) versetzt. Der Ansatz wurde 30 Minuten bei Eistemperatur gerührt, wonach die braune Lösung mittels MPLC an Kieselgel unter Verwendung von 75% Essigsäureethylester in Isohexan eluiert wurde. Das erhaltene Carbamatzwischenprodukt wurde in Methanol (60 ml) gelöst und 30 Minuten auf 60° erhitzt. Durch Eindampfen des Lösungsmittels und Triturieren mit Diethylether wurde die Titelverbindung (1,76 g) in Form ihres Hydrochloridsalzes erhalten.

MS (ESP): 345 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,65 (s, 2H); 3,28 (t, 2H); 3,72 (d, 2H); 3,92 (dd, 1H); 4,30 (t, 1H); 5,11-5,32 (m, 3H); 6,03 (m, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,38-7,50 (m, 2H); 9,05 (s, 1H); 9,30 (br s, 2H).

## Beispiel 71:

(5R)-3-(4-(1-((4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(tetrazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0280]** Eine gerührte Suspension von (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(tetrazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (500 mg, 1,31 mM) und Pyridin (0,52 g, 6,57 mM) in Dichlormethan (20 ml) wurde unter Eis/Wasser-Kühlung tropfenweise mit (4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonylchlorid (350 mg, 2,10 mM) versetzt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und 1 Stunde gerührt. Die erhaltene Lösung wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und auf ein kleines Volumen eingedampft. Durch Zugabe von Diethylether wurde die Titelverbindung (600 mg) in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

MS (ESP): 473 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,30-1,38 (m, 6H); 2,43 (teilweise verdeckt durch DMSO, 2H); 3,61-3,80 (m, 2H); 3,94 (dd, 1H); 4,06-4,33 (m, 5H); 4,90 (m, 1H); 5,10-5,31 (m, 3H); 6,01 (m, 1H); 7,24 (m, 1H); 7,35-7,48 (m, 2H); 9,04 (s, 1H).

Beispiel 72: (5R)-3-(4-(1-(2-Acetoxyacetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(tetrazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0281]** Eine gerührte Lösung von (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(tetrazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (500 mg, 1,31 mM) und Natriumhydrogencarbonat (1,10 g, 13,1 mM) in einem Gemisch aus Wasser (10 ml) und Aceton (20 ml) wurde unter Eis/Wasser-Kühlung tropfenweise mit Acetoxyacetylchlorid (0,356 mg, 2,63 mM) versetzt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und 16 Stunden gerührt und dann mit Wasser (80 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 80 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und zu einem gelben Öl eingedampft. Durch Triturieren mit Diethylether wurde die Titelverbindung in Form eines gelben Feststoffs (390 mg) erhalten.

MS (ESP): 445 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,10 (s, 3H); 2,42 (teilweise verdeckt durch DMSO, 2H); 3,51-3,68 (m, 2H); 3,94 (dd, 1H); 4,09 (m, 2H); 4,19 (t, 1H); 4,82 (m, 2H); 5,10-5,30 (m, 3H); 6,00 (m, 1H); 7,24 (m, 1H); 7,35-7,49 (m, 2H); 9,02 (s, 1H).

## Beispiel 73:

(5R)-3-(4-(1-((2S)-2,3-Dihydroxypropionyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(tetrazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0282]**

(5R)-3-(4-(1-((4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(tetrazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on (550 mg, 1,17 mM) in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran (25 ml) und wässriger Salzsäure (1M, 10 ml) wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann durch Eindampfen zu einem Feststoff aufkonzentriert. Der Feststoff wurde filtriert, mit Wasser und dann mit etwas Ethanol gewaschen und dann mit Diethylether trituriert, was die Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs (450 mg) ergab.

MS (ESP): 433 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,41 (teilweise verdeckt durch DMSO, 2H); 3,41-4,42 (m, 11H); 5,11-5,32 (m, 3H); 6,01 (m, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,35-7,48 (m, 2H); 9,04 (s, 1H).

Beispiel 74: (5R)-3-(4-(1-(2-Hydroxyacetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(tetrazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0283]** (5R)-3-(4-(1-(2-Acetoxyacetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(tetrazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on (365 mg, 0,82 mM) wurde mit einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Methanol (40 ml) behandelt, zur vollständigen Auflösung leicht erwärmt und dann 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Abziehen des Lösungsmittels wurde ein oranges Öl erhalten, das mit Diethylether trituriert wurde, was die Titelverbindung in Form eines blaßgelben Feststoffs (211 mg) ergab.

MS (ESP): 403 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,45 (teilweise verdeckt durch DMSO, 2H); 3,50-3,70 (m, 2H); 3,92 (dd, 1H); 4,03-4,19 (m, 4H); 4,30 (t, 1H); 4,55-4,65 (m, 1H); 5,10-5,31 (m, 3H); 5,95-6,04 (m, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,34-7,48 (m, 2H);

9,04 (s, 1H).

Beispiel 75: (5R)-3-(3,5-Difluor-4-(3,6-dihydro-1,1-dioxo-2H-thiopyran-4-yl)phenyl)-5-(tetrazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on und (5R)-3-(3,5-Difluor-4-(3,6-dihydro-1,1-dioxo-2H-thiopyran-4-yl)phenyl)-5-(tetrazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0284]** (5R)-3-(3,5-Difluor-4-(2,6-dihydro-1,1-dioxo-2H-thiopyran-4-yl)phenyl)-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-on (437 mg, 1 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 34 mit 1H-Tetrazol (105 mg, 1,5 mM) behandelt, wobei jedoch die Mischung 2 Stunden auf 75° erhitzt wurde. Das nach der Extraktion mit Essigsäureethylester erhaltene Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an einer 10-g-Mega-Bond-Elut®-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 100% Essigsäureethylester in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen des zuerst eluierenden Produkts wurden vereinigt, was das weniger polare Tetrazol-2-yl-Isomer (206 mg) ergab.

MS (ESP): 412 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,82 (m, 2H); 3,32 (m überlappt durch H<sub>2</sub>O, ~2H); 3,93 (überlappendes m, 3H); 4,28 (t, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,24 (d, 1H); 5,30 (m, 1H); 5,75 (br s, 1H); 7,31 (d, 2H); 9,03 (s, 1H).

**[0285]** Bei dem zweiten eluierenden Produkt handelte es sich um das 1-Isomer (105 mg).

MS (ESP): 412 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,81 (m, 2H); 3,33 (m überlappt durch H<sub>2</sub>O, ~2H); 3,92 (überlappendes m, 3H); 4,26 (t, 1H); 4,93 (d, 2H); 5,18 (m, 1H); 5,74 (s, 1H); 7,31 (d, 2H); 9,48 (s, 1H).

Beispiel 76: (5R)-3-(4-(1-Isopropylsulfonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0286]** (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (380 mg, 1 mM) wurde in Wasser (5 ml) gelöst, welches dann mit Aceton (10 ml) verdünnt und mit festem Natriumhydrogencarbonat (0,84 g, 10 mM) versetzt wurde. Die Mischung wurde gerührt und auf 0°C abgekühlt, wonach Isopropylsulfonylchlorid (285 mg, 2 mM) zugetropft wurde. Nach 5 Stunden Rühren wurde eine gleiche Portion Sulfonylchlorid zugegeben und noch 18 Stunden gerührt. Nach Abdampfen des größten Teils des Acetons wurde der Rückstand mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 20 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat). Das nach dem Eindampfen verbleibende Öl wurde mittels Chromatographie an einer 10-g-Mega-Bond-Elut®-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 5% Methanol und Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt (205 mg) ergab.

MS (ESP): 450 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37 (d, 6H); 2,53 (br, 2H); 3,22 (Heptett, 1H); 3,56 (td, 2H); 3,94 (dd, 1H); 4,03 (m, 2H); 4,16 (t, 1H); 4,78 (d, 2H); 5,06 (m, 1H); 5,92 (m, 1H); 7,07 (dd, 1H); 7,19 (td, 1H); 7,29 (dd, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,78 (d, 1H).

Beispiel 77: (5R)-3-(4-(1-Methylsulfonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0287]** (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (380 mg, 1 mM) wurde in Dichlormethan (15 ml) suspendiert und mit 4-Dimethylaminopyridin (305 mg, 2,5 mM) versetzt, wonach die Mischung 15 Minuten kräftig gerührt wurde. Nach Abkühlen auf 0°C unter Stickstoff wurde Methansulfonylchlorid (229 mg, 2 mM) zugetropft, wonach die Mischung 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Nach Entfernung des ausgefallenen Feststoffs wurde die organische Lösung aufkonzentriert und dann mittels Chromatographie an einer 10-g-Mega-Bond-Elut®-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 5% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt (30 mg) ergab.

MS (ESP): 422 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,52 (br, 2H); 2,92 (s, 3H); 3,34 (t, 2H); 3,84 (m, 2H); 3,89 (dd, 1H); 4,23 (t, 1H); 4,82 (d, 2H); 6,01 (br, 1H); 7,23 (dd, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,14 (d, 1H).

Beispiel 78: (5R)-3-(4-(1-Ethylsulfonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0288]** (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (380 mg, 1 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 77 mit Ethansulfonylchlorid behandelt, was nach Chromatographie das gewünschte Produkt (21 mg) ergab.

MS (ESP): 436 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,39 (t, 3H); 2,55 (br, 2H); 3,02 (q, 2H); 3,53 (t, 2H); 3,94 (dd, 1H); 3,99 (m, 2H); 4,16 (t, 1H); 4,78 (d, 2H); 5,06 (m, 1H); 5,92 (br, 1H); 7,06 (dd, 1H); 7,19 (t, 1H); 7,29 (dd, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,78 (d, 1H).

Beispiel 79: (5R)-3-(4-(1-Trifluormethylsulfonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0289]** (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (380 mg, 1 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 76 mit Trifluormethansulfonylchlorid behandelt. Die Rohsubstanz wurde mittels Chromatographie an einer 5-g-Mega-Bond-Elut<sup>®</sup>-Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit einem Gradienten mit zunehmender Polarität von 0 bis 10% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was das gewünschte Produkt (444 mg) ergab.

MS (ESP): 476 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,55 (br, 2H); 3,71 (t, 2H); 3,88 (dd, 1H); 4,16 (m, 2H); 4,23 (t, 1H); 4,81 (d, 2H); 5,13 (m, 1H); 6,02 (br, 1H); 7,24 (dd, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,14 (d, 1H).

Beispiel 80: (5R)-3-(4-(1-(3-Chlorpropyl)sulfonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0290]** (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (380 mg, 1 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 76 mit 3-Chlorpropylsulfonylchlorid behandelt. Nach der Umsetzung wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser (10 ml) und Diethylether (2 × 10 ml) gewaschen und getrocknet, was das gewünschte Produkt (245 mg) ergab.

MS (ES): 484 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,12 (Quintett, 2H); 2,49 (br, verdeckt durch DMSO, ~2H); 3,21 (t, 2H); 3,42 (t, 2H); 3,73 (t, 2H); 3,89 (überlappendes m, 3H); 4,23 (t, 1H); 4,82 (d, 2H); 5,13 (m, 1H); 6,01 (br, 1H); 7,23 (dd, 1H); 7,35 (t, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,14 (d, 1H).

Beispiel 81:

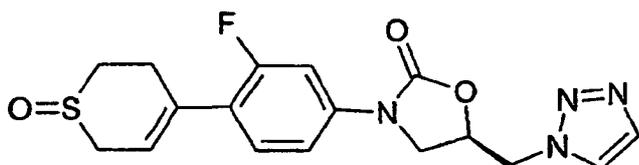
(5R)-3-(4-(1-(2-Methoxyethyl)sulfonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0291]** (5R)-3-(4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on-hydrochlorid (380 mg, 1 mM) wurde in Analogie zu Beispiel 79 mit 2-Methoxyethylsulfonylchlorid behandelt. Durch Chromatographie wurde das gewünschte Produkt (65 mg) erhalten.

MS (ESP): 466 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,55 (br, 2H); 3,25 (t, 2H); 3,37 (s, 3H); 3,50 (t, 2H); 3,77 (t, 2H); 3,92 (m, 1H); 3,97 (m, 2H); 4,16 (t, 1H); 4,78 (d, 2H); 5,06 (m, 1H); 5,91 (br, 1H); 7,06 (dd, 1H); 7,18 (t, 1H); 7,29 (dd, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,78 (d, 1H).

Beispiel 82: (5R)-3-[3-Fluor-4-(1(R,S)-oxo-3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on



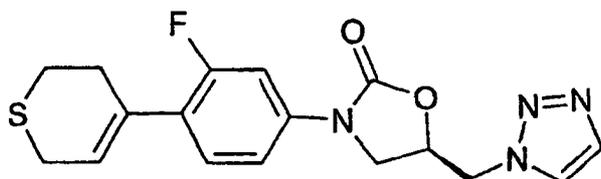
**[0292]** (5R)-3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorphenyl]-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (Beispiel 83; 1,25 g, 3,5 mmol) wurde in einem Gemisch aus Methanol und Essigsäureethylester (1:1, 50 ml) bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zutropfen von Natriumperodat (0,93 g, 4,3 mmol) in Wasser (10 ml) wurde 18 Stunden gerührt. Nach Abfiltrieren von ausgefallenen Salzen wurden die Lösungsmittel unter Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert, wobei mit 25% Aceton in Dichlorme-

than gewaschen und dann mit 5 bis 7% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde, was das Titelprodukt (1,152 g) ergab.

MS (ESP): 377 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,57 (m, 1H); 2,91 (m, 1H); 2,97 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 3,92 (dd, 1H); 4,27 (dd, 1H); 4,86 (m, 2H); 5,17 (m, 1H); 5,84 (m, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,39 (dd, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,79 (d, 1H); 8,20 (d, 1H)

Beispiel 83: (5R)-3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorphenyl]-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on



**[0293]** (5R)-3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorphenyl]-5-azidomethyloxazolidin-2-on (2 g, 5,7 mmol) wurde in Dioxan (10 ml) gelöst. Nach Zugabe von Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien (3,1 ml, 28,7 mmol) wurde die Mischung unter Stickstoff 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum verbleibende Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von 25% Essigsäureethylester in Dichlormethan als Elutionsmittel chromatographiert, was die Titelverbindung (1,51 g) ergab.

MS (ESP): 361 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,56 (m, 2H); 2,83 (dd, 2H); 3,31 (m, 2H); 3,91 (dd, 1H); 4,26 (dd, 1H); 4,86 (m, 2H); 5,17 (m, 1H); 6,06 (m, 1H); 7,25 (dd, 1H); 7,33 (dd, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,78 (d, 1H); 8,19 (d, 1H).

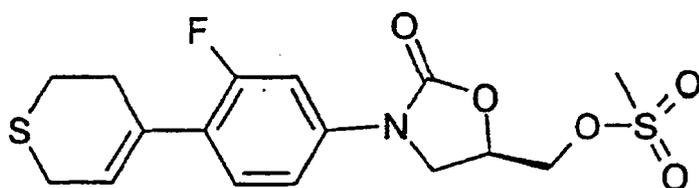
**[0294]** Die obigen Beispiele 82 und 83 wurden aus den nachstehenden Zwischenprodukten hergestellt:

(5R)-3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorphenyl]-5-azidomethyloxazolidin-2-on

**[0295]** Methansulfonsäure-(5R)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorphenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethylester (8 g, 19,7 mmol) und Natriumazid (4 g, 61,5 mmol) wurden in N,N-Dimethylformamid (75 ml) 2 Stunden auf 80°C erhitzt. Dann wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Essigsäureethylester verdünnt, mit Kaliumphosphatpuffer (pH 7) und mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wurde die Titelverbindung in Form eines braunen Öls (~7 g, roh) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,56 (m, 2H); 2,83 (dd, 2H); 3,31 (m, 2H); 3,71 (dd, 1H); 3,80 (dd, 1H); 3,81 (dd, 1H); 4,17 (dd, 1H); 4,92 (m, 1H); 6,06 (m, 1H); 7,34 (m, 2H); 7,50 (m, 1H).

Methansulfonsäure-(5R)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorphenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethylester



**[0296]** (5R)-3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorphenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (14 g, 45,3 mmol) wurde in Dichlormethan (300 ml) gelöst und mit Triethylamin (8,8 ml, 63,3 mmol) versetzt. Es wurde auf -20°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von Methansulfonylchlorid (4,22 ml, 54,4 mmol) in Dichlormethan (50 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und mit Kaliumphosphatpuffer (pH 7) gequenchet. Nach Abziehen des Dichlormethans unter Vakuum wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Titelverbindung (16,9 g) wurde durch Zugabe von Hexan aus Dichlormethan ausgefällt.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,56 (m, 2H); 2,83 (dd, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,32 (m, 2H); 3,85 (dd, 1H); 4,21 (dd, 1H); 4,48 (dd, 1H); 4,53 (dd, 1H); 5,04 (m, 1H); 6,07 (m, 1H); 7,33 (dd, 1H); 7,36 (dd, 1H); 7,50 (dd, 1H).

(5R)-3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorphenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on

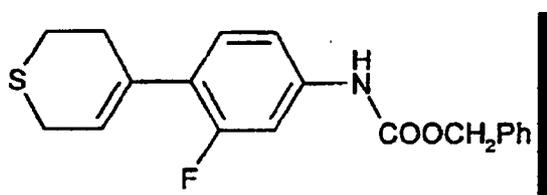
**[0297]** 4-(2-Fluor-4-benzyloxycarbonylamino-phenyl)-3,6-dihydro-2H-thiopyran (15,3 g, 44,6 mM) wurde in

trockenem Tetrahydrofuran (175 ml) gelöst und unter Stickstoff bei  $-70^{\circ}\text{C}$  gerührt. Dann wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten n-Butyllithium (1,6M in Hexangemisch, 30 ml, 175 mM) zulaufen gelassen, wobei die Temperatur unter  $-60^{\circ}$  gehalten wurde, wonach die Mischung noch 10 Minuten bei  $-70^{\circ}\text{C}$  gerührt wurde. Dann wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten eine Lösung von (R)-Glycidylbutyrat (6,42 g, 44,62 mM) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) zugetropft, wobei die Temperatur unter  $-60^{\circ}$  gehalten wurde, wonach die Mischung über einen Zeitraum von 18 Stunden auf Umgebungstemperatur kommen gelassen wurde. Nach Zugabe von Methanol (29 ml) wurde die Mischung nur 10 Minuten gerührt. Nach Zugabe von gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (200 ml) wurde die Mischung mit Essigsäureethylester (400 ml) extrahiert. Das Extrakt wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde auf einer 300-g-Kieselgel-Sintersäule unter Verwendung eines Gradienten von 0 bis 100% Essigsäureethylester in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, auf ein kleines Volumen eingeeengt und mit einem Überschuß an Isohexan verdünnt, wobei das gewünschte Produkt (11,3 g) ausfiel.

MS (ESP): 310 ( $\text{MH}^+$ ) für  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FNO}_3\text{S}$

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,52 (m überlappt durch DMSO, ~2H); 2,78 (t, 2H); 3,27 (m, 2H); 3,52 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,80 (dd, 1H); 4,06 (dd, 1H); 4,65 (m, 1H); 5,19 (t, 1H); 6,01 (s, 1H); 7,28 (m, 2H); 7,47 (dd, 1H).

4-(2-Fluor-4-benzyloxycarbonylamino-phenyl)-3,6-dihydro-2H-thiopyran



**[0298]** 4-(2-Fluor-4-aminophenyl)-3,6-dihydro-2H-thiopyran (9,8 g, 46,8 mM) wurde in trockenem Dichlormethan (196 ml) gelöst und mit Pyridin (6,23 g, 79,1 mM) versetzt, wonach die Mischung unter Stickstoff bei  $-20^{\circ}$  gerührt wurde. Nach Zutropfen einer Lösung von Chlorameisensäurebenzylester (9,54 g, 53,9 mM) in trockenem Dichlormethan (25 ml) wurde die Mischung über einen Zeitraum von 18 Stunden auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Dann wurde die Mischung mit 1M Salzsäure (200 ml) und dann mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und auf ein kleines Volumen eingedampft. Durch Zugabe von Isohexan (300 ml) wurde das gewünschte Produkt (15,5 g) ausgefällt.

MS (negatives ESP): 342 ( $\text{M-H}^-$ ) für  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}_2\text{S}$

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,50 (s, 2H); 2,79 (t, 2H); 3,26 (m, 2H); 5,15 (s, 2H); 5,99 (s, 1H); 7,18 (m, 2H); 7,38 (m, 6H); 10,01 (s, 1H).

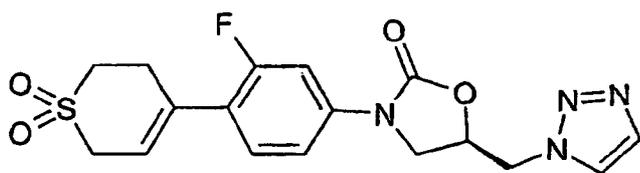
4-(2-Fluor-4-aminophenyl)-3,6-dihydro-2H-thiopyran

**[0299]** 4-Hydroxy-4-(2-fluor-4-aminophenyl)tetrahydrothiopyran (11,35 g, 50 mM) und Butylhydroxytoluol (50 mg) als Antioxidans wurden in einem Gemisch aus konzentrierter Salzsäure (37%ig, 200 ml) und Wasser (50 ml) suspendiert und unter Stickstoff 18 Stunden bei  $80^{\circ}$  gerührt. Nach Zugabe von Eisessig (150 ml) wurde die Reaktion weitere 5 Stunden bei  $80^{\circ}$  fortgeführt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz durch vorsichtige Zugabe von konzentriertem Ammoniak und Eis basisch gestellt.

**[0300]** Dann wurde die Mischung mit Diethylether (400 ml) extrahiert, wonach das Extrakt mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und eingedampft wurde, was das Titelprodukt (10 g) in Form eines dunklen Öls ergab.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,59 (m, 2H); 2,72 (t, 2H); 3,30 (m, 2H); 3,80 (br, 2H); 5,93 (m, 1H); 6,35 (dd, 1H); 6,39 (dd, 1H); 6,97 (t, 1H).

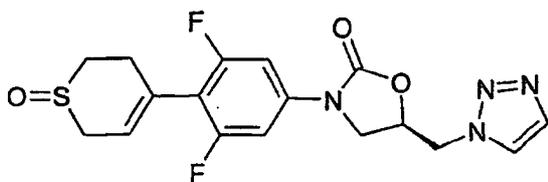
Beispiel 84: (5R)-3-[4-(1,1-Dioxo-3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorphenyl]-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on



**[0301]** (5R)-3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-fluorphenyl]-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (250 mg, 0,7 mmol) wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst. Unter Eiskühlung wurde eine Lösung von Meta-chlorperbenzoesäure (~70%ig, 0,54 g, ~2,2 mmol) in Dichlormethan (5 ml) zugetropft. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und 2 Stunden gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester verdünnt, mit 5%iger wäßriger Natriumthiosulfatlösung, gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen. Dann wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von 3% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel chromatographiert, was das Titelprodukt (197 mg) ergab. MS (ESP): 393 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,97 (m, 2H); 3,36 (m, 2H); 3,93 (m, 3H); 4,27 (dd, 1H); 4,86 (m, 2H); 5,18 (m, 1H); 5,83 (m, 1H); 7,29 (dd, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,47 (dd, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,19 (s, 1H).

Beispiel 85: (5R)-3-[3,5-Difluor-4-(1(R,S)-oxo-3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on



**[0302]** (5R)-3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3,5-difluorphenyl]-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on (Beispiel 86; 0,86 g, 2,3 mmol) wurde in einem Gemisch aus Methanol und Essigsäureethylester (1:1, 20 ml) bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zutropfen von Natriumperodat (0,50 g, 2,4 mmol) in Wasser (10 ml) wurde die Mischung 3 Stunden gerührt. Dann wurden ausgefallene Salze abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockne aufkonzentriert. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel chromatographiert, was das Titelprodukt (0,69 g) ergab. MS (ESP): 395 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,41 (brs, 1H); 2,80 (m, 1H); 2,97 (brs, 1H); 3,15 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,56 (brs, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,25 (dd, 1H); 4,85 (brs, 2H); 5,19 (m, 1H); 5,75 (brs, 1H); 7,33 (d, 2H); 7,79 (brs, 1H); 8,20 (brs, 1H).

Beispiel 86: (5R)-3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3,5-difluorphenyl]-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on

**[0303]** Methansulfonsäure-(5R)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3,5-difluorphenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl-methylester (1,1 g, 5,7 mmol) wurde in trockenem N,N-Dimethylformamid (5 ml) gelöst und mit Natriumazid (0,35 g, 5,43 mmol) versetzt. Es wurde 18 Stunden auf 60°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Essigsäureethylester verdünnt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Abziehen des Lösungsmittels unter Vakuum wurde ein Öl erhalten. Das rohe Azidzwischenprodukt wurde nicht charakterisiert. Es wurde in 1,4-Dioxan (20 ml) aufgenommen, mit Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien (1,0 g, 10,9 mmol) versetzt und 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels unter Vakuum verbleibende Rückstand wurde an Kieselgel mit 5% Methanol in Dichlormethan chromatographiert, was die Titelverbindung (0,62 g) ergab.

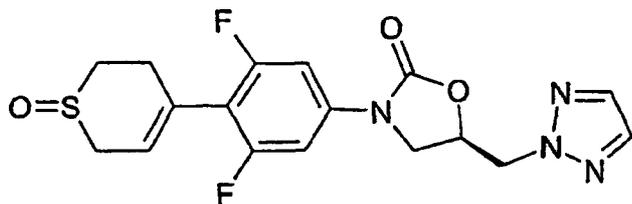
MS (ESP: 379 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,43 (brs, 2H); 2,83 (dd, 2H); 3,31 (brs, 2H); 3,92 (m, 1H); 4,25 (dd, 1H); 4,84 (d, 2H); 5,18 (m, 1H); 5,98 (brs, 1H); 7,28 (d, 2H); 7,79 (brs, 1H); 8,19 (brs, 1H).

**[0304]** Die obigen Beispiele 85 und 86 wurden aus den in Analogie zu den in den Beispielen 82 und 83 ver-

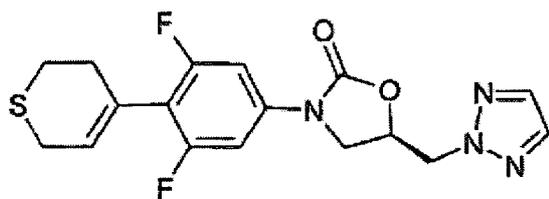
wendeten Zwischenprodukten hergestellten Zwischenprodukten hergestellt.

Beispiel 87: (5R)-3-[3,5-Difluor-4-(1(R,S)-oxo-3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)phenyl]-5-(1,2,3-triazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on



**[0305]** (5R)-3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3,5-difluorphenyl]-5-(1,2,3-triazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on (Beispiel 88; 0,48 g, 1,3 mmol) wurde in einem Gemisch aus Methanol und Essigsäureethylester (1:1, 20 ml) bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zutropfen von Natriumperodat (0,28 g, 1,4 mmol) in Wasser (10 ml) wurde die Mischung 3 Stunden gerührt. Dann wurden ausgefallene Salze abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockne aufkonzentriert. Durch Kristallisieren aus Dichlormethan wurde die Titelverbindung (0,38 g) erhalten. MS (ESP): 395 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,41 (brs, 1H); 2,83 (m, 1H); 2,97 (m, 1H); 3,11 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,67 (brs, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,26 (dd, 1H); 4,88 (m, 2H); 5,24 (m, 1H); 5,76 (brd, 1H); 7,31 (d, 2H); 7,86 (s, 2H).

Beispiel 88: (5R)-3-[4-(3,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3,5-difluorphenyl]-5-(1,2,3-triazol-2-ylmethyl)oxazolidin-2-on



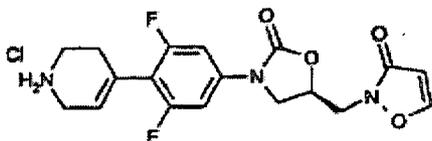
**[0306]** Natriumhydrid (60%ig in Öl, 148 mg, 3,7 mmol) wurde in trockenem N,N-Dimethylformamid (5 ml) suspendiert und unter Stickstoff mit 1,2,3-Triazol (0,26 g, 3,7 mmol) versetzt. Es wurde 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Methansulfonsäure-(5R)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-3,5-difluorphenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl-ester (siehe Beispiel 86; 1,0 g, 2,47 mmol) versetzt. Es wurde 3,5 Stunden auf 75°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (5%ig, 100 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (2 × 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 × 50 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gradienten von 10-50% Essigsäureethylester in Hexangemisch wurde die Titelverbindung (0,65 g) erhalten. MS (ESP): 379 (MH<sup>+</sup>) für C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,53 (m, 2H); 2,89 (dd, 2H); 3,35 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 4,25 (dd, 1H); 4,83 (m, 2H); 5,09 (m, 1H); 5,96 (brs, 1H); 7,05 (d, 2H); 7,79 (d, 2H).

Beispiel 89: 5(R)-(3-Oxoisoxazol-2-ylmethyl)-3-(4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorphenyl)oxazolidin-2-on

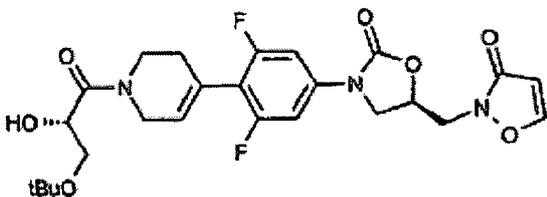
**[0307]** In der PCT-Anmeldung Nr. GB99/01753 (Veröffentlichung Nr. WO 99/64417) wird die Herstellung von 5(R)-Hydroxymethyl-3-(4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorphenyl)oxazolidin-2-on (Referenzbeispiel 4 von GB99/01753) beschrieben, welches unter Mitsunobu-Bedingungen mit 3-Hydroxyisoxazol zu 5(R)-Isoxazol-3-ylomethyl-3-(4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorphenyl)oxazolidin-2-on (Referenzbeispiel 5 von GB99/01753) umgesetzt wird. Durch Reinigung (mittels Säulenchromatographie) und anschließende Umsetzung mit Chlorameisensäure-1-chloethylester und Aufarbeitung wird 5(R)-Isoxazol-3-ylomethyl-3-(4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorphenyl)oxazolidin-2-on (Referenzbeispiel 6 von GB99/01753) erhalten.

**[0308]** Bei der Mitsunobu-Reaktion reagiert das ambidente Nukleophil 3-Hydroxyisoxazol mit 5(R)-Hydroxymethyl-3-(4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorphenyl)oxazolidin-2-on zu einer Menge von 5(R)-(3-Oxoisoxazol-2-ylmethyl)-3-(4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorphenyl)oxazoli-

din-2-on. Ohne Aufarbeitung (z.B. durch geeignete Säulenchromatographie) des Produkts aus der in GB99/01753 beschriebenen Mitsunobu-Reaktion vor der anschließenden Reaktion mit Chlorameisensäure-1-chlorethylester und Aufarbeitung mit Salzsäure ergibt sich eine Menge von 5(R)-(3-Oxo-isoxazol-2-ylmethyl)-3-(4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorphenyl)oxazolidin-2-on in Form des Hydrochloridsalzes, das in der Mischung durch Korrelation mittels TOCSY-NMR (TOtal Correlation Spectroscopy) – das an den Stickstoff des Isoxazolrings gebundene Methylenkohlenstoffatom hat eine Verschiebung von 48 ppm (die für diese Bindung charakteristisch ist), und mittels LC-MS ( $MH^+$  378 – minus Chlorid) unter Verwendung einer C-18-Hichrom-RPB-Säule, 5 mm, 25 cm  $\times$  0,46 mm Innendurchmesser; Elutionsmittel – 650 ml Wasser, 350 ml Acetonitril, 1 ml TFA (Biograde); Fluß – 1,5 ml/min; Retentionszeiten N-verknüpftes Piperidin –  $R_t$  = 2,0 min, O-verknüpftes Piperidin –  $R_t$  = 3,25 min; identifiziert wird.



Beispiel 90: 5(R)-(3-Oxo-isoxazol-2-ylmethyl)-3-(4-(1-(3-tert.-butoxy-2(S)-hydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorphenyl)oxazolidin-2-on



**[0309]** 3-tert.-Butoxy-2(S)-hydroxypropansäure (343 mmol) in Dimethylformamid (DMF) wurde bei 20-25°C mit (4-(1,2,5,6-Tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorphenyl)oxazolidin-2-on-Hydrochloridsalz (264 mmol; Referenzbeispiel 6 von GB99/01753, hergestellt in Analogie zu Beispiel 89 ohne Reinigung nach der Mitsunobu-Reaktion von 3-Hydroxyisoxazol mit 5(R)-Hydroxymethyl-3-(4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorphenyl)oxazolidin-2-on) versetzt. Die Mischung wurde mit 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (HOBt; 0,4 Äq.) und weiterem DMF (bis 6 Vol.) versetzt. Dann wurde die Lösung unter Stickstoffatmosphäre gesetzt, auf 16-18°C abgekühlt und mit  $Et_3N$  (1,5 Äq.) versetzt. Dann wurde eine Lösung von 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDCI; 1,4 Äq.) in Wasser (1,5 Vol.) zugetropft, wobei die Temperatur unter 25°C gehalten wurde. Nach ungefähr 1 Stunde war die Reaktion abgeschlossen, und es wurde mit tert.-Butylmethylether (MTBE; 1 Vol.), gefolgt von Wasser (12 Vol.) versetzt. Nach 1 Stunde kräftigem Rühren wurde der erhaltene Feststoff abfiltriert, mit Wasser und MTBE gewaschen und bei 35-40°C unter Vakuum getrocknet.

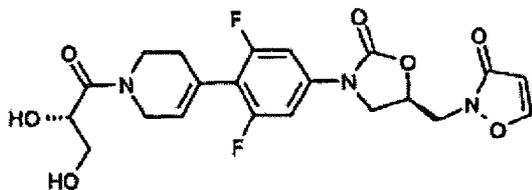
**[0310]** Das erhaltene Produkt (3,71 kg) wurde in DCM (8,5 Liter) gelöst und mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von EtOAc/Isohexan (80:20) als Elutionsmittel gereinigt, wobei die entsprechenden Fraktionen aufgefangen und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit wurden, was 5(R)-Isoxazol-3-ylloxymethyl-3-(4-(1-(3-tert.-butoxy-2(S)-hydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorphenyl)oxazolidin-2-on in Form eines weißen Schaums (3,03 kg, 82% Ausbeute) ergab. Die Säule wurde mit Methanol (50,5 Liter) weiter eluiert, wonach das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen wurde, was eine braune gummiartige Substanz (100 g) ergab. Durch Triturieren der gummiartigen Substanz mit EtOAc (500 ml) wurde die Titelverbindung in Form eines dunkelgelben Feststoffs (100 g) erhalten.

IR (KBr-Scheibe) ( $cm^{-1}$ ) 1737 (C=O, Oxazolidinon), 1638 (C=O, Amid); MS ( $MH^+$ ) 522;

$^1H$ -NMR (500 MHz) mit Zuordnung mittels TOSCY und HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence – eine  $1H/^{13}C$ -Korrelation) – das an den Stickstoff des Isoxazolrings gebundene Methylenkohlenstoffatom hat eine Verschiebung von 49 ppm (die für diese Bindung charakteristisch ist).

## Beispiel 91:

5(R)-(3-Oxoisoxazol-2-ylmethyl)-3-(4-(1-(2(S),3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-on



**[0311]** Beispiel 90 (5,0 g) wurde in 4M HCl in Dioxan (25 ml) aufgeschlämmt und 24 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die gebildete gummiartige Substanz wurde mit Dioxan (20 ml) gewaschen und mit Isobutanol (50 ml) trituriert. Der angefallene Feststoff wurde mit Isobutanol (2 × 10 ml) gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet, was die Titelverbindung in Form eines gelben Feststoffs (3,4 g) ergab. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz) mit Zuordnung mittels TOCSY- und HMQC-Korrelationsspektren. Das an den Stickstoff des Isoxazolrings gebundene Methylenkohlenstoffatom hat eine Verschiebung von 47 ppm (die für diese Bindung im Gegensatz zur O-Bindung charakteristisch ist); MS (MH<sup>+</sup>) 466.

## Beispiel 92

**[0312]** Im folgenden werden repräsentative pharmazeutische Dosierungsformen, die eine Verbindung der Formel (I), einen in-vivo hydrolysierbaren Ester oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon einschließlich eines pharmazeutisch unbedenklichen 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
	Laktose Ph. Eur.	430
	Croscarmellose-Natrium	40
	Polyvinylpyrrolidon	20
	Magnesiumstearat	10
(b)	Tablette II	mg/Tablette
	Verbindung X	100
	Laktose Ph. Eur.	179
	Croscarmellose-Natrium	12
	Polyvinylpyrrolidon	6
	Magnesiumstearat	3
(c)	Tablette III	mg/Tablette
	Verbindung X	50
	Laktose Ph. Eur.	229
	Croscarmellose-Natrium	12
	Polyvinylpyrrolidon	6
	Magnesium stearat	3
(d)	Tablette IV	mg/Tablette
	Verbindung X	1
	Laktose Ph. Eur.	92
	Croscarmellose-Natrium	4
	Polyvinylpyrrolidon	2
	Magnesiumstearat	1
(e)	Kapsel	mg/Kapsel
	Verbindung X	10
	Laktose 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%

**[0313]** Als Formulierungshilfsmittel können Puffer, pharmazeutisch unbedenkliche Tenside, Öle oder Cosolventien, wie Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glycerin oder Ethanol, Gleitmittel (wie Siliciumdioxid) oder Komplexbildner wie ein Cyclodextrin (beispielsweise Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin oder Sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin) verwendet werden. Außerdem können gegebenenfalls Verbesserungen der Wasserlöslichkeit erzielt werden, beispielsweise durch Konjugation einer Verbindung der Formel (I) mit einem Phospholipid (wie einem (Phospho)Cholin-Derivat) zur Bildung einer micellaren Emulsion.

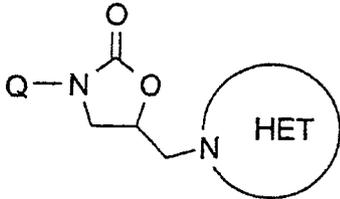
Anmerkung:

**[0314]** 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.

### Patentansprüche

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

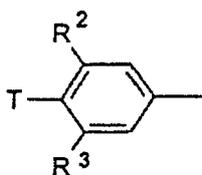


(I)

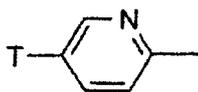
worin

HET für einen N-verknüpften 5-gliedrigen Heteroarylring steht, der entweder (i) 1 bis 3 weitere Stickstoff-Heteroatome oder (ii) ein weiteres unter O und S ausgewähltes Heteroatom gemeinsam mit einem fakultativen weiteren Stickstoff-Heteroatom enthält, gegebenenfalls an einem C-Atom durch eine Oxo- oder Thioxogruppe substituiert ist und/oder gegebenenfalls an einem C-Atom durch 1 oder 2 C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituiert ist und/oder an einem verfügbaren Stickstoffatom (mit der Maßgabe, daß der Ring dadurch nicht quaternisiert wird) durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert ist; oder

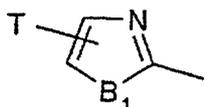
HET für einen N-verknüpften 6-gliedrigen Heteroarylring steht, der insgesamt bis zu drei Stickstoff-Heteroatome enthält (einschließlich des verknüpfenden Heteroatoms), gegebenenfalls an einem geeigneten C-Atom durch eine Oxo- oder Thioxogruppe substituiert ist und gegebenenfalls an jedem beliebigen verfügbaren C-Atom durch 1 oder 2 C<sub>1-4</sub>-Alkylsubstituenten substituiert ist;  
Q unter Q1 bis Q9 ausgewählt ist:



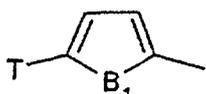
Q1



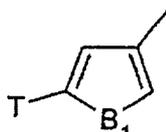
Q2



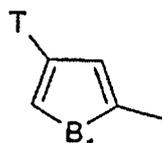
Q3



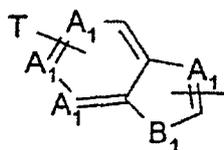
Q4



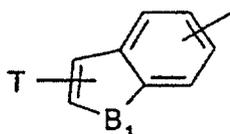
Q5



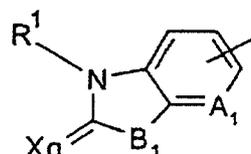
Q6



Q7



Q8



Q9

worin  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen;  
 worin  $A_1$  für Kohlenstoff oder Stickstoff steht;  $B_1$  für O oder S (oder nur in Q9 für NH) steht,  $X_q$  für O, S oder N- $R^1$  (worin  $R^1$  Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkyl bedeutet) steht; und worin in Q7 jedes  $A_1$  unabhängig voneinander unter Kohlenstoff und Stickstoff ausgewählt ist, wobei in dem 6-gliedrigen Ring höchstens 2 Stickstoff-Heteroatome vorliegen dürfen, und Q7 über eines der Atome  $A_1$  (wenn  $A_1$  für Kohlenstoff steht) mit T verknüpft ist und im 5-gliedrigen Ring über das spezifizierte Kohlenstoffatom oder über  $A_1$ , wenn  $A_1$  für Kohlenstoff steht, verknüpft ist; Q8 über eines der spezifizierten Kohlenstoffatome im 5-gliedrigen Ring mit T verknüpft ist und im Benzoring über eines der beiden spezifizierten Kohlenstoffatome auf beiden Seiten der gezeigten verknüpfenden Bindung verknüpft ist; und Q9 über eines eines der beiden spezifizierten Kohlenstoffatome auf beiden Seiten der gezeigten verknüpfenden Bindung verknüpft ist;

worin T unter den nachstehend in (TA) bis (TD) aufgeführten Gruppen ausgewählt ist (wobei AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 und CY2 die nachstehend angegebene Bedeutung besitzen):

(TA) T unter den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

(TAa) AR1, AR1- $C_{1-4}$ -Alkyl-, AR2 (kohlenstoffverknüpft), AR3;

(TAb) AR1-CH(OH), AR2-CH(OH)-, AR3-CH(OH)-;

(TAc) AR1-CO-, AR2-CO-, AR3-CO-, AR4-CO-;

(TAd) AR1-O-, AR2-O-, AR3-O-;

(TAe) AR1-S(O) $_q$ -, AR2-S(O) $_q$ -, AR3-S(O) $_q$ - (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet);

(TAF) ein gegebenenfalls substituiertes N-verknüpftes (vollständig ungesättigtes) 5-gliedriges Heteroarylringsystem mit 1, 2 oder 3 Stickstoffatomen;

(TAG) ein kohlenstoffverknüpftes Tropol-3-on oder Tropol-4-on, das gegebenenfalls in einer nicht der Verknüpfungsposition benachbarten Position substituiert ist; oder

(TB) T unter den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

(TBa) Halogen oder  $C_{1-4}$ -Alkyl {gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere jeweils unabhängig voneinander unter Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkanoyl, Cyano, Halogen, Trifluormethyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl, -NRvRw,  $C_{1-6}$ -Alkanoylamino,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonylamino,  $N$ - $C_{1-4}$ -Alkyl- $N$ - $C_{1-6}$ -alkanoylamino,  $C_{1-4}$ -Alkyl-S(O) $_q$ - (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet), CY1, CY2 oder AR1 ausgewählte Gruppen};

(TBb) -NRv<sup>1</sup>Rw<sup>1</sup>;

(TBc) Ethenyl, 2-C<sub>1-4</sub>-Alkylethenyl, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-Nitroethenyl, 2-Nitro-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)ethenyl, 2-(AR1)-Ethenyl, 2-(AR2)-Ethenyl;

(TBd) R<sup>10</sup>CO-, R<sup>10</sup>S(O)<sub>q</sub>- (worin q 0, 1 oder 2 bedeutet) oder R<sup>10</sup>CS-,  
worin R<sup>10</sup> unter den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

(TBda) CY1 oder CY2;

(TBdb) Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, -NRvRw, Ethenyl, 2-C<sub>1-4</sub>-Alkylethenyl, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-Nitroethenyl, 2-Nitro-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)ethenyl, 2-(AR1)-Ethenyl oder 2-(AR2)-Ethenyl; oder

(TBdc) C<sub>1-4</sub>-Alkyl {gegebenenfalls entsprechend der oben in (TBa) angegebenen Definition oder durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)N- (wobei p 1 oder 2 bedeutet) substituiert};

worin Rv für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht; Rw für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht; Rv<sup>1</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl steht;

Rw<sup>1</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-CO oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 1 oder 2 bedeutet) steht; oder

(TC) T unter den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

(TCa) ein gegebenenfalls substituiertes, vollständig gesättigter 4-gliedriger monocyclischer Ring, der 1 unter O, N und S (gegebenenfalls oxidiert) ausgewähltes Heteroatom enthält und über ein Ringstickstoffatom oder ein sp<sup>3</sup>-Ringkohlenstoffatom verknüpft ist;

(TCb) ein gegebenenfalls substituiertes 5-gliedriger monocyclischer Ring, der 1 unter O, N und S (gegebenenfalls oxidiert) ausgewähltes Heteroatom enthält, über ein Ringstickstoffatom oder ein sp<sup>3</sup>- oder sp<sup>2</sup>-Ringkohlenstoffatom verknüpft ist und außer an einem verknüpfenden sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatom (sofern zutreffend) vollständig gesättigt ist;

(TCc) ein gegebenenfalls substituiertes 6- oder 7-gliedriger monocyclischer Ring, der 1 oder 2 unter O, N und S (gegebenenfalls oxidiert) ausgewählte Heteroatome enthält, über ein Ringstickstoffatom oder ein sp<sup>3</sup>- oder sp<sup>2</sup>-Ringkohlenstoffatom verknüpft ist und außer an einem verknüpfenden sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatom (sofern zutreffend) vollständig gesättigt ist; oder

(TD) T unter den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

(TDa) ein bicyclisches Spiro-Ringsystem, das als einzige Ringheteroatome 0, 1 oder 2 Ringstickstoffatome enthält, aus einem 5- oder 6-gliedrigen Ringsystem (das über ein Ringstickstoffatom oder ein sp<sup>3</sup>- oder sp<sup>2</sup>-Ringkohlenstoffatom verknüpft ist), der durch einen 3-, 4- oder 5-gliedrigen, spirokohlenstoffverknüpften Ring substituiert ist (aber nicht in Nachbarstellung zur verknüpfenden Position), aufgebaut ist und

(i) außer an einem verknüpfenden sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatom (sofern zutreffend) vollständig gesättigt ist;

(ii) im Ringsystem (mindestens zwei Kohlenstoffatome von der verknüpfenden Position entfernt, wenn die Verknüpfung über ein Stickstoffatom oder ein sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatom erfolgt) eine -N(Rc)-Gruppe oder in einem fakultativen Substituenten (nicht in Nachbarstellung zur verknüpfenden Position) eine -N(Rc)-Gruppe enthält und (iii) gegebenenfalls an einem verfügbaren Ringkohlenstoffatom weiter substituiert ist; oder

(TDb) ein 7-, 8- oder 9-gliedriges bicyclisches Ringsystem (das über ein Ringstickstoffatom oder ein sp<sup>3</sup>- oder sp<sup>2</sup>-Ringkohlenstoffatom verknüpft ist), das 0, 1 oder 2 Ringstickstoffatome (und gegebenenfalls ein weiteres O- oder S-Ringheteroatom) enthält, wobei die Struktur eine Brücke aus 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatomen enthält, und

(i) außer an einem verknüpfenden sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatom (sofern zutreffend) vollständig gesättigt ist;

(ii) im Ring (mindestens zwei Kohlenstoffatome von der verknüpfenden Position entfernt, wenn die Verknüpfung über ein Stickstoffatom oder ein sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatom erfolgt) ein O- oder S-Heteroatom oder eine -N(Rc)-Gruppe oder in einem fakultativen Substituenten (nicht in Nachbarstellung zur verknüpfenden Position) eine -N(Rc)-Gruppe enthält und

(iii) gegebenenfalls an einem verfügbaren Ringkohlenstoffatom weiter substituiert ist;

worin Rc unter den Gruppen (Rc1) bis (Rc5) ausgewählt ist:

(Rc1) C<sub>1-6</sub>-Alkyl {gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere C<sub>1-4</sub>-Alkanoylgruppen (einschließlich geminaler Disubstitution) und/oder gegebenenfalls einfach substituiert durch Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Phenyl (gegebenenfalls entsprechend der nachstehend für AR1 angegebenen Definition substituiert), C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet); oder an jedem außer dem ersten Kohlenstoffatom der C<sub>1-6</sub>-Alkylkette gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Hydroxy und Fluor ausgewählte Gruppen (einschließlich geminaler Disubstitution) und/oder gegebenenfalls einfach substituiert durch Oxo, -NRvRw [worin Rv für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht; Rw für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht], C<sub>1-6</sub>-Alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino, N-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-N-C<sub>1-6</sub>-alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)N- (wobei p 1 oder 2 bedeutet)};

(Rc2) R<sup>13</sup>CO-, R<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>- oder R<sup>13</sup>CS-,

worin R<sup>13</sup> unter (Rc2a) bis (Rc2e) ausgewählt ist:

(Rc2a) AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1, CY2;

(R2cb) Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, -NRvRw [worin Rv für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht; Rw für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht], Ethenyl, 2-C<sub>1-4</sub>-Alkylethenyl, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-Nitroethenyl, 2-Nitro-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)ethenyl, 2-(AR1)-Ethenyl, 2-(AR2)-Ethenyl, 2-(AR2a)-Ethenyl;

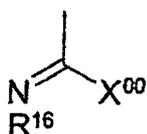
(Rc2c) C<sub>1-10</sub>-Alkyl

{gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere jeweils unabhängig voneinander unter Hydroxy, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, Phosphoryl [-O-P(O)(OH)<sub>2</sub> und Mono- und Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyderivate davon], Phosphiryl [-O-P(OH)<sub>2</sub> und Mono- und Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyderivate davon] und Amino ausgewählte Gruppen (einschließlich geminaler Disubstitution) und/oder gegebenenfalls substituiert durch eine unter Phosphonat [Phosphono, -P(O)(OH)<sub>2</sub> und Mono- und Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyderivate davon], Phosphinat [-P(OH)<sub>2</sub> und Mono- und Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyderivate davon], Cyano, Halogen, Trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)amino, C<sub>1-6</sub>-Alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino, N-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-N-C<sub>1-6</sub>-alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)N-, Fluor-C<sub>1-4</sub>-alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH-, Fluor-C<sub>1-4</sub>-alkyl-S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)N-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- [wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe von C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- gegebenenfalls durch einen unter Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, Phosphoryl [-O-P(O)(OH)<sub>2</sub> und Mono- und Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyderivate davon], Phosphiryl [-O-P(OH)<sub>2</sub> und Mono- und Di-C<sub>1-4</sub>-alkoxyderivate davon], Amino, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-carbonyl, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)amino, C<sub>1-6</sub>-Alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino, N-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-N-C<sub>1-6</sub>-alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>NH-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)N-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>-, AR1-S(O)<sub>q</sub>-, AR2-S(O)<sub>q</sub>-, AR3-S(O)<sub>q</sub>- sowie AR2a-, AR2b-, AR3a- und AR3b-Varianten von AR2 und AR3 enthaltenden Gruppen ausgewählte Gruppe substituiert ist], CY1, CY2, AR1, AR2, AR3, AR1-O-, AR2-O-, AR3-O-, AR1-S(O)<sub>q</sub>-, AR2-S(O)<sub>q</sub>-, AR3-S(O)<sub>q</sub>-, AR1-NH-, AR2-NH-, AR3-NH (wobei p 1 oder 2 bedeutet und q 0, 1 oder 2 bedeutet) sowie AR2a-, AR2b-, AR3a- und AR3b-Varianten von AR2 und AR3 enthaltenden Gruppen ausgewählte Gruppe};

(Rc2d) R<sup>14</sup>C (O)O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, worin R<sup>14</sup> für AR1, AR2, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino (wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe gegebenenfalls durch C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl oder Carboxy substituiert ist), Benzyloxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl oder C<sub>1-10</sub>-Alkyl {gegebenenfalls entsprechend der für (Rc2c) angegebenen Definition substituiert};

(Rc2e) R<sup>15</sup>O-, worin R<sup>15</sup> für Benzyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl {gegebenenfalls entsprechend der für (Rc2c) angegebenen Definition substituiert}, CY1, CY2 oder AR2b steht;

(Rc3) Wasserstoff, Cyano, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl)ethenyl, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)ethenyl, 2-Nitroethenyl, 2-Nitro-2-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)ethenyl, 2-(AR1)-Ethenyl, 2-(AR2)-Ethenyl oder der Formel (Rc3a)



### (Rc3a)

worin X<sup>00</sup> für -OR<sup>17</sup>, -SR<sup>17</sup>, -NHR<sup>17</sup> und -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub> steht;

worin R<sup>17</sup> Wasserstoff bedeutet (wenn X<sup>00</sup> für -NHR<sup>17</sup> und -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub> steht) und R<sup>17</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Phenyl oder AR2 bedeutet (wenn X<sup>00</sup> für -OR<sup>17</sup>, -SR<sup>17</sup> und -NHR<sup>17</sup> steht) und R<sup>16</sup> Cyano, Nitro, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl und C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl bedeutet;

(Rc4) Trityl, AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b;

(Rc5) RdOC(Re)=CH(C=O)-, RfC(=O)C(=O)-, RgN=C(Rh)C=O- oder RiNHC(Rj)=CHC(=O)-, worin Rd für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht; Re für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht; oder Rd und Re gemeinsam eine C<sub>3-4</sub>-Alkylkette bilden; Rf für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, -NRvRw [worin Rv für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht; Rw für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht], C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Hydroxy-C<sub>2-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-C<sub>2-6</sub>-alkoxy, Di-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>2-6</sub>-alkoxy steht; Rg für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Hydroxy oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy steht; Rh für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht; Ri für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, AR1, AR2, AR2a, AR2b steht und Rj für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht;

worin

AR1 für gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls substituiertes Naphthyl steht;

AR2 für einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6-gliedrigen, vollständig ungesättigten (d.h. mit dem maximalen Ungesättigtheitsgrad) monocyclischen Heteroarylring, der bis zu vier unabhängig voneinander unter O, N und S ausgewählte Heteroatome (aber keine O-O-, O-S- oder S-S-Bindungen) enthält und über ein Ringkohlenstoffatom oder, sofern der Ring dadurch nicht quaternisiert wird, ein Ringstickstoffatom verknüpft ist,

steht;

AR2a für eine teilhydrierte Variante von AR2 (d.h. AR2-Systeme, die einen bestimmten, aber nicht den vollen Ungesättigtheitsgrad behalten), die über ein Ringkohlenstoffatom oder, sofern der Ring dadurch nicht quaternisiert wird, ein Ringstickstoffatom verknüpft ist, steht;

AR2b für eine vollhydrierte Variante von AR2 (d.h. AR2-Systeme ohne Ungesättigkeit), die über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist, steht;

AR3 für einen gegebenenfalls substituierten 8-, 9- oder 10-gliedrigen, vollständig ungesättigten (d.h. mit dem maximalen Ungesättigtheitsgrad) bicyclischen Heteroarylring, der bis zu vier unabhängig voneinander unter O, N und S ausgewählte Heteroatome (aber keine O-O-, O-S- oder S-S-Bindungen) enthält und über ein Ringkohlenstoffatom in einem der beiden das bicyclische System bildenden Ringe verknüpft ist, steht;

AR3a für eine teilhydrierte Variante von AR3 (d.h. AR3-Systeme, die einen bestimmten, aber nicht den vollen Ungesättigtheitsgrad behalten), die über ein Ringkohlenstoffatom oder, sofern der Ring dadurch nicht quaternisiert wird, ein Ringstickstoffatom in einem der beiden das bicyclische System bildenden Ringe verknüpft ist, steht;

AR3b für eine vollhydrierte Variante von AR3 (d.h. AR3-Systeme ohne Ungesättigkeit), die über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom in einem der beiden das bicyclische System bildenden Ringe verknüpft ist, steht;

AR4 für einen gegebenenfalls substituierten 13- oder 14-gliedrigen, vollständig ungesättigten (d.h. mit dem maximalen Ungesättigtheitsgrad) tricyclischen Heteroarylring, der bis zu vier unabhängig voneinander unter O, N und S ausgewählte Heteroatome (aber keine O-O-, O-S- oder S-S-Bindungen) enthält und über ein Ringkohlenstoffatom in einem der das tricyclische System bildenden Ringe verknüpft ist, steht;

AR4a für eine teilhydrierte Variante von AR4 (d.h. AR4-Systeme, die einen bestimmten, aber nicht den vollen Ungesättigtheitsgrad behalten), die über ein Ringkohlenstoffatom oder, sofern der Ring dadurch nicht quaternisiert wird, ein Ringstickstoffatom in einem der das tricyclische System bildenden Ringe verknüpft ist, steht;

CY1 für einen gegebenenfalls substituierten Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylring steht;

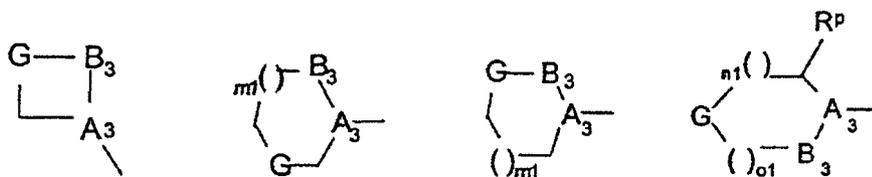
CY2 für einen gegebenenfalls substituierten Cyclopentenyl- oder Cyclohexenylring steht;

wobei fakultative Substituenten an AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 und CY2 (an einem verfügbaren Kohlenstoffatom) bis zu drei unabhängig voneinander unter C<sub>1-4</sub>-Alkyl {gegebenenfalls substituiert durch unabhängig voneinander unter Hydroxy, Trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet) (wobei dieser letzte Substituent vorzugsweise nur an AR1 steht), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino, -CONRvRw oder -NRvRw ausgewählte Substituenten (vorzugsweise einen Substituenten)}, Trifluormethyl, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Thiol, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyloxy, Dimethylaminomethylenaminocarbonyl, Di(N-C<sub>1-4</sub>-alkyl)aminomethylimino, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-SO<sub>2</sub>-amino, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl {gegebenenfalls substituiert durch Carboxy oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl}, C<sub>2-4</sub>-Alkynyl, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino, Oxo (=O), Thioxo (=S), C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino {wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkanoylgruppe gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist}, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet) {wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe gegebenenfalls durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Cyano, Hydroxy und C<sub>1-4</sub>-Alkoxy ausgewählte Gruppen substituiert ist}, -CONRvRw, -NRvRw [worin Rv für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht und Rw für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht] ausgewählte Substituenten

und/oder (an einem verfügbaren Kohlenstoffatom und auch an Alkylgruppen, sofern nicht anders vermerkt) bis zu drei unabhängig voneinander unter Trifluormethoxy, Benzoylamino, Benzoyl, Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch bis zu drei unabhängig voneinander unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder Cyano ausgewählte Substituenten} Furan, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyridin, Isoxazol, Oxazol, Isothiazol, Thiazol, Thiophen, Hydroxyimino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxyimino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Halogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkansulfonamido, -SO<sub>2</sub>NRvRw [worin Rv für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht und Rw für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht] ausgewählte Substituenten;

und/oder an einem verfügbaren Stickstoffatom (bei dem eine derartige Substitution nicht zu Quaternisierung führt) C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl {wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und C<sub>1-4</sub>-Alkanoylgruppen gegebenenfalls durch unabhängig voneinander unter Cyano, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino, -CONRvRw oder -NRvRw [worin Rv für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht und Rw für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht] ausgewählte Substituenten (vorzugsweise einen Substituenten) substituiert sind}, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkynyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl oder Oxo (zur Bildung eines N-Oxids) sind.

2. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon nach Anspruch 1, worin Q für Q<sup>1</sup>, worin R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor bedeuten, steht und die in (TCa) bis (TCc) definierten Gruppen durch die Formeln (TC1) bis (TC4) definiert sind:



(TC1)

(TC2)

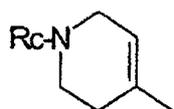
(TC3)

(TC4)

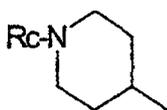
wobei in (TC1):  $>A_3-B_3-$  für  $>C(Rq)-CH(Rr)-$  steht und G für -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- oder  $>N(Rc)$  steht;  
wobei in (TC2):  $m_1$  für 0, 1 oder 2 steht,  $>A_3-B_3-$  für  $>C=C(Rr)-$  oder  $>C(Rq)-CH(Rr)-$  steht und G für -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- oder  $>N(Rc)$  steht;  
wobei in (TC3):  $m_1$  für 0, 1 oder 2 steht,  $>A_3-B_3-$  für  $>C(Rq)-CH(Rr)-$  steht (außer wenn Rq und Rr beide zusammen Wasserstoff bedeuten) und G für -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- oder  $>N(Rc)$  steht;  
wobei in (TC4):  $n_1$  für 1 oder 2 steht;  $o_1$  für 1 oder 2 steht und die Summe  $n_1 + o_1$  gleich 2 oder 3 ist;  $>A_3-B_3-$  für  $>C=C(Rr)-$  oder  $>C(Rq)-CH(Rr)-$  oder  $>N-CH_2-$  steht und G für -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- oder  $>N(Rc)$  steht; Rp für Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl (außer wenn eine derartige Substitution durch  $>A_3-B_3-$  definiert ist), Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder C<sub>1-4</sub>-Alkanoyloxy steht;  
wobei in (TC1), (TC2) und (TC4):  $m_1$ ,  $n_1$  und  $o_1$  die oben angegebene Bedeutung besitzen;  $>A_3-B_3-$  für  $>N-CH_2-$  steht und G für  $>C(R^{11})(R^{12})$ ,  $>C=O$ ,  $>C-OH$ ,  $>C-C_{1-4}-Alkoxy$ ,  $>C=N-OH$ ,  $>C=N-C_{1-4}-Alkoxy$ ,  $>C=N-NH-C_{1-4}-Alkyl$ ,  $>C=N-N(C_{1-4}-Alkyl)_2$  (wobei die beiden letzten C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen oben in G gegebenfalls durch Hydroxy substituiert sein können) oder  $>C=N-N-CO-C_{1-4}-Alkoxy$  steht; wobei  $>$  für zwei Einfachbindungen steht;  
Rq für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkanoyloxy steht;  
Rr (sofern zutreffend, unabhängig) für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht;  
R<sup>11</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio-C<sub>1-4</sub>-alkyl oder Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl steht und R<sup>12</sup> für  $-[C(Rr)(Rr)]_{m_2}-N(Rr)(Rc)$ , worin  $m_2$  0, 1 oder 2 bedeutet, steht;  
und jedes Ringsystem abgesehen von der durch G,  $>A_3-B_3-$  und Rp definierten Ringsubstitution gegebenenfalls ferner an einem nicht der Verknüpfung an  $>A_3-$  benachbarten Kohlenstoffatom durch bis zu zwei unabhängig voneinander unter C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1-4</sub>-alkyl (einschließlich Trifluormethyl), C<sub>1-4</sub>-Alkylthio-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Amino, Amino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, AR-Oxymethyl, AR-Thiomethyl, Oxo (=O) (außer wenn G für  $>N-Rc$  und Rc für eine Gruppe (Rc2) gemäß obiger Definition steht) oder unabhängig voneinander unter Rc und auch Hydroxy oder Halogen (die letzten beiden fakultativen Substituenten nur dann, wenn G für -O- oder -S- steht) ausgewählte Substituenten substituiert sein kann;  
worin AR für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Naphthyl, gegebenenfalls substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, ein gegebenenfalls substituiertes 5/6- oder 6/6-bicyclisches Heteroarylringssystem, worin die bicyclischen Heteroarylringssysteme über ein Atom in einem der beiden das bicyclische System bildenden Ringe verknüpft sein können und sowohl die monocyclischen als auch die bicyclischen Heteroarylringssysteme über ein Ringkohlenstoffatom verknüpft sind und (partiell) hydriert sein können, steht und  
Rc unter den in Anspruch 1 definierten Gruppen (Rc1) bis (Rc5) ausgewählt ist.

3. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon nach den Ansprüchen 1 und 2, worin die fakultativen Substituenten in AR unabhängig voneinander unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Hydroxy, Nitro, Carbamoyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbamoyl, Di(C<sub>1-4</sub>-alkyl)carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di(C<sub>1-4</sub>-alkyl)amino, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>q</sub>- (wobei q 0, 1 oder 2 bedeutet), Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkynyl, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>-amino, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino, Benzoylamino, Benzoyl, Phenyl (gegebenfalls substituiert durch bis zu drei unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder Cyano ausgewählte Substituenten), Furan, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyridin, Isoxazol, Oxazol, Isothiazol, Thiazol, Thiophen, Hydroxyimino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxyimino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Halogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Nitro-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Amino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkansulfonamido, Aminosulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminosulfonyl und Di(C<sub>1-4</sub>-alkyl)aminosulfonyl ausgewählt sind.

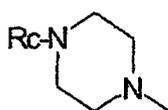
4. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die in (TCa) bis (TCc) und (TC1) bis (TC4) definierten Gruppen durch die Formeln (TC5) bis (TC11) definiert sind:



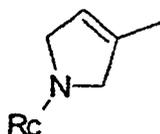
(TC5)



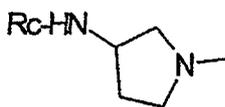
(TC6)



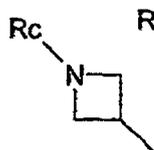
(TC7)



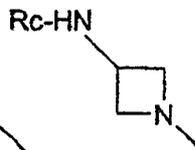
(TC8)



(TC9)



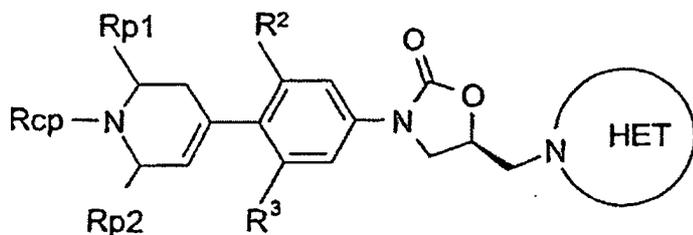
(TC10)



(TC11)

worin Rc die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt.

5. Verbindung der Formel (IC) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon nach einem der Ansprüche 1 bis 4



(IC)

worin HET die in einem der Ansprüche 1-4 angegebene Bedeutung besitzt;  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen;  $Rp1$  und  $Rp2$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, AR-Oxymethyl oder AR-Thiomethyl [worin AR Phenyl, Phenyl- $C_{1-4}$ -alkyl, Naphthyl, Furan, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyridin, Isoxazol, Oxazol, Isothiazol, Thiazol oder Thiophen bedeutet],  $C_{1-4}$ -Alkyl, Carboxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl, Hydroxymethyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxymethyl oder Carbamoyl stehen und Rcp für Cyano, Pyrimidin-2-yl, 2-Cyanoethenyl, 2-Cyano-2-( $C_{1-4}$ -alkyl)ethenyl steht oder die Formel  $R^{10p}CO-$ ,  $R^{10p}SO_2-$  oder  $R^{10p}CS-$  {worin  $R^{10p}$  für Wasserstoff,  $C_{1-5}$ -Alkyl [gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere unabhängig voneinander unter Hydroxy und Amino ausgewählte Gruppen oder gegebenenfalls einfach substituiert durch  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkyl-S( $O$ ) $_q-$ ,  $C_{1-4}$ -Alkylamino,  $C_{1-4}$ -Alkanoyl, Naphthoxy,  $C_{2-6}$ -Alkanoylamino oder  $C_{1-4}$ -Alkyl-S( $O$ ) $_p$ NH-, wobei p 1 oder 2 bedeutet und q 0, 1 oder 2 bedeutet], Imidazol, Triazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyridin, Isoxazol, Oxazol, Isothiazol, Thiazol, Pyridoimidazol, Pyrimidoimidazol, Chinoxalin, Chinazolin, Phthalazin, Cinnolin oder Naphthyridin steht oder die Formel  $R^{11p}C(O)O-C_{1-6}$ -Alkyl, worin  $R^{11p}$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl steht, aufweist} oder die Formel  $RfC(=O)C(=O)-$ , worin Rf für  $C_{1-6}$ -Alkoxy steht, aufweist.

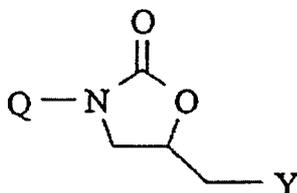
6. Verbindung der Formel (IC) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin HET für Triazol oder Tetrazol steht.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der es sich um  
 (5R)-3-(4-(1-(2-Hydroxyacetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on;  
 (5R)-3-(4-(1-((2S)-2,3-Dihydroxypropionyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-difluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on;  
 (5R)-3-(4-(1-(2-Hydroxyacetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on;  
 (5R)-3-(4-(1-((2S)-2,3-Dihydroxypropionyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-fluorphenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon handelt.

8. Verbindung nach Anspruch 1, bei der es sich um (5R)-3-(3,5-Difluor-4-(3,6-dihydro-1,1-dioxo-2H-thiopyran-4-yl)phenyl)-5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)oxazolidin-2-on handelt.

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

- (a) in einer anderen Verbindung der Formel (I) einen Substituenten modifiziert oder in eine andere Verbindung der Formel (I) einen Substituenten einführt;  
 (b) eine Verbindung der Formel (II)



(II)

worin Y für eine austauschbare Gruppe steht (die vorgebildet sein kann, wie Chlor oder Mesylat, oder in situ erzeugt werden kann, beispielsweise unter Mitsunobu-Bedingungen), mit einer Verbindung der Formel (III):

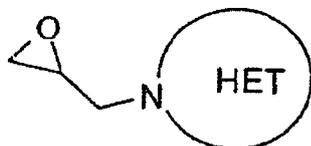
HET (III)

worin HET für die Form der freien Base HET-H oder aus der Form der freien Base gebildetes HET-Anion steht, umsetzt; oder

- (c) eine Verbindung der Formel (IV):

Q-Zp (IV)

worin Zp für eine Isocyanat-, Amino- oder Urethangruppe steht, mit einem Epoxid der Formel V:



(V)

umsetzt;

- (d) für HET als 1,2,3-Triazol eine Cycloaddition über das Azid (worin Y in (II) für Azid steht) durchführt; und danach gegebenenfalls: (i) Schutzgruppen abspaltet; (ii) ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz bildet; (iii) einen in vivo hydrolysierbaren Ester bildet.

10. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon zur Verwendung als Arzneimittel.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder eines in vivo hydrolysierbaren Esters davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Hervorrufung einer antibakteriellen Wirkung bei einem Warmblüter.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder einen in vivo hydrolysierbaren Ester davon und ein pharmazeutisch unbedenkliches Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen