NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO (11) **311298** (13) B1

(51) Int Cl[7] C 07 D 487/04, A 61 K 31/42

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19975158	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.04.18, PCT/US96/05202
(22) Inng. dag	1997.11.10	(85) Videreføringsdag	1997.11.10
(24) Løpedag	1996.04.18	(30) Prioritet	1995.05.11, US, 438705
(41) Alm. tilgj.	1998.01.09		
(45) Meddelt dato	2001.11.12		

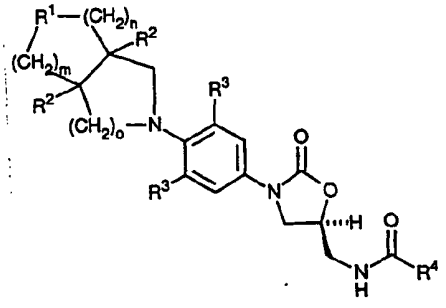
(71) Patenthaver Pharmacia & Upjohn Co, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001, US
(72) Oppfinner Michael Robert Barbachyn, Kalamazoo, MI, US
Steven J. Brickner, Ledyard, CT, US
Douglas K. Hutchinson, Kalamazoo, MI, US
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Spirosykliske og bisykliske diazinyl- og karbazinyloksazolidinoner**

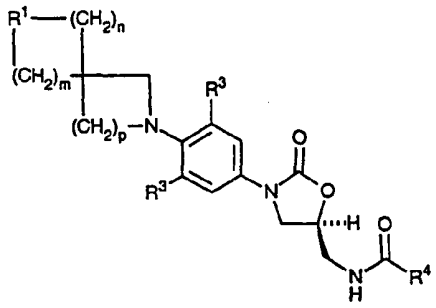
(56) Anførte publikasjoner WO A 93/09103, WO A 93/23384

(57) Sammendrag

Forbindelser med strukturformler I og II og i farmasøytisk henseende aksepterbare salter av disse forbindelser er anvendelige for behandling av mikrobielle infeksjoner hos mennesker og varmblodige dyr.



(I)



(II)

Bakgrunn for oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse angår nye og nyttige oksazolidinoner som har en spirosyklisk eller bisyklisk diazinyl- eller karbazinylgruppe. Forbindelsene er anvendelige antimikrobielle midler med virkning mot humane og veterinære patogener, deriblant grampositive aerobe bakterier som f.eks. flerresistente stafylokokker, streptokokker og enterokokker, samt anaerobe organismer som f.eks. artene Bacteroides spp. og Clostridia spp., og syrefaste organismer som f.eks. Mycobacterium tuberculosis og andre mykobakterielle arter.

Tidligere kjent teknikk

De foreliggende forbindelser er ved sin fenyloksazolidinonringstruktur beslektet med forbindelsene beskrevet i de nedenfor angitte publikasjoner, bortsett fra at de foreliggende forbindelser har en spirosyklisk eller bisyklisk diazinyl- eller karbazinylgruppe. De foreliggende forbindelser oppviser en anvendelig antibakteriell aktivitet.

I PCT/US94/08904 beskrives antibakterielle oksazolidinonforbindelser som enten har en morfolinsubstituent eller en tiomorfolinsubstituent.

I PCT/US93/03570 beskrives også oksazolidinoner inneholdende en substituert diazingruppe og deres anvendelse som antimikrobielle midler.

I PCT/US92/08267 beskrives substituerte aryl- og heteroaryl-fenyloksazolidinoner som er anvendelige som antibakterielle midler.

I PCT/US89/03548 beskrives 5'-indolinyl-5β-amidometyloksazolidinoner, 3-(kondensert-ring-substituert)-fenyl-5β-amidometyloksazolidinoner og 3-(nitrogen-substituert)-fenyl-5β-amidometyloksazolidinoner som er anvendelige som antibakterielle midler.

Andre publikasjoner hvor diverse oksazolidinoner beskrives, innbefatter US patenter 4 801 600, 4 921 869; Gregory, W.A. et al., J. Med. Chem., 32, 1673-81 (1989); Gregory, W.A. et al., J. Med. Chem., 33, 2569-78 (1990); Wang, C. et al., Tetrahedron, 45, 1323-26 (1989); og Britelli et al., J. Med. Chem., 35, 1156 (1992).

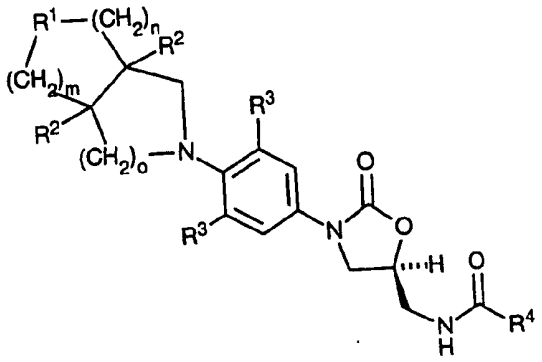
I europeisk patentpublikasjon nr. 352 781 beskrives fenyl- og pyridylsubstituerte fenyloksazolidinoner.

I europeisk patentpublikasjon nr. 316 594 beskrives 3-substituerte styryloksazolidinoner.

I europeisk patentpublikasjon nr. 312 000 beskrives fenylmetyl- og pyridinylmetylsubstituerte fenyloksazolidinoner.

Sammenfatning av oppfinnelsen

I ett aspekt av den foreliggende oppfinnelse består denne av forbindelser som er kjennetegnet ved at de har strukturformelen I:



formel I

og i farmasøytisk henseende aksepterbare salter derav, hvor:

R^1 er (a) NR^5;

R^2 er H;

R^3 på uavhengig basis er H, F, Cl;

R^4 er (b) C_1-C_8-alkyl,

(g) metoksy;

R^5 er (c) C_{1-6}-acyl som eventuelt er substituert med OH,

(f) C_{1-6}-alkoksykarbonyl som eventuelt er substituert med fenyl,

(k) isoksazinylkarbonyl, indolylkarbonyl,

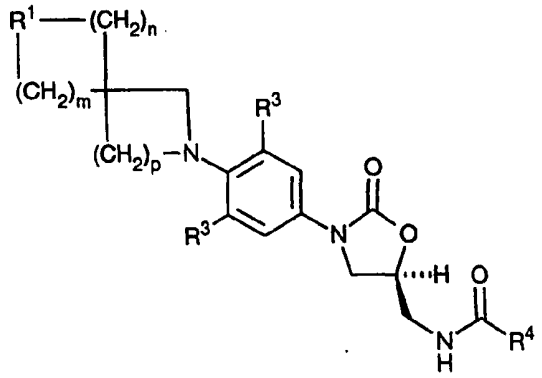
(l) C_1-C_2-acyloksyacetyl;

m er 0-2;

n er 1-3; og

o er 0-3.

I et annet aspekt av oppfinnelsen består denne av forbindelser som er kjennetegnet ved strukturformelen II:



formel II

og i farmasøytisk henseende aksepterbare salter derav, hvor:

R^1 er (a) NR^5;

R^2 er H;

R^3 på uavhengig basis er H, F, Cl;

R^4 er (b) C_1-C_8-alkyl,

(g) metoksy;

R^5 er (c) C_{1-6}-acyl som eventuelt er substituert med OH,

(f) C_{1-6}-alkoksykarbonyl som eventuelt er substituert med fenyl,

(k) isoksazinylkarbonyl, indolylkarbonyl;

m er 0-2;

n er 1-3; og

o er 0-3,

eller i farmasøytisk henseende aksepterbare salter av disse forbindelser.

En metode for behandling av mikrobielle infeksjoner hos mennesker eller varmblodige dyr skjer ved at en pasient som har behov for behandlingen, gis en effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller II som ovenfor angitt. Forbindelsen kan administreres i et farmasøytisk preparat, enten oralt, parenteralt eller topisk. Fortrinnsvis administreres forbindelsen oralt eller parenteralt i en mengde av fra 0,1 til 100 mg/kg kroppsvekt pr. døgn, mer foretrukket fra 3,0 til 50 mg/kg kroppsvekt pr. døgn.

Nærmere redegjørelse for oppfinnelsen

Med den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes nye

spirosykliske og kondenserte bisykliske diazinyl- og karbazinyloksazolidinoner med strukturformler I og II som ovenfor angitt. Forbindelsene er nyttige antimikrobielle midler som er effektive mot en rekke humane og veterinære patogener, spesielt aerobe grampositive bakterier, deriblant flerresistente stafylokokker, streptokokker og enterokokker, samt anaerobe organismer som f.eks. bakteroider og arter av clostridia, og syrefaste bakterier som f.eks. Mycobacterium tuberculosis og andre mykobakterielle arter.

Særlig foretrukne forbindelser er

(a) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 1),

(b) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(benzyloksyacetyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 2) eller

(c) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(hydroksyacetyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 3),

(d) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(5-isoksazolinoyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 4),

(e) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(2-indolylkarbonyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 5),

(f) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(karbometoksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 6),

(g) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(formyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 7),

(h) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(acetyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 8),

(i) (S)-N-[[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 9),

(j) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-2-(karbobenzyloksy)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-nonan-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazoli-

dinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 10),

(k) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-2-(karbometoksy)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-nonan-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 11),

(l) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-2-(acetoksyacetyl)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-nonan-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 12) eller

(m) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-2-(hydroksyacetyl)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-nonan-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 13).

Den foretrukne absolutte konfigurasjon ved oksazolidinonringens C-5-atom i forbindelsene ifølge oppfinnelsen er som vist i strukturene med formlene I og II. Denne absolutte konfigurasjon betegnes (S) i Cahn-Ingold-Prelog-nomenklatursystemet. Det er denne (S)-enantiomer som er farmakologisk aktiv. Den racemiske blanding er anvendelig på samme måte og for samme formål som den rene (S)-enantiomer, med den forskjell at det må benyttes en dobbelt så stor mengde racemisk materiale for å avstedkomme den samme antibakterielle virkning. Det vil være klart for en fagmann på området at når et kiralsenter er til stede i diazinyl- eller karbazinyldelen av forbindelsene med strukturformler I og II, kan det foreligge diastereomerer. I racemiske og enantiomerisk anrikede former omfattes også disse diastereomerer innenfor rammen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen med formler I og II.

Så vel organiske som uorganiske syrer kan anvendes for å danne ikke-toksiske, farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssalter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, når dette er aktuelt. Eksempler på syrer er svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, saltsyre, sitronsyre, eddiksyre, melkesyre, vinsyre, pamonsyre, etandisulfonsyre, sulfaminsyre, ravsyre, sykloheksylsulfaminsyre, fumarsyre, maleinsyre og benzosyre. Disse salter lar seg lett fremstille etter i faget kjente metoder.

Farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved at forbindelsene med formel I eller II blandes med en fast eller væskeformig, farmasøytisk aksepterbar bærer og eventuelt med farmasøytisk aksepterbare hjelpestoffer og eksipienser i henhold til standard og konvensjonelle metoder.

Slike farmasøytiske preparater kan så anvendes for behandling av mikrobielle infeksjoner hos mennesker eller varmblodige dyr (pasienter) ved bruk av diverse administreringsmetoder, i terapeutisk effektive mengder. Typiske mengder kan være fra 0,1 til 100 mg/kg kroppsvekt pr. døgn, mer foretrukket fra 3,0 til 50 mg/kg kroppsvekt pr. døgn.

Preparater i fast form innbefatter pulvere, tabletter, dispergerbare granuler, kapsler og stikkpiller. En fast bærer kan utgjøres av minst én substans som også kan tjene som diluent, smaksstoff, oppløseliggjørende middel, smøremiddel, oppslemmingsmiddel, bindemiddel, tablettnedbrytningsmiddel og innkapslingsmiddel. Inerte faste bærere innbefatter magnesiumkarbonat, magnesiumstearat, talkum, sukker, laktose, pektin, dekstrin, stivelse, gelatin, cellulosematerialer, lavtsmeltende voks, kokossmør og lignende. Preparater i flytende form innbefatter oppløsninger, suspensjoner og emulsjoner. Eksempelvis kan det tilveiebringes oppløsninger av forbindelsene ifølge oppfinnelsen hvor disse er oppløst i vann, vann-propylenglykolsystemer og vann-polyetylenglykolsystemer, eventuelt inneholdende egnede konvensjonelle fargestoffer, smaksstoffer, stabiliseringsmidler og fortykningsmidler.

Fortrinnsvis tilveiebringes det farmasøytiske preparat ved hjelp av konvensjonelle metoder i en enhetsdoseform inneholdende effektive eller avpassede mengder av den aktive bestanddel, dvs. av forbindelsen med formel I ifølge oppfinnelsen.

Mengden av aktiv bestanddel, dvs. av forbindelsen med formel I eller II ifølge oppfinnelsen, i det farmasøytiske preparat og i enhetsdoseformen av dette kan variere eller tilpasses innenfor et bredt område, avhengig av den gitte anvendelse, av styrken på den valgte forbindelse og av den ønskede konsentrasjon. Vanligvis vil mengden av aktiv forbindelse være i området mellom 0,5 % og 90 % av preparatets vekt.

Anvendt terapeutisk for å behandle eller bekjempe bakterieinfeksjoner hos varmblodige dyr vil forbindelsene eller de farmasøytiske preparater derav bli administrert oralt og/eller parenteralt i doser som gir og opprettholder en konsentrasjon, dvs. en mengde eller et blodnivå av aktiv bestanddel i det behandlede dyr som vil være antibakterielt

effektiv. Vanligvis vil en slik antibakterielt effektiv mengde eller dose av aktiv bestanddel være i området fra 0,1 til 100, fortrinnsvis fra 3,0 til 50, mg/kg kroppsvekt pr. døgn. Det vil forstås at dosene kan variere, avhengig av pasienten, graden av den bakterielle infeksjon som behandles og den valgte forbindelse. Det vil også forstås at den innledningsvis administrerte dose kan økes ut over den ovennevnte øvre mengde for hurtig å oppnå det ønskede blodnivå, eller at den innledende dose kan være mindre enn den optimale, og at den daglige dose kan økes progressivt under behandlingen, avhengig av den aktuelle situasjon. Om ønskes, kan den daglige dose også deles i flere doser for administrering, f.eks. fra to til fem ganger pr. døgn.

Forbindelsene med formel I eller II ifølge oppfinnelsen administreres parenteralt, dvs. ved injeksjon, f.eks. ved intravenøs injeksjon, eller etter andre parenterale administreringsmetoder. Farmasøytiske preparater for parenteral administrering vil vanligvis inneholde en farmasøytisk akseptabar mengde av forbindelsen med formel I eller II i form av et oppløselig salt (syreaddisjonssalt eller basesalt) oppløst i en farmasøytisk aksepterbar væskebærer som f.eks. vann for injeksjon og en buffer for å fremskaffe en passende bufret, isotonisk oppløsning, f.eks. en oppløsning med pH på ca. 3-7. Egnede buffere innbefatter f.eks. trinatriumortofosfat, natriumbikarbonat, natriumsitrat, N-metylglukamin, L(+)-lysin og L(+)-arginin, for bare å nevne noen få representative buffere. Forbindelsen med formel I eller II vil vanligvis være oppløst i bæreren i en tilstrekkelig mengde til at det oppnås en farmasøytisk aksepterbar, injiserbar konsentrasjon i området fra 1 mg/ml til 400 mg/ml oppløsning. Det resulterende væskeformige, farmasøytiske preparat vil administreres med henblikk på å oppnå den ovennevnte antibakterielt effektive dose.

En fremgangsmåte for fremstilling av oksazolidinoner med formlene I og II i enantiomerisk ren form er vist i reaksjonsskjemaer I-VI.

Som det fremgår av reaksjonsskjema I, er kondenserte bisykliske diaziner og karbaziner med struktur 1 kjent fra litteraturen, se EP 0 350 733 A2; Dave, P.R., Forohar, F.,

Axenrod, T., Qi, L., Watnick, C., Yazdekhasti, H., Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 8965; Jacquet, J.-P., Bouzard, D., Kiechel, J.-R., Remuzon, P., Tetrahedron Lett. **1991**, 32, 1565; JP 8956 673; Chem. Abstr. **1989**, 111, 153779w; Loftus, P. et al., J. Heterocycl. Chem. **1983**, 20, 321; Gobeaux, B., Ghosez, L., Heterocycles **1989**, 28, 29; Xu, W., Zhang, X.-M., Mariano, P.S., J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 8863. Også spirosykliske diaziner og karbaziner med struktur 2 er kjente forbindelser, se Culbertson, T.P., Sanches, J.P., Gambino, L., Sesnie, J.A., J. Med. Chem. **1990**, 33, 2270; Domagala, J.M. et al.; US patent 4 638 067, 1987; Xu, W., Zhang, X.-M., Mariano, P.S., J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 8863.

Reaksjonsskjemaer II-VI gir en oversikt over syntesene av antibakterielle oksazolidinoner med strukturformler I og II fra diaziner eller karbaziner 1 og 2.

Som vist i reaksjonsskjema II, omsettes diazin eller karbazin 1 med et funksjonalisert nitrobenzen 3 (X = halogen eller trifluormetansulfonat) i nærvær av en egnet kombinasjon av base og oppløsningsmiddel, f.eks. dibasisk kaliumfosfat i dimetylsulfoksid eller N,N-diisopropyletylamin i acetonitril eller THF, og ved en egnet temperatur, i typiske tilfeller ved en temperatur fra romtemperatur til 70 °C, for fremstilling av adduktet 4. Det vil forstås av en fagmann på området at gruppen R^1 i forbindelse 1 vil kunne kreve tilstedeværelse av en egnet beskyttende gruppe. Når f.eks. R^1 er nitrogen i det tilfellet hvor det benyttes et diazin, har benzyl vist seg å være en effektiv beskyttende gruppe for å blokkere denne stilling. Når karbazin anvendes (R^1 = funksjonalisert karbon), kan ømfintlige grupper som f.eks. en hydroksylgruppe beskyttes i form av deres tert.-butyldimetylsilyletere. I det tilfellet hvor R^1 er en karbonylgruppe, vil en forhåndsoverføring av denne til et ketal beskytte denne funksjonelle gruppe mot påfølgende kjemiske omdannelser. Det vil forstås av fagfolk på området at disse beskyttende grupper kun er representative, og at alternative grupper, som f.eks. den beskrevet av Greene, T.W., Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. utg., John Wiley & Sons, New York, 1991, også kan benyttes. Nitrogruppen i 4 reduseres deretter ved katalytisk hydrogenering i nærvær av en egnet katalysator, som f.eks. 10 %

palladium på karbon eller W-2-Raney-nikkel, og i et egnet oppløsningsmiddel som f.eks. THF/H_2O. Når dette sistnevnte oppløsningsmiddelsystem anvendes, filtreres først reaksjonsblandingen for å fjerne katalysatoren, hvoretter filtratet inneholdende det som mellomprodukt oppnådde anilin behandles med f.eks. natriumbikarbonat og benzyl- eller metylklorformiat for dannelse av de tilsvarende benzyl-(R = CH_2Ph) eller metyl-(R = CH_3)uretanderivater **5**. Når R^1 er en benzylaminogruppe, vil benzylgruppen gå tapt under hydrogeneringsbetingelsene og erstattes f.eks. med en Cbz-gruppe under den påfølgende reaksjon for fremstilling av uretan. Uretanene **5** deprotoneres deretter med en egnet base, som f.eks. n-butyllitium (n-BuLi), litiumdiisopropylamid (LDA) eller litiumbis-(trimetylsilyl)-amid, i et egnet oppløsningsmiddel som f.eks. tetrahydrofuran (THF) og ved en passende temperatur, f.eks. ved fra -78 °C til -60 °C, hvorved det fås et litiert mellomprodukt som så behandles med et kommersielt tilgjengelig (-)-(R)-glysidylbutyrat. Ved oppvarming til omgivelsestemperatur fås direkte 5-(hydroksymetyl)oksazolidinonene **6** i enantiomerisk anriket form.

Som vist i reaksjonsskjema III, overføres så forbindelse **6** til det tilsvarende mesylat **7** (R = metyl) eller arylsulfonat **7** (R = $ArSO_2$, f.eks. p-toluensulfonyl) ved innvirkning av f.eks. metansulfonylklorid/pyridin eller metansulfonylklorid/trietylamin/diklormetan eller p-toluensulfonylklorid/pyridin. Det resulterende sulfonatderivat **7** omsettes så med en azidkilde som f.eks. natrium- eller kaliumazid, i et aprotisk oppløsningsmiddel som f.eks. N,N-dimetylformamid (DMF) eller 1-metyl-2-pyrrolidinon, eventuelt i nærvær av en katalysator som f.eks. 18-krone-6-, ved en temperatur på 50-90 °C, hvorved azidet **8** fås. Azidet reduseres så ved hydrogenering med palladium på karbon eller en platinakatalysator i et egnet oppløsningsmiddel som f.eks. etylacetat eller metanol, hvorved det tilsvarende amin **9** fås. Alternativt kan azidet **8** reduseres ved å behandles med en treverdig fosforforbindelse som f.eks. trifenylfosfin i et egnet oppløsningsmiddel, så som tetrahydrofuran, med påfølgende tilsetning av vann. Det som mellomprodukt dannede amin **9** kan også fremstilles ved behandling av ftalimidderivatet **10** (fremstilt ved omsetning av sulfonatet **7** med kaliumftalimid i et egnet opp-

løsningsmiddel, f.eks. acetonitril, ved tilbakeløpstemperatur) med metylamin i etanol/H_2O ved tilbakeløpstemperatur. Alternativt kan aminet 9 fremstilles direkte fra mesylatet 7 ved ammonolyse i et oppløsningsmiddelsystem bestående av H_2O/isopropanol/THF i en forseglet reaksjonsbeholder neddykket i et oljebad med temperatur 70-95 °C. Aminet 9 acyleres da etter reaksjoner som vil være velkjente for fagfolk på området, under dannelse av oksazolidinoner av struktur 11. Eksempelvis kan aminet omsettes med et syreklorid eller syreanhydrid i et basisk oppløsningsmiddel som f.eks. pyridin, ved en temperatur i området fra -30 °C til 30 °C for dannelse av den acylerte forbindelse 11 (R^4 = eventuelt substituert alkyl). Det vil være innlysende for en fagmann på området at også andre karbonylgrupper innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse lett vil kunne bindes til aminet 9 etter standard acyleringsmetoder, f.eks. ved hjelp av metodene belyst av March, J., "Advanced Organic Chemistry", 3. utg., John Wiley & Sons, New York, 1985, s. 370-375, for dannelse av ytterligere eksempler på 11. Oksazolidinonene 11 er eksempler på forbindelser med strukturformel I, som er gjenstand for oppfinnelsen.

Som vist i reaksjonsskjemaer IV og V, kan utvalgte eksempler på de kondenserte bisykliske diazin- og karbazinholdige oksazolidinoner 11, som i seg selv er antibakterielle midler med strukturformel I, bearbeides videre til ytterligere forbindelser med formel I.

Forbindelse 12 (se reaksjonsskjema IV), som fås på en effektiv måte ved katalytisk hydrogenolyse av det tilsvarende Cbz-beskyttede derivat 11 (R^1 = CbzN), kan N-alkyleres etter prosedyrer som vil være velkjente for en fagmann på området, deriblant behandling av 12 med alkylhalogenider eller -tosylater i nærvær av en egnet base, for dannelse av forbindelser 13. Alternativt kan utvalgte alkylgrupper bindes til nitrogenatomet i 12 ved en reduktiv alkyleringsprosedyre, som beskrevet av March, J., "Advanced Organic Chemistry", 4. utg., John Wiley & Sons, New York, 1992, s. 898-900. Forbindelse 12 kan også overføres til forskjellige acylerte derivater 14 ved behandling av 12 med forskjellige karbonylderivater, som f.eks. syreklorider, anhydrider og lignende, i nærvær av egnede baser, og i egnede oppløsningsmidler som vil være

kjente for en fagmann på området. På tilsvarende måte fremstilles sulfonamidderivater **15** ved omsetning av **12** med alkyl- og arylsulfonylklorider i nærvær av egnede aminbaser og i egnede oppløsningsmidler som vil være kjente for en fagmann på området. Uretaner **16** fremstilles fra forbindelse **12** gjennom omsetning med klorformiater og lignende i nærvær av egnede baser og i egnede oppløsningsmiddelsystemer som vil være velkjente for en fagmann på området. Den ovenstående redegjørelse er representativ, men ikke uttømmende, da også andre derivater av **12** er mulige, f.eks. fremstilt ved omsetning av **12** med et isocyanat for fremstilling av ureaforbindelser **14** (R = NHY, hvor Y er en eventuelt substituert alkyl- eller fenylgruppe). Forbindelser **12-16** er kondenserte bisykliske diazinforbindelser som er eksempler på forbindelsene med strukturformel I, som er gjenstand for oppfinnelsen.

Forbindelse **17** (se reaksjonsskjema V), som lett fås fra ketalet **11** [R^1 = $C(OCH_2CH_2O)$] ved sur hydrolyse, f.eks. med p-toluensulfonsyre i aceton/vann, kan bearbeides videre til ytterligere eksempler på forbindelser med strukturformel I. Eksempelvis kan forskjellige hydrazonderivater **18** fremstilles ved omsetning av **17** med hydraziner, som beskrevet av Greene, T.W., Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. utg., John Wiley & Sons, New York, 1991, s. 212-213, og March, J., "Advanced Organic Chemistry", 4. utg., John Wiley & Sons, New York, 1992, s. 904-905. Oksimer **19** lar seg lett fremstille ved omsetning av **17** med f.eks. hydroksylaminhydroklorid eller metoksylaminhydroklorid i nærvær av en egnet base, som f.eks. pyridin, og i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. metanol, ved omgivelsestemperatur. Iminer **20** syntetiseres ved behandling av **17** med primære aminer, som beskrevet av March, J., "Advanced Organic Chemistry", 4. utg., John Wiley & Sons, New York, 1992, s. 896-897. Olefiniske derivater **21** fremstilles ved omsetning av **17** med diverse olefineringsreagenser, som f.eks. fosforylider og lignende, som vil være velkjente for en fagmann på området. Representative eksempler er beskrevet av March, J., "Advanced Organic Chemistry", 4. utg., John Wiley & Sons, New York, 1992, s. 956-963. Ketondelen av **17** lar seg modifisere ytterligere. Omsetning av **17** med Lawessons reagens eller alternative reagenser, som

beskrevet av March, J., "Advanced Organic Chemistry", 4. utg., John Wiley & Sons, New York, 1992, s. 893-894, gir det tilsvarende tioketon 22. Det vil være innlysende for en fagmann på området at ytterligere omdannelser av 17-22 er mulige. Eksempelvis vil katalytiske hydrogeneringsbetingelser eller boranbaserte reduksjonsmetoder selektivt redusere henholdsvis ketondelen, oksimdelen og olefindelen av 17, 19 og 21 og gi det tilsvarende hydroksy-, amino- og alkylderivat. Forbindelse 17 kan også overføres til de tilsvarende sykliske og asykliske ketaler og ditioketaler ved at 17 omsettes med dioler, ditioler, alkoholer eller tioler under betingelser f.eks. som beskrevet av Greene, T.W., Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. utg., John Wiley & Sons, New York, 1991, s. 177-207. Forbindelser 17-22 og de ovenfor beskrevne derivater representerer eksempler på kondenserte bisykliske karbazinoksazolidinoner med virkning som antibakterielle midler, som er gjenstand for den foreliggende oppfinnelse.

Det vil forstås av fagfolk på området at de beskrevne synteseprosedyrer for fremstilling av kondenserte bisykliske diazinyl- og karbazinyloksazolidinoner for bruk som antibakterielle midler bare er eksempler, og at alternative synteseprosesser er kjent, f.eks. enkelte av dem beskrevet i de anførte referanser. Det vil også forstås av fagfolk på området at den skisserte synteseprosess uten vesentlige endringer lett vil kunne tilpasses for fremstilling av antibakterielle spirosykliske diazinyl- og karbazinoksazolidinoner med strukturformel II, som også er gjenstand for denne oppfinnelse (se reaksjonsskjema VI).

Eksempel 1

(S)-N-[[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid

Trinn 1: Cis-3-benzyl-7-(2-fluor-4-nitrofenyl)-3,7-diaza-bisyklo-[3.3.0]-oktan

Til en oppløsning av 0,35 g (1,73 mmol) cis-3-benzyl-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan i 10 ml acetonitril settes 0,19 ml (1,73 mmol) 3,4-difluornitrobenzen og 0,60 g

(4,33 mmol) kaliumkarbonat under nitrogenatmosfære ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen omrøres i 15 timer, konsentreres i vakuum og fortynnes med 100 ml etylacetat. Den organiske fase vaskes med 3 x 20 ml vann og 20 ml saltoppløsning, tørkes over natriumsulfat, konsentreres i vakuum og kromatograferes på silikagel (230-400 mesh; 100 ml) under eluering med kloroform/metanol (99:1). De ønskede fraksjoner slås sammen (R_f = 0,49; TLC; kloroform/metanol; 95:5) og konsentreres i vakuum, hvorved den ønskede forbindelse fås. NMR ($CDCl_3$): 7,94; 7,88; 7,29; 6,62; 3,73; 3,64; 3,44; 2,97; 2,75; 2,55.

Trinn 2: Cis-3-(karbobenzyloksy)-7-[4-[(karbobenzyloksy)-amino]-2-fluorfenyl]-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan

9,11 g (26,71 mmol) cis-3-benzyl-7-(2-fluor-4-nitrofenyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan, 100 ml THF og 50 ml metanol føres sammen med 6,67 g 10 % palladium på karbon og 16,83 g (266,90 mmol) ammoniumformiat under nitrogen, kokes med tilbakeløpskjøling i 2,5 timer, avkjøles til romtemperatur, omrøres i 15 timer, filtreres gjennom celitt og konsentreres i vakuum, hvorved det fås et urent cis-3-(4-amino-2-fluorfenyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan. Dette cis-3-(4-amino-2-fluorfenyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan tilsettes 100 ml vann, 100 ml aceton og 7,75 g (56,07 mmol) kaliumkarbonat, hvoretter blandingen avkjøles til 0 °C og benzylklorformiat tilsettes langsomt til blandingen. Reaksjonsblandingen oppvarmes til romtemperatur, omrøres i 15 timer, konsentreres i vakuum og fortynnes med etylacetat. Den organiske fase vaskes med 2 x 150 ml vann og 150 ml saltoppløsning, tørkes over natriumsulfat, konsentreres i vakuum og kromatograferes på silikagel (230-400 mesh; 100 ml) under eluering med heksan/etylacetat (80:20). De ønskede fraksjoner slås sammen (R_f = 0,41; TLC; heksan/etylacetat; 50:50) og konsentreres i vakuum, hvorved den ønskede forbindelse fås. Smp. 121-122 °C.

Trinn 3: (R)-[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metanol

I en flammetørket kolbe kjølt til -78 °C og utstyrt

med et nitrogeninntak innføres 7,25 g (14,81 mmol) cis-3-(karbobenzyloksy)-7-[4-[(karbobenzyloksy)-amino]-2-fluorfenyl]-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan, 100 ml THF og 9,72 ml (15,55 mmol) 1,6 M butyllitium. Reaksjonsblandingen omrøres ved -78 °C i 1 time, før 2,26 ml (15,99 mmol) (R)-(-)-glysidylbutyrat tilsettes langsomt og omrøres så i 2 timer ved 78 °C og i 15 timer ved romtemperatur. 50 ml mettet ammoniumklorid tilsettes, og den vandige fase ekstraheres med 2 x 50 ml etylacetat. Ekstraktene slås sammen, vaskes med 50 ml saltoppløsning, tørkes over natriumsulfat, konsentreres i vakuum og kromatograferes på silikagel (230-400 mesh; 100 ml) under eluering med kloroform/metanol (99:1). De ønskede fraksjoner slås sammen (R_f = 0,13; TLC; kloroform/metanol; 95:5) og konsentreres i vakuum, hvorved den ønskede forbindelse fås. Smp. 168-171 °C.

Trinn 4: (S)-N-[[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid

I en flammetørket kolbe utstyrt med et nitrogeninntak innføres 1,75 g (3,84 mmol) (R)-[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metanol og 100 ml metylenklorid kjølt til 0 °C. 0,80 ml (5,76 mmol) trietylamin og metansulfonylklorid tilsettes, og blandingen omrøres ved 0 °C i 2 timer, hvoretter den oppvarmes til romtemperatur i løpet av 1 time. Reaksjonsblandingen vaskes med 30 ml vann, 30 ml mettet natriumbikarbonat og 30 ml saltoppløsning, tørkes over natriumsulfat og konsentreres i vakuum, hvorved det fås et urent (R)-[[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-metansulfonat. Det oppnådde (R)-[[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-metansulfonat føres sammen med 5 ml THF, 5 ml isopropanol og 10 ml konsentrert ammoniumhydroksid inn i et forseglbart rør og oppvarmes ved 92 °C i 10 timer. Reaksjonsblandingen fortynnes med 50 ml metylenklorid og vaskes med 30 ml saltoppløsning, tørkes over natriumsulfat og konsentreres i vakuum, hvorved (S)-[[3-[4-

[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-amin fås. 1,67 g (3,67 mmol) urent (S)-[[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-amin oppløses i 20 ml metylenklorid, oppløsningen kjøles til 0 °C under nitrogen, 0,89 ml (11,02 mmol) pyridin og 0,43 ml (4,59 mmol) eddiksyreanhydrid tilsettes, og reaksjonsblandingen omrøres i 15 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen fortynnes med 50 ml metylenklorid, vaskes med 25 ml 1 N HCl, 25 ml mettet natriumbikarbonat og 25 ml saltoppløsning, tørkes over natriumsulfat, konsentreres i vakuum og kromatograferes på silikagel (230-400 mesh; 200 ml) under eluering med kloroform/metanol (98:2). De ønskede fraksjoner slås sammen (R_f = 0,15; TLC; kloroform/metanol; 95:5) og konsentreres i vakuum, hvorved den ønskede forbindelse fås. Smp. 165-168 °C.

Eksempel 2

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(benzyloksyacetyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid

150 mg (0,30 mmol) (S)-N-[[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid, 5 ml metylenklorid og 10 ml metanol føres sammen med 30 mg 10 % palladium på karbon, og blandingen anbringes i en hydrogenatmosfære (i en ballong) i 15 timer. Reaksjonsblandingen filtreres gjennom celitt og konsentreres i vakuum, hvorved det fås et urent (S)-N-[[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid. Det urene amin tas opp i 15 ml metylenklorid og kjøles til 0 °C, hvoretter det tilsettes 0,09 ml (0,67 mmol) trietylamin og 0,06 ml (0,40 mmol) benzyloksyacetylklorid. Reaksjonsblandingen oppvarmes til romtemperatur, omrøres i 15 timer og fortynnes med 100 ml metylenklorid. Den organiske fase vaskes med 2 x 50 ml vann og 150 ml saltoppløsning, tørkes over natriumsulfat, konsentreres i vakuum og kromatograferes på silikagel (230-400 mesh; 100 ml) under eluering med kloroform/metanol (95:5). De ønskede fraksjoner slås sammen (R_f = 0,41; TLC;

kloroform/metanol; 90:10) og konsentreres i vakuum, hvorved den ønskede forbindelse fås. Smp. 138-140 °C.

Eksempel 3

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(hydroksyacetyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid

110 mg (0,22 mmol) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(benzyloksyacetyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid, 25 ml metanol og 100 mg 10 % palladium på karbon føres sammen og anbringes under et hydrogentrykk på 40 p.s.i., hvoretter blandingen ristes i 5 døgn. Reaksjonsblandingen filtreres gjennom celitt, konsentreres i vakuum og kromatograferes på silikagel (230-400 mesh; 100 ml) under eluering med kloroform/metanol (95:5). De ønskede fraksjoner slås sammen (R_f = 0,20; TLC; kloroform/metanol; 90:10) og konsentreres i vakuum, hvorved den ønskede forbindelse fås. Smp. 167-168 °C.

Eksempel 4

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(5-isoksazolinoyl)-3,7-diaza-bisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid

150 mg (0,30 mmol) (S)-N-[[3-[4-[cis-3-(karbobenzyl-oksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid, 5 ml metylenklorid og 10 ml metanol føres sammen med 30 mg 10 % palladium på karbon, og blandingen holdes under en hydrogenatmosfære (i en ballong) i 15 timer. Reaksjonsblandingen filtreres gjennom celitt og konsentreres i vakuum, hvorved det fås et urent (S)-N-[[3-[4-[cis-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid. Til 115 mg (0,30 mmol) av det urene (S)-N-[[3-[4-[cis-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid oppløst i 5 ml pyridin ved 0 °C tilsettes 70 mg (0,35 mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid, 5 mg (0,05 mmol) 4-dimetylaminopyridin og 40 mg (0,35 mmol) isoksazol-5-karboksylsyre. Reaksjonsblandingen oppvarmes til romtemperatur, omrøres i 15 timer og fortynnes med 30 ml metylen-

klorid. Den organiske fase vaskes med 20 ml 1 N HCl og 20 ml saltoppløsning, tørkes over natriumsulfat, konsentreres i vakuum og kromatograferes på silikagel (230-400 mesh; 100 ml) under eluering med kloroform/metanol (97:3). De ønskede fraksjoner slås sammen (R_f = 0,16; TLC; kloroform/metanol; 95:5) og konsentreres i vakuum, hvorved den ønskede forbindelse fås. Smp. 172-175 °C.

Eksempel 5

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(2-indolylkarbonyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid

Når den generelle prosedyre ifølge eksempel 4 følges med mindre modifikasjoner, men ved bruk av 60 mg (0,35 mmol) indol-2-karboksylsyre istedenfor isoksazol-5-karboksylsyre, fås den ønskede forbindelse. Smp. 211 °C.

Eksempel 6

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(karbometoksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid

Når den generelle prosedyre ifølge eksempel 2 følges med mindre modifikasjoner, men ved bruk av 80 mg (0,80 mmol) metylklorformiat istedenfor benzyloksyacetylklorid og 240 mg (2,80 mmol) natriumbikarbonat istedenfor trietylamin, og ved bruk av 5 ml aceton og 5 ml vann som oppløsningsmiddel, fås den ønskede forbindelse. Smp. 128-132 °C.

Eksempel 7

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(formyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid

Når den generelle prosedyre ifølge eksempel 4 følges med mindre modifikasjoner, men ved bruk av 40 mg (0,60 mmol) maursyre istedenfor isoksazol-5-karboksylsyre, fås den ønskede forbindelse. HRMS: Beregnet for $C_{19}H_{23}N_4FO_4$: 390,1703. Funnet: 390,1709.

Eksempel 8

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(acetyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid

Når den generelle prosedyre ifølge eksempel 2 følges med mindre modifikasjoner, men ved bruk av 80 mg (1,05 mmol) acetylklorid istedenfor benzyloksyacetylklorid, fås den ønskede forbindelse. Smp. 168-170 °C.

Eksempel 9

(S)-N-[[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid

Trinn 1: Cis-3-benzyl-7-(4-nitrofenyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan

Når den generelle prosedyre ifølge eksempel 1, trinn 1, følges med mindre modifikasjoner, men ved bruk av 8,16 g (57,80 mmol) 4-fluornitrobenzen istedenfor 3,4-difluornitrobenzen, fås den i undertittelen angitte forbindelse. Smp. 121-123 °C.

Trinn 2: Cis-3-(karbobenzyloksy)-7-[4-[(karbobenzyloksy)-amino]-fenyl]-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan

Når den generelle prosedyre ifølge eksempel 1, trinn 2, følges med mindre modifikasjoner, men ved bruk av 1,00 g (3,10 mmol) cis-3-benzyl-7-(4-nitrofenyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan istedenfor cis-3-benzyl-7-(2-fluor-4-nitrofenyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan, fås den i undertittelen angitte forbindelse. Smp. 145-146 °C.

Trinn 3: (R)-[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-2-okso-5-oksazolidinyl]-metanol

Når den generelle prosedyre ifølge eksempel 1, trinn 3, følges med mindre modifikasjoner, men ved bruk av 575 mg (1,22 mmol) cis-3-(karbobenzyloksy)-7-[4-[(karbobenzyloksy)-amino]-fenyl]-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan istedenfor cis-3-(karbobenzyloksy)-7-[4-[(karbobenzyloksy)-amino]-3-fluorfenyl]-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan, fås den i undertittelen angitte forbindelse. Smp. 163-164 °C.

Trinn 4: (S)-N-[[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diaza-bisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid

Når den generelle prosedyre ifølge eksempel 1, trinn 4, følges med mindre modifikasjoner, men ved bruk av 280 mg (0,65 mmol) (R)-[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diaza-bisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metanol istedenfor (R)-[[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-3-fluorfenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metanol, fås den ønskede forbindelse. Smp. 135-140 °C.

Eksempel 10

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-2-(karbobenzyloksy)-2,8-diaza-bisyklo-[4.3.0]-nonan-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid

Trinn 1:

24,6 mmol (±)-cis-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-nonan ble oppløst i 30 ml DMSO. Oppløsningen ble behandlet med 8,6 g (49,2 mmol) K_2HPO_4, etterfulgt av 3,9 g (24,6 mmol) 3,4-difluornitrobenzen. Blandingen antok en klar oransje farge. Blandingen ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur under N_2. Blandingen ble deretter helt over i en skilletrakt sammen med $CHCl_3$. Oppløsningen ble vasket med H_2O og saltoppløsning. Den organiske fase ble fraskilt og tørket over vannfritt Na_2SO_4. Oppløsningen ble filtrert og inndampet til en oransjefarget olje som ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med en gradient på 1-5 % MeOH/$CHCl_3$. Dette ga 4,2 g produkt i form av et oransjefarget, voksaktig, fast stoff. Smp. 77-79 °C.

Trinn 2:

1,5 g (5,65 mmol) av det nitroaromatiske produkt oppnådd i trinn 1 ble oppløst i 50 ml THF. Oppløsningen ble behandlet med katalysatoren 10 % Pd/C under en nitrogenstrøm. Blandingen ble avgasset ved evakuering og gjennomblåst tre ganger med N_2, etterfulgt av ny evakuering og gjennomblåsing tre ganger med H_2. Blandingen ble holdt under et hydrogentrykk

på 2,46 atm. H_2 og ble ristet i Parr-kolben. Etter 4 timers reaksjonstid viste det seg ved TLC at utgangsmaterialet var blitt forbrukt. Oppløsningen ble fortynnet med 50 ml aceton/H_2O i blandingsforholdet 1:1, og blandingen ble kjølt til 0 °C. Reaksjonsblandingen ble behandlet med 1,4 g (17,0 mmol) fast $NaHCO_3$ og deretter med 2,0 g (11,9 mmol) benzylklorformiat. Blandingen ble så tillatt å stå natten over under oppvarming til romtemperatur. Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen fortynnet med CH_2Cl_2 og filtrert gjennom celitt. Filtratet ble helt over i en skilletrakt sammen med H_2O. Blandingen ble ristet, og den organiske fase ble fraskilt, vasket med saltoppløsning og deretter tørket over vannfritt Na_2SO_4. Oppløsningen ble filtrert og inndampet, hvorved det ble oppnådd et fast stoff som ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med heksan/EtOAc i blandingsforholdet 5:1. 2,0 g U-141248 ble isolert som et gult, fast stoff. Dette materialet ble omkrystallisert fra 10 % EtOAc/heksan, hvorved det ble oppnådd et hvitt, fast stoff. Smp. 139-140 °C.

Trinn 3:

505 mg (1,00 mmol) av produktet fra trinn 2 ble oppløst i 10 ml tørt THF, og oppløsningen ble kjølt til -78 °C. Oppløsningen ble behandlet med 656 µl (1,05 mmol 1,6 M oppløsning av n-BuLi i heksaner (Aldrich) ved hjelp av en sprøyte. Etter 10 minutter ble 151 mg (1,05 mmol) (R)-glysidylbutyrat tilsatt, og blandingen ble tillatt å stå under omrøring og oppvarming til romtemperatur natten over. Etter 14 timer ble blandingen undersøkt ved TLC, hvilken undersøkelse viste at utgangsmaterialet var blitt forbrukt. Reaksjonsblandingen ble helt over i en skilletrakt sammen med EtOAc. Blandingen ble vasket med mettet, vandig NH_4Cl og saltoppløsning. Den organiske fase ble fraskilt og tørket over vannfritt Na_2SO_4. Det ble så foretatt filtrering og inndampning, hvorved det ble oppnådd et residuum som ble renset ved radiell kromatografi under eluering med en gradient på 1-3 % MeOH/$CHCl_3$. Det ble isolert 294 mg mellomprodukt bestående av 5-(hydroksymetyl)-oksazolidinon i form av et lysebrunt skum. Smp. 71-73 °C.

Trinn 4:

880 mg (1,90 mmol) av alkoholen fremstilt i trinn 3 ble oppløst i 15 ml tørt CH_2Cl_2, og oppløsningen ble kjølt til 0 °C. Oppløsningen ble behandlet med 336 mg (3,32 mmol) Et_3N og omrørt i 5 minutter. Deretter ble 561 mg (2,53 mmol) fast 3-nitrobenzensulfonylklorid (nosylCl) tilsatt og blandingen omrørt i fryseren natten over. Etter 15 timer viste det seg ved TLC at den som utgangsmateriale benyttede alkohol var blitt forbrukt, og at det var blitt dannet et nytt produkt med høyere R_f-verdi. Reaksjonsblandingen ble helt over i en skilletrakt sammen med CH_2Cl_2. Oppløsningen ble vasket med 1,0 N vandig HCl og mettet natriumbikarbonat. Den organiske fase ble fraskilt og tørket over vannfritt Na_2SO_4. Etter filtrering og inndampning ble det oppnådd 1,3 g av nosylatet som et oransjefarget skum. Dette materialet ble benyttet uten å renses.

Trinn 5:

1,9 mmol av det urene nosylat ble oppløst i 10 ml CH_3CN, og oppløsningen ble overført til et forseglbart rør. Oppløsningen ble fortynnet med 5 ml isopropanol og 10 ml 28 % vandig NH_4OH. Røret ble forseglet og oppvarmet til 65 °C. Etter 15 timer ble oppløsningen avkjølt til romtemperatur, og TLC viste at nosylatet var blitt forbrukt. Reaksjonsblandingen ble helt over i en skilletrakt sammen med CH_2Cl_2. Oppløsningen ble vasket med mettet, vandig $NaHCO_3$ og saltoppløsning. Den organiske fase ble fraskilt og tørket over vannfritt Na_2SO_4. Etter filtrering og inndampning ble det oppnådd et urent amin i form av et skum. Dette materialet ble oppløst i 20 ml tørt CH_2Cl_2, og oppløsningen ble kjølt til 0 °C. Reaksjonsblandingen ble behandlet med 500 µl tørt pyridin sammen med et overskudd av Ac_2O (200 µl). Blandingen ble tillatt å stå natten over under oppvarming til romtemperatur. Etter 18 timer ble reaksjonsblandingen helt over i en skilletrakt sammen med CH_2Cl_2. Oppløsningen ble vasket med 1,0 N vandig HCl og mettet, vandig $NaHCO_3$. Den organiske fase ble fraskilt og tørket over vannfritt Na_2SO_4. Oppløsningen ble filtrert og inndampet, hvorved det ble oppnådd et lysebrunt skum som ble renset på silikagel ved radiell kromatografi under eluering med 3 % MeOH/$CHCl_3$. Det

ble derved oppnådd 776 mg av den ønskede sluttforbindelse som et lysebrunt skum (blanding av diastereomerer). Smp. 74-76 °C. HRMS (EI): Beregnet for $C_{27}H_{31}FN_4O_5$: 510,2278. Funnet: 510,2278.

Eksempel 11

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-2-(karbometoksy)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-nonan-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid

Trinn 1:

850 mg (1,7 mmol) av utgangsmaterialet, eksempel 10, ble oppløst i 20 ml MeOH. Oppløsningen ble behandlet med 85 mg av katalysatoren 10 % Pd/C under en nitrogenstrøm. Parr-kolben ble evakuert og gjennomblåst tre ganger med N_2 og deretter evakuert på ny og gjennomblåst tre ganger med H_2. Blandingen ble holdt under et hydrogentrykk på 2,46 atm. H_2 og ble ristet i Parr-kolben. Etter 10 timers reaksjonstid viste det seg ved TLC at utgangsmaterialet var forbrukt. Oppløsningen ble filtrert gjennom celitt, og filtratet ble inndampet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd 585 mg av et lysebrunt skum. Dette urene amin ble benyttet uten rensing.

Trinn 2:

380 mg (1,01 mmol) av det urene amin ble oppløst i aceton/H_2O i mengdeforholdet 1:1, og oppløsningen ble kjølt til 0 °C. 170 mg (2,02 mmol) fast $NaCHO_3$ ble tilsatt sammen med 119 mg (1,26 mmol) metylklorformiat. Blandingen ble tillatt å stå natten over under oppvarming til romtemperatur. Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen helt over i en skilletrakt sammen med CH_2Cl_2. Blandingen ble vasket med H_2O og saltoppløsning. Den organiske fase ble fraskilt og tørket over vannfritt Na_2SO_4. Oppløsningen ble filtrert og inndampet, hvorved det ble oppnådd et hvitt skum som ble renset ved radiell kromatografi under eluering med 20 % $CH_3CN/CHCl_3$. Dette ga 367 mg av den ønskede forbindelse som et hvitt skum (blanding av diastereomerer). Smp. 83-85 °C. HRMS (EI): Beregnet for $C_{21}H_{27}FN_4O_5$: 434,1-965. Funnet: 434,1971.

Eksempel 12
(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-2-(acetoksyacetyl)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-nonan-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid

Trinn 1:

500 mg (1,33 mmol) av det i eksempel 11, trinn 1, som mellomprodukt oppnådde urene amin ble oppløst i 10 ml tørt CH_2Cl_2. Oppløsningen ble kjølt til 0 °C og behandlet med 1,0 ml tørt pyridin, etterfulgt av 218 mg (1,59 mmol) acetoksyacetylklorid. Blandingen ble tillatt å stå under omrøring natten over under oppvarming til romtemperatur. Etter 18 timer viste en TLC-analyse at utgangsmaterialet var blitt forbrukt. Reaksjonsblandingen ble helt over i en skilletrakt sammen med CH_2Cl_2. Oppløsningen ble vasket med 0,5 N vandig HCl, mettet, vandig $NaHCO_3$ og saltoppløsning. Den organiske fase ble fraskilt og tørket over vannfritt Na_2SO_4. Etter filtrering og inndampning ble det oppnådd en gummi som ble renset ved radiell kromatografi under eluering med 10 % CH_3CN/2 % MeOH/$CHCl_3$. Dette ga 426 mg av den ønskede forbindelse i form av et hvitt, skumaktig, fast stoff (blanding av diastereomerer). Smp. 113-116 °C. HRMS (EI): Beregnet for $C_{23}H_{29}FN_4O_6$: 476,2071. Funnet: 476,2065.

Eksempel 13
(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-2-(hydroksyacetyl)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-nonan-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid

Trinn 1:

325 mg (0,68 mmol) utgangsmateriale bestående av forbindelsen ifølge eksempel 12 ble oppløst i 6 ml MeOH. Oppløsningen ble kjølt til 0 °C under N_2. Oppløsningen ble behandlet med 3,0 ml 10 % vandig K_2CO_3. Blandingen ble omrørt i 2 timer. TLC viste da at U-141950 var blitt forbrukt. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av 1,0 N vandig HCl til pH 6,5 (lakmus). Reaksjonsblandingen ble helt over i en skilletrakt sammen med CH_2Cl_2. Oppløsningen ble vasket med H_2O og saltoppløsning. Den organiske fase ble fraskilt og tørket over

vannfritt Na_2SO_4. Etter filtrering og inndampning ble det oppnådd 276 mg av den ønskede forbindelse i form av et hvitt skum (blanding av diastereomerer). Smp. 102-110 °C. HRMS (EI): Beregnet for $C_{21}H_{27}FN_4O_5$: 434,1965. Funnet: 434,1975.

Etter de generelle prosedyrer skissert i reaksjonsskjemaene og i henhold til metodene benyttet i eksempler 1-13, spesielt for fremstilling av (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 1), (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(benzyloksyacetyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 2), (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(hydroksyacetyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 3), og (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(5-isoksazolinoyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 4), kan de følgende ytterligere forbindelser med formel I fremstilles:

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(acetoksyacetyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(formyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(2-karbometoksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[(S,S)-2-(karbobenzyloksy)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-non-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[(S,S)-2-(hydroksyacetyl)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-non-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[(S,S)-2-(formyl)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-non-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[(S,S)-2-(karbometoksy)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-non-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[(R,R)-2-(karbobenzyloksy)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-non-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[(R,R)-2-(hydroksyacetyl)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-non-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[(R,R)-2-(formyl)-2,8-diaza-bisyklo-[4.3.0]-non-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[(R,R)-2-(karbometoksy)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-non-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,6-diazabisyklo-[3.2.0]-heptan-6-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidin-yl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(hydroksyacetyl)-3,6-diazabisyklo-[3.2.0]-heptan-6-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidin-yl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(formyl)-3,6-diaza-bisyklo-[3.2.0]-heptan-6-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(karbometoksy)-3,6-diaza-bisyklo-[3.2.0]-heptan-6-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-6-(karbobenzyloksy)-3,6-diazabisyklo-[3.2.0]-heptan-3-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidin-yl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-6-(hydroksyacetyl)-3,6-diazabisyklo-[3.2.0]-heptan-3-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidin-yl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-6-(formyl)-3,6-diaza-bisyklo-[3.2.0]-heptan-3-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-6-(cyanometyl)-3,6-diaza-bisyklo-[3.2.0]-heptan-3-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-6-(karbometoksy)-3,6-diaza-bisyklo-[3.2.0]-heptan-3-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid.

De følgende ytterligere forbindelser med formel II kan fremstilles ved bruk av metodene for fremstilling av forbindelser med formel I, som skissert i reaksjonsskjema VI:

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[7-(hydroksyacetyl)-2,7-diazaspiro-[4.4]-nonan-2-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[7-(formyl)-2,7-diazaspiro-[4.4]-nonan-2-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[7-(karbometoksy)-2,7-diazaspiro-[4.4]-nonan-2-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid;

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(hydroksyacetyl)-1,7-diazaspiro-[4.4]-nonan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid; og

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[1-(formyl)-1,7-diazaspiro-[4.4]-nonan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid.

Antibakteriell aktivitet

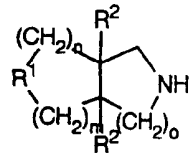
De som antibakterielle midler virkende oksazolidinoner ifølge oppfinnelsen har nyttig virkning mot en rekke forskjellige organismer. Aktiviteten in vitro av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bestemmes ved hjelp av standard testprosedyrer, som f.eks. bestemmelsen av den minste inhiberende konsentrasjon (MIC) ved agarfortynning, som beskrevet i "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically" (MFT), publisert i januar 1983 av National Committee for Clinical Laboratory Standards, 771 East Lancaster Avenue, Villanova, Pennsylvania 19084, USA. Aktiviteten av utvalgte forbindelser ifølge oppfinnelsen overfor Staphylococcus aureus og Streptococcus pneumoniae er gitt i tabell 1.

Tabell 1

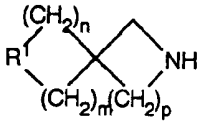
Minste inhiberende konsentrasjon (µg/ml)

Eksempel nr.	*S. aureus* UC® 9213	*S. pneumoniae* UC® 9213
1	4	2
2	8	1
3	4	< 0,5
Vancomycin	1	0,5

Reaksjonsskjema I

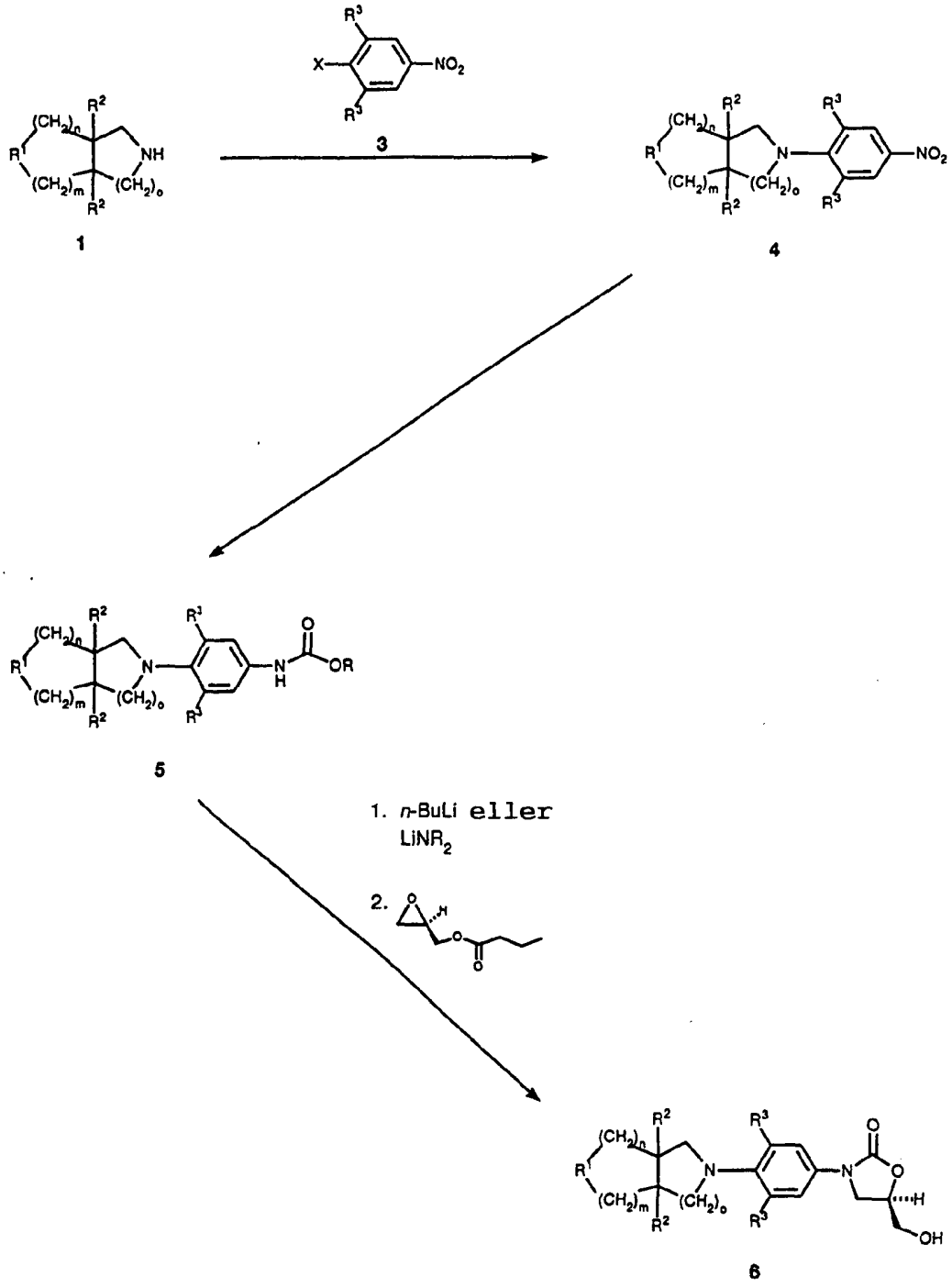


1

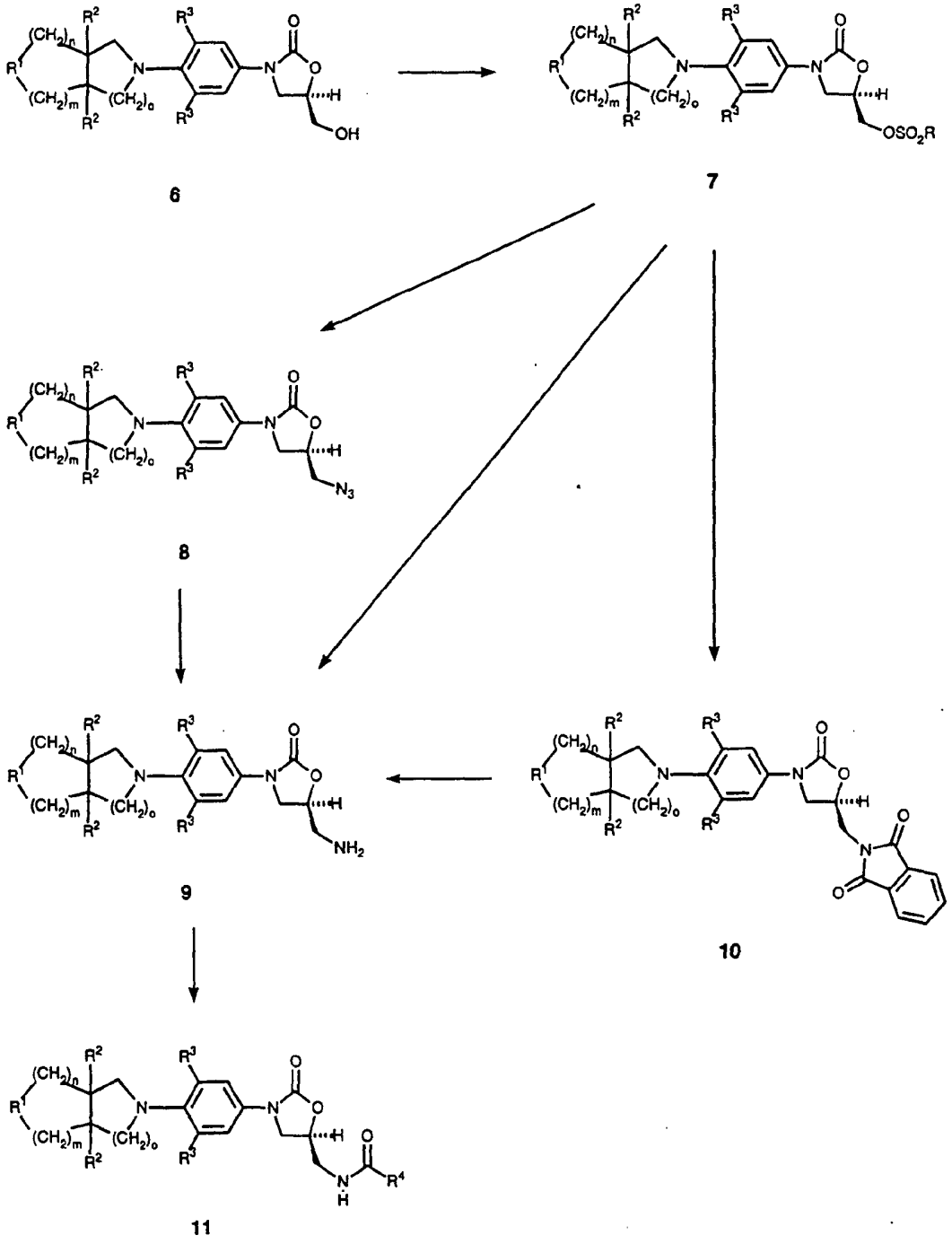


2

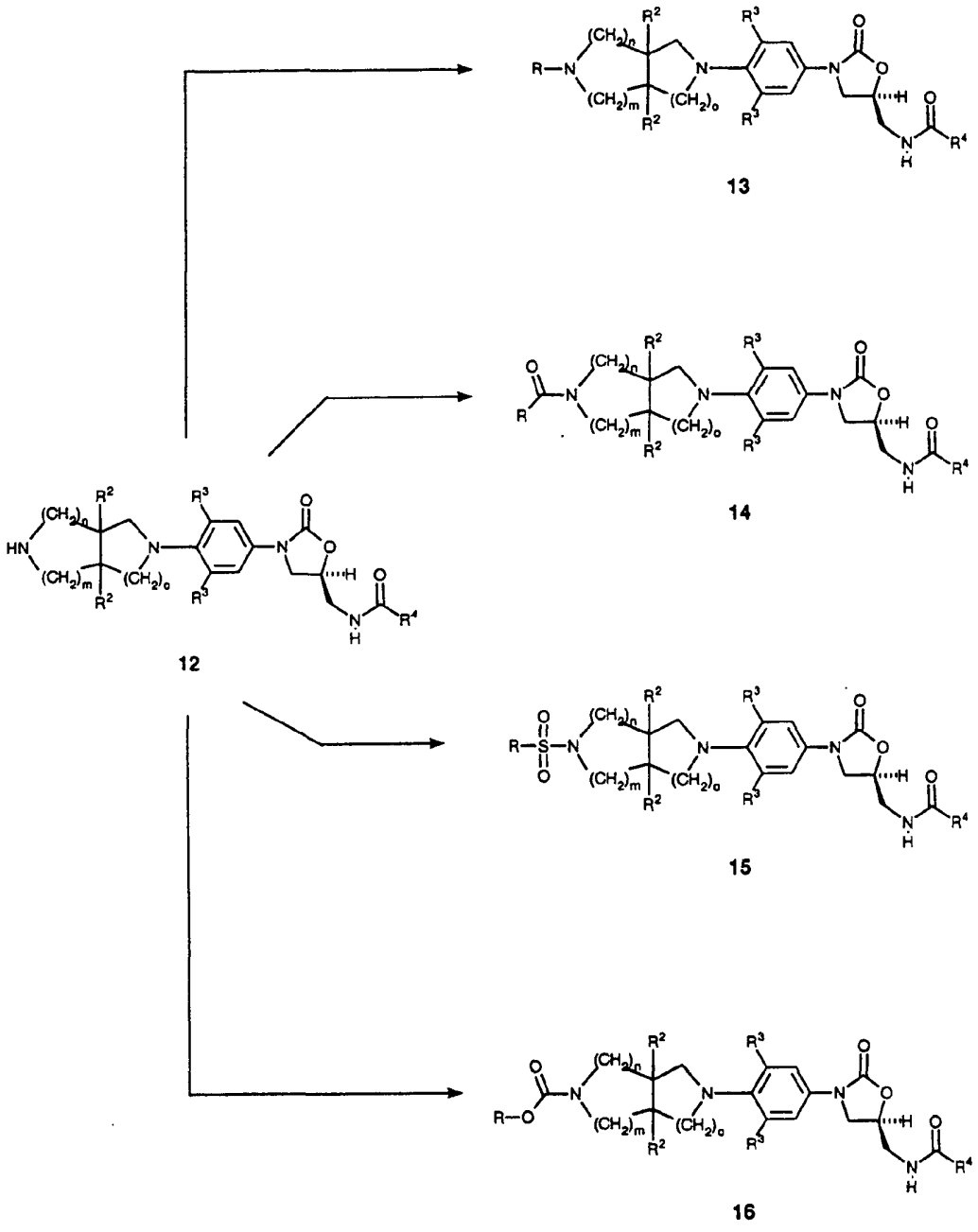
Reaksjonsskjema II



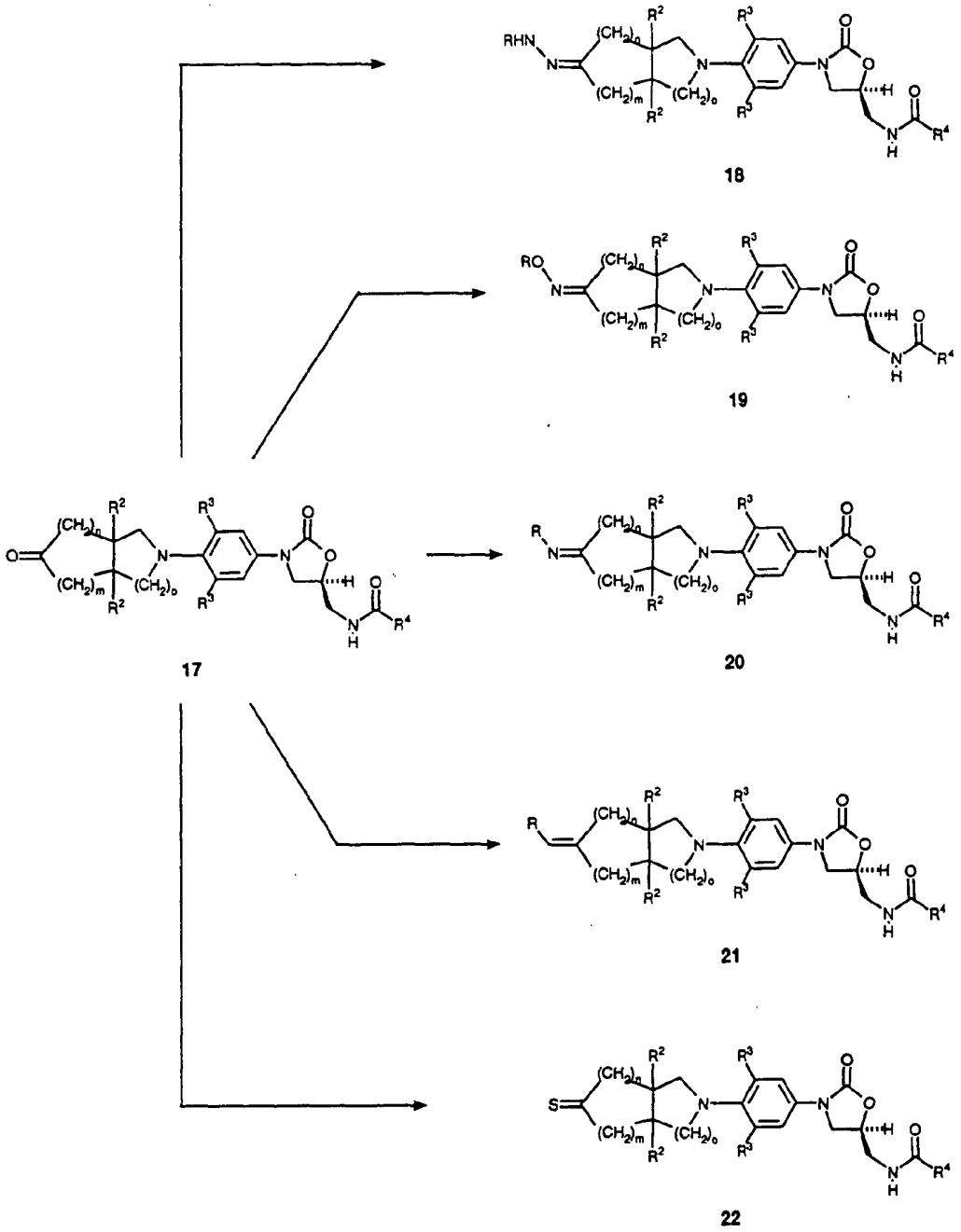
Reaksjonsskjema III



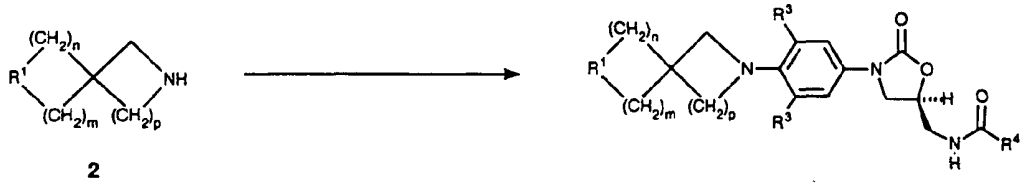
Reaksjonsskjema IV



Reaksjonsskjema V



Reaksjonsskjema VI

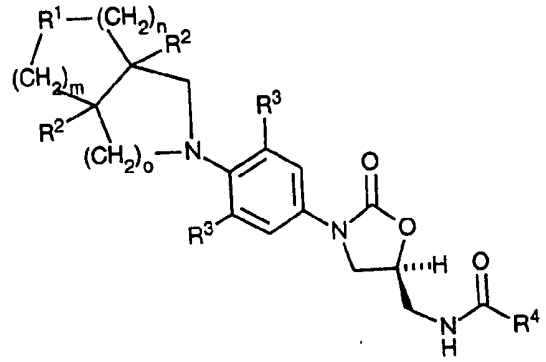


2

Formel II

Patentkrav

1. Forbindelser,
karakterisert ved at de har strukturformelen I:



formel I

og i farmasøytisk henseende aksepterbare salter derav, hvor:

R^1 er (a) NR^5;

R^2 er H;

R^3 på uavhengig basis er H, F, Cl;

R^4 er (b) C_1-C_8-alkyl,

(g) metoksy;

R^5 er (c) C_{1-6}-acyl som eventuelt er substituert med OH,

(f) C_{1-6}-alkoksykarbonyl som eventuelt er substituert med fenyl,

(k) isoksazinylkarbonyl, indolylkarbonyl,

(l) C_1-C_2-acyloksyacetyl;

m er 0-2;

n er 1-3; og

o er 0-3.

2. Forbindelser ifølge krav 1,
karakterisert ved at én R^3 er fluor, og at den andre er hydrogen.

3. Forbindelser ifølge krav 1,
karakterisert ved at hver R^3 er fluor.

4. Forbindelser ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^4 er metyl eller metoksy.

5. Forbindelser ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^4 er metyl.

6. Forbindelser ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^5 er hydroksyacetyl.

7. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er:

(a) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 1),

(b) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(benzyloksyacetyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 2) eller

(c) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(hydroksyacetyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 3),

(d) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(5-isoksazolinoyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 4),

(e) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(2-indolylkarbonyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 5),

(f) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(karbometoksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 6),

(g) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(formyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 7),

(h) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-3-(acetyl)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 8),

(i) (S)-N-[[3-[4-[cis-3-(karbobenzyloksy)-3,7-diazabisyklo-[3.3.0]-oktan-7-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 9),

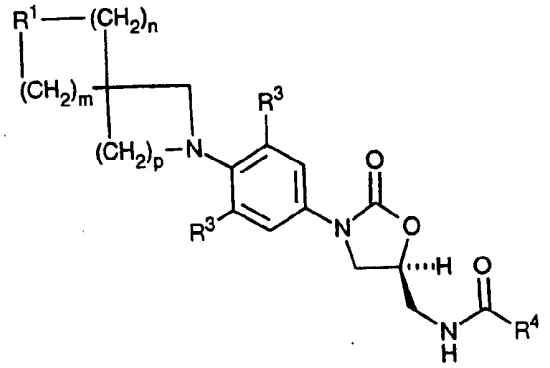
(j) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-2-(karbobenzyloksy)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-nonan-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 10),

(k) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-2-(karbometoksy)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-nonan-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 11),

(l) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-2-(acetoksyacetyl)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-nonan-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 12) eller

(m) (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[cis-2-(hydroksyacetyl)-2,8-diazabisyklo-[4.3.0]-nonan-8-yl]-fenyl]-2-okso-5-oksazolidinyl]-metyl]-acetamid (eksempel 13).

8. Forbindelser,
k a r a k t e r i s e r t v e d strukturformelen II:



formel II

og i farmasøytisk henseende aksepterbare salter derav, hvor:

R^1 er (a) NR^5;

R^2 er H;

R^3 på uavhengig basis er H, F, Cl;

R^4 er (b) C_1-C_8-alkyl,

(g) metoksy;

R^5 er (c) C_{1-6}-acyl som eventuelt er substituert med OH,

(f) C_{1-6}-alkoksykarbonyl som eventuelt er substituert med fenyl,

(k) isoksazinylkarbonyl, indolylkarbonyl;

m er 0-2;

n er 1-3; og
o er 0-3.

9. Forbindelser ifølge krav 8,
karakterisert ved at én R^3 er fluor, og at den andre er hydrogen.

10. Forbindelser ifølge krav 8,
karakterisert ved at hver R^3 er fluor.

11. Forbindelser ifølge krav 8,
karakterisert ved at R^4 er metyl eller metoksy.

12. Forbindelser ifølge krav 11,
karakterisert ved at R^4 er metoksy.

13. Forbindelser ifølge krav 12,
karakterisert ved at R^4 er metyl.

14. Forbindelser ifølge krav 8,
karakterisert ved at R^5 er hydroksyacetyl.

15. Farmasøytisk preparat,
karakterisert ved at det som aktiv bestanddel inneholder en forbindelse ifølge krav 1-14.