



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 37 615 T2 2007.12.27

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 028 940 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 37 615.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US98/20934

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 953 258.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 1999/024393

(86) PCT-Anmeldetag: 13.10.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 20.05.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 23.08.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 18.04.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 27.12.2007

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07C 233/16 (2006.01)

C07C 317/32 (2006.01)

C07C 251/24 (2006.01)

C07C 271/28 (2006.01)

C07D 263/20 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

64738 P 07.11.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Pharmacia & Upjohn Co. LLC, Kalamazoo, Mich.,  
US

(72) Erfinder:

PEARLMAN, Bruce A., Kalamazoo, MI 49008, US

(74) Vertreter:

Henkel, Feiler & Hänzel, 80333 München

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON OXAZOLIDINONEN

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

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

## Beschreibung

### 1. Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von pharmakologisch aktiven Oxazolidinonen und verschiedenen Zwischenprodukten, die bei dem Verfahren verwendet werden.

### 2. Beschreibung des Standes der Technik

**[0002]** Verschiedene 5-Acetamidomethyloxazolidinone sind dem Fachmann als pharmakologisch verwendbare antibakterielle Mittel bekannt. Verschiedene Verfahren sind dem Fachmann zur Herstellung dieser verwendbaren therapeutischen Mittel bekannt.

**[0003]** Die US-Patente 5 164 510, 5 182 403 und 5 225 565 offenbaren 5'-Indolinyloxazolidinone, 3-(5'-Indolyl)oxazolidinone, 3-(kondensierter-Ring-substituierte)Phenoxyloxazolidinone, die jeweils als antibakterielle Mittel verwendbar sind.

**[0004]** Die US-Patente 5 231 188 und 5 247 090 offenbaren verschiedene tricyclische Oxazolidinone mit [6.5.5]- und [6.6.5]-kondensiertem Ring, die als antibakterielle Mittel verwendbar sind.

**[0005]** Die internationale Veröffentlichung WO 93/09103 offenbart antibakterielle Mittel von Mono- und Dihalogenphenoxyloxazolidinon, die als pharmazeutische Mittel wegen deren antibakterieller Wirkung verwendbar sind.

**[0006]** Verfahren des Standes der Technik zur Herstellung von Oxazolidinonen umfassen die Kondensation eines aromatischen Carbamats mit einem keinen Stickstoff enthaltenden 3-Kohlenstoff-Reagens unter Bildung eines Oxazolidinonzwischenprodukts mit einem Hydroxymethylsubstituenten an der 5-Position. Das Hydroxyl muss dann durch eine Acetamidogruppe ersetzt werden, um die pharmakologisch aktiven 5-Acetamidomethyloxazolidinone zu erhalten. Viele Varianten dieses im Wesentlichen zweistufigen Verfahrens wurden entwickelt.

**[0007]** Die US 4 150 029, 4 250 318, 4 476 136, 4 340 606 und 4 461 773 offenbaren die Synthese von 5-Hydroxymethyloxazolidinonen aus Aminen (R-NHX<sub>1</sub>, worin X<sub>1</sub> -H oder p-Toluol-sulfonyl ist) und R,S-Glycidol (C<sup>#</sup>H<sub>2</sub>-O-C<sup>#</sup>H-CH<sub>2</sub>-OH, worin die mit <sup>#</sup> markierten Kohlenstoffatome miteinander verbunden, cyclisiert sind, wobei ein Epoxid gebildet wird). Das Gemisch der durch dieses Verfahren hergestellten Enantiomere (der Formel R-NH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH) wird durch fraktionierte Kristallisation der Mandelsäuresalze getrennt. Das enantiomerenreine R-Diol wird dann in die entsprechenden 5R-hydroxymethylsubstituierten Oxazolidinone durch Kondensation mit Diethylcarbonat in Gegenwart von Natriummethoxid umgewandelt. Diese 5R-hydroxymethylsubstituierten Oxazolidinone müssen in einer anschließenden Stufe aminiert werden.

**[0008]** J. Med. Chem. 32, 1673 (1989), Tetrahedron 45, 1323 (1989) und das US-Patent 4 948 801 offenbaren ein Verfahren zur Herstellung von Oxazolidinonen, das die Umsetzung eines Isocyanats (R-N=C=O) mit (R)-Glycidylbutyrat in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Lithiumbromid-Tributylphosphinoxid-Komplexes unter Bildung des entsprechenden 5Rbutyryloxymethylsubstituierten Oxazolidinons umfasst. Das Verfahren wird bei 135–145° durchgeführt. Der Butyratester wird in einer anschließenden Stufe hydrolysiert, wobei das entsprechende 5R-hydroxymethylsubstituierte Oxazolidinon erhalten wird. Das 5R-hydroxymethylsubstituierte Oxazolidinon muss dann in einer anschließenden Stufe aminiert werden.

**[0009]** Abstracts of Papers, 206th National Meeting of the American Chemical Society, Chicago, IL, August, 1993; American Chemical Society: Washington, DC, 1993; ORGN 089; J. Med. Chem. 39, 673 (1996); J. Med. Chem. 39, 680 (1996); die internationalen Veröffentlichungen WO 93/09103, WO 93/09103, WO 95/07271 und WO 93/23384; die PCT-Anmeldungen PCT/US95/12751 und PCT/US95/10992; Abstracts of Papers, 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September, 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract Nr. F208; Abstracts of Papers, 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September, 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract Nr. F207; Abstracts of Papers, 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September, 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract Nr. F206; Abstracts of Papers, 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September, 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract Nr. F227; offenbaren die Reaktion eines Carbamats mit n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumhexamethyldisilazid bei –78 bis –40° und an-

schließend mit Glycidylbutyrat bei  $-78^{\circ}$  und anschließendes Erwärmen auf  $20\text{--}25^{\circ}$ , wobei 5R-hydroxymethyl-substituierte Oxazolidinone gebildet werden, wobei der Ester während der Reaktion gespalten wird. Die 5R-hydroxymethylsubstituierten Oxazolidinone müssen dann in einer anschließenden Stufe aminiert werden.

**[0010]** Die internationale Veröffentlichung WO 95/07271 offenbart die Ammonolyse von 5R-methylsulfonyloxy-methylsubstituierten Oxazolidinonen.

**[0011]** Das US-Patent 4 476 136 offenbart ein Verfahren zur Umwandlung von 5-hydroxymethylsubstituierten Oxazolidinonen in die entsprechenden 5(S)-aminomethylsubstituierten Oxazolidinone (VII), das die Behandlung mit Methansulfonylchlorid und anschließend Kaliumphthalimid und anschließend Hydrazin umfasst.

**[0012]** J. Med. Chem. 32, 1673 (1989), und Tetrahedron 45, 1323 (1989), offenbaren ein Verfahren zur Umwandlung von 5-hydroxymethylsubstituierten Oxazolidinonen in die entsprechenden 5(S)-acetamidomethyl-substituierten Oxazolidinone, das die Behandlung mit Methansulfonylchlorid oder Tosylchlorid und anschließend Natriumazid und anschließend Trimethylphosphit oder Platindioxid/Wasserstoff und anschließend Essigsäure oder Acetylchlorid umfasst, wobei das gewünschte 5(S)-acetamidomethylsubstituierte Oxazolidinon erhalten wird.

**[0013]** Die US Provisional Application des Aktenzeichens 60/015 499 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von 5(S)-hydroxymethylsubstituierten Oxazolidinonzwischenprodukten, die bei der Herstellung der pharmakologisch aktiven 5(S)-Acetamidomethyloxazolidinone verwendbar sind. Sie offenbart ferner ein Verfahren zur Umwandlung der 5-hydroxymethylsubstituierten Oxazolidinonzwischenprodukte in 5-aminomethylsubstituierte Oxazolidinonzwischenprodukte, die acyliert werden können, wobei die pharmakologisch aktiven 5(S)-acetamidomethylsubstituierten Oxazolidinone hergestellt werden.

**[0014]** J. Med. Chem. 33, 2569 (1990) offenbart die Kondensation eines Isocyanats mit racemischem Glycidylazid unter Bildung eines racemischen 5-azidomethylsubstituierten Oxazolidinons. Zwei aufeinanderfolgende Stufen sind erforderlich, um das racemische azidomethylsubstituierte Oxazolidinon in racemisches 5-acetamidomethylsubstituiertes Oxazolidinon, das antibiotische Aktivität aufweist, umzuwandeln. Die vorliegende Erfindung wandelt Isocyanate in das (S)-Enantiomer von acetamidomethylsubstituierten Oxazolidinonen, die größere antibiotische Aktivität als die Racemate aufweisen, in einer Stufe um.

**[0015]** Das US-Patent 5 332 754 offenbart (Spalte 2, Zeilen 14-34), dass racemisches Oxazolidinon- $\text{CH}_2\text{-NH-Ac}$  in einer Stufe durch Kondensation eines Carbamats mit racemischem Glycidylacetamid "in Gegenwart von einer Base", wie einem Amin, "Alkalimetallhydroxid, Alkalimetallalkoxid und dergleichen" synthetisiert werden kann und dass "die Reaktion vorzugsweise unter Erhitzen ... vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen  $90^{\circ}\text{C}$  und  $110^{\circ}\text{C}$  durchgeführt wird" (Spalte 4, Zeilen 44-56). Es gibt Nachweise, dass unter diesen Bedingungen eine Umlagerung zu einem unerwünschten Produkt erfolgt. Das Patent gibt keine Ausbeuten oder eine Beschreibung dieses Verfahrens in den Beispielen an. Tatsächlich offenbaren die Beispiele kein einstufiges Verfahren, sondern mehrstufige Verfahren, die dem Fachmann geläufig sind, die die Mesylierung eines 5-hydroxymethylsubstituierten Oxazolidinons und eine anschließende Azidsubstitution, Hydrierung und Acetylierung des Amins umfassen. Siehe insbesondere die Beispiele 59-63. Die vorliegende Erfindung unterscheidet sich dadurch, dass das Inkontaktbringen zwischen dem Carbamat (IX) und dem Epoxid (VIIIB) unter Bedingungen durchgeführt wird, wobei die konkurrierende Umlagerung zu den unerwünschten Nebenprodukten in großem Umfang unterdrückt wird.

**[0016]** Tetrahedron Letters, 37, 7937-40 (1996) offenbart eine Reaktionsfolge zur Synthese von S-Glycidylacetamid ( $\text{R}^2 = \text{-NHAc}$ ) und ein Verfahren zur Kondensation eines Carbamats mit 1,1 Äquivalenten n-Butyllithium (THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ) und anschließend 2 Äquivalenten S-Glycidylacetamid unter Bildung des entsprechenden 5S-acetamidomethylsubstituierten Oxazolidinons.

**[0017]** Das US-Patent 3 654 298 offenbart die Synthese von 5-alkoxymethyl-3-arylsubstituierten Oxazolidinonen durch Natriummethoxid-induzierte Cyclisierung von Chlorcarbamaten. Die vorliegende Erfindung unterscheidet sich insofern, als der Substituent an der 5-Position Acylamino ist.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0018]** Die vorliegende Erfindung stellt einen (S)-sekundären Alkohol der Formel (VIIIA) bereit.

**[0019]** Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Herstellung eines (S)-3-Kohlenstoff-Aminoal-

kohols der Formel (V) bereit, das (1) das Inkontaktbringen eines Nichtstickstoffaddukts der Formel (I) mit wässrigem Ammoniak (II) in Gegenwart eines (S)-geschützten Epoxids der Formel (III) und (2) das Inkontaktbringen des Reaktionsgemischs der Stufe (1) mit einer Säure umfasst.

**[0020]** Ferner wird ein Verfahren zur Herstellung eines (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohols der Formel (V) bereitgestellt, das (1) das Inkontaktbringen eines Phthalimids der Formel (VI) mit einem (S)-geschützten Epoxid der Formel (III) in Gegenwart von Kaliumphthalimid in DMF oder DMAc unter Bildung eines (S)-Phthalimidalkohols der Formel (IVC) und (2) das Inkontaktbringen des Produkts der Stufe (1) mit einer wässrigen Säure umfasst.

**[0021]** Zusätzlich wird ein Verfahren zur Herstellung eines sekundären Alkohols der Formel (VIIA) bereitgestellt, das (1) das Inkontaktbringen eines (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohols der Formel (V) mit einem Acylierungsmittel und einem Tri(alkyl)amin umfasst.

**[0022]** Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Herstellung eines (S)-R<sub>o</sub>-xa-RING-CH<sub>2</sub>-NH-CO-R<sub>N</sub> der Formel (X) bereit, das (1) das Inkontaktbringen eines Carbamats der Formel (IX) mit dem (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohol (V) in Gegenwart eines Lithiumkations und einer Base, deren konjugierte Säure einen pK<sub>a</sub>-Wert von größer als etwa 8 aufweist, unter Bildung eines (S)-Oxazolidinon-freien-Amins der Formel (XIII) und (2) das Acylieren des (S)-Oxazolidinon-freien-Amins (XIII) mit einem Acylierungsmittel, das aus der Gruppe von einem Säureanhydrid der Formel O(CO-R<sub>N</sub>)<sub>2</sub> oder einem Säurehalogenid der Formel R<sub>N</sub>-CO-X<sub>4</sub> ausgewählt ist, und einem Tri(alkyl)amin, worin Alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ist, umfasst.

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

**[0023]** Die vorliegende Erfindung umfasst sowohl neue Zwischenprodukte als auch Verfahren, die bei der Herstellung von kommerziell nutzbaren Oxazolidinon-Antibiotika (X) verwendbar sind.

**[0024]** Das drei Kohlenstoffe und Stickstoff enthaltende Fragment des (S)-sekundären Alkohols (VIIA) kann auf zwei verschiedene Weisen hergestellt werden. Dieses Fragment ergibt die zwei benachbarten Kohlenstoffatome des Oxazolidinonrings, das daran gebundene Methylenkohlenstoffatom sowie das an die Methylengruppe gebundene Stickstoffatom. Dieses drei Kohlenstoffe und Stickstoff enthaltende Fragment des (S)-sekundären Alkohols (VIIA) wird nach dem Verfahren von Reaktionsschema C hergestellt.

**[0025]** Das Reaktionsschema A offenbart ein Verfahren zur Herstellung des (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohols (V) aus dem (S)-X<sub>2</sub>-Epoxid (III) unter Verwendung eines keinen Stickstoff enthaltenden Adduks (I) und von Ammoniak (II) als Stickstoffquelle. In dem (S)-X<sub>2</sub>-Epoxid (III) und anderen Verbindungen dieser Erfindung gibt # an, dass die mit einem (#) markierten Atome aneinander gebunden sind, was zur Bildung eines Rings (Epoxid) führt. Für die (S)-X<sub>2</sub>-Epoxide (III) ist X<sub>2</sub> vorzugsweise -Cl. Die (S)-X<sub>2</sub>-Epoxide (III) sind entweder dem Fachmann bekannt oder können aus dem Fachmann bekannten Verbindungen nach dem Fachmann bekannten Verfahren ohne Weiteres hergestellt werden. Für das keinen Stickstoff enthaltende Addukt (I) ist X<sub>0</sub> vorzugsweise -Φ; noch besser ist X<sub>0</sub> -Φ. Die Reaktion des Nichtstickstoffaddukts (I), von Ammoniak (II) und dem (S)-X<sub>2</sub>-Epoxid (III) wird wie in den Beispielen 1 und 14 angegeben durchgeführt. Es ist anzumerken, dass, wenn mit enantiomerenreinem (S)-X<sub>2</sub>-Epoxid (III) begonnen wird, dann enantiomerenreiner (S)-geschützter Alkohol (IVA) erhalten wird. Die absolute Konfiguration des Kohlenstoffatoms in dem pharmakologisch verwendbaren (S)-Oxazolidinon-CH<sub>2</sub>-CO-R<sub>1</sub>-Produkt (X) ist "S" und daher ist es günstig, mit enantiomerenreinem (S)-X<sub>2</sub>-Epoxid (III) zu beginnen und enantiomerenreinen (S)-geschützten Alkohol (IVA) zu erhalten, siehe Reaktionsschema A. In den Reaktionsschemata und Ansprüchen bezeichnet das "", wie -C\*(a)(b)-, das asymmetrische Kohlenstoffatom, das die entsprechende Enantiomerenkonfiguration (S) derart aufweist, dass, wenn dieses Kohlenstoffatom Teil des (S)-Oxazolidinon-CH<sub>2</sub>-CO-R<sub>1</sub> (X) wird, dies das richtige Enantiomer ist. Wenn eine beliebige der chemischen Reaktionsfolgen der Verfahren der vorliegenden Erfindung mit einer optisch unreinen (racemischen) Form statt mit einer enantiomerenreinen Form begonnen wird, ist es dem Fachmann klar, dass die erhaltenen Produkte die entsprechenden optisch unreinen (racemischen) Formen sind.

**[0026]** Der (S)-geschützte Alkohol (IVA) wird dann mit einer Säure in Kontakt gebracht, wobei der entsprechende (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohol (V) gebildet wird. Weder die Natur, die Stärke noch die Menge der Säure ist entscheidend wichtig. Vorzugsweise weist die Säure einen pK<sub>a</sub>-Wert von weniger als 4 auf. Es ist unwesentlich, ob die Säure organisch oder anorganisch ist. Der (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohol wird das Kation und der Nichtprotonteil der Säure das Anion. Beispielsweise wird, wenn das Gemisch mit Schwefelsäure angesäuert wird, der (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohol (V) als das Sulfatsalz erhalten. Die Natur des Anions ist nicht wichtig.

**[0027]** Das Reaktionsschema B offenbart einen Weg zur Herstellung des gewünschten (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohols (V) aus dem gleichen (S)-X<sub>2</sub>-Epoxid (III), jedoch unter Verwendung eines stickstoffhaltigen Addukts (VI). In dieser Situation ist kein Ammoniak (II) notwendig. In der Endstufe des Verfahrens, wenn das Produkt der Stufe 1 mit wässriger Säure in Kontakt gebracht wird, ist die Säure vorzugsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure.

**[0028]** Das Reaktionsschema C offenbart das Verfahren zur Umwandlung des (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohols (V) in den entsprechenden (S)-sekundären Alkohol (VIIIA). Zur Umwandlung des (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohols (V) in den entsprechenden (S)-sekundären Alkohol (VIIIA) wird der 3-Kohlenstoff-Aminoalkohol (5) mit einem passenden Acylierungsreagens, wie einem Acylhalogenid oder Acylanhydrid, unter dem Fachmann bekannten Acylierungsreaktionsbedingungen, siehe Beispiel 2, umgesetzt. Vorzugsweise ist das Acylierungsreagens aus der Gruppe von einem Säureanhydrid der Formel O(CO-R<sub>N</sub>)<sub>2</sub>, worin R<sub>N</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl ist, oder einem Säurehalogenid der Formel R<sub>N</sub>-CO-X<sub>4</sub>, worin X<sub>4</sub> -Cl oder -Br ist, und einem Tri(alkyl)amin, worin Alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ist, ausgewählt. Vorzugsweise ist R<sub>N</sub> C<sub>1</sub>-Alkyl und X<sub>4</sub> -Cl. Noch besser ist das Acylierungsreagens das Acylanhydrid und vorzugsweise ist das Acylanhydrid Essigsäureanhydrid.

**[0029]** Das Reaktionsschema G offenbart die Reaktion des Carbamats (IX) direkt mit dem (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohol (V) unter Bildung des (S)-Oxazolidinon-freien-Amins (XIII), das dann acyliert wird, wobei das (S)-Oxazolidinon-CH<sub>2</sub>-NH-CO-R<sub>N</sub> (X) erhalten wird. Das Verfahren umfasst ein Carbamat der Formel R<sub>o<sub>xa</sub></sub>-NH-CO-O-CH<sub>2</sub>-X<sub>1</sub> (IX). Die Carbamate (IX) sind dem Fachmann bekannt oder können aus bekannten Verbindungen durch dem Fachmann bekannte Verfahren ohne Weiteres hergestellt werden. Vorzugsweise ist X<sub>1</sub> -H. R<sub>o<sub>xa</sub></sub> ist Phenyl, das mit einem -F und einer substituierten Aminogruppe substituiert ist. Substituierte Aminogruppen umfassen 4-(Benzoyloxycarbonyl)-1-piperazinyl, 4-Morpholinyl und 4-Hydroxyacetylpirazinyl. Vorzugsweise ist R<sub>o<sub>xa</sub></sub> 3-Fluor-4-[4-(benzoyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]phenyl oder 3-Fluor-4-(4-morpholinyl)phenyl. Das Carbamat (IX) und (V) werden durch Inkontaktbringen der Reaktionsteilnehmer mit einer Base umgesetzt. Die Natur derselben ist unkritisch, solang sie stark genug ist, um das Carbamat (IX) zu deprotonieren. Verwendbare Basen sind diejenigen, deren konjugierte Säure einen pK<sub>a</sub>-Wert von größer als etwa 8 aufweist. Bevorzugte Basen umfassen Verbindungen, die aus der Gruppe von Alkoxyverbindungen von 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, einem Carbonat, Methyl-, sek-Butyl- und tert-Butylcarbanionen, Tri(alkyl)aminen, wobei die Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, der konjugierten Base des Carbamats (II), DBU, DBN, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, 2,2,2-Trichlorethoxid und Cl<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-O<sup>-</sup> ausgewählt sind; wobei am stärksten bevorzugte Basen Basen sind, in denen die Base ein Alkoxy mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen ist. Vorzugsweise sind die 4- oder 5-Kohlenstoff-Alkoholbasen tert-Amylat oder tert-Butoxid. Natrium- oder Kaliumbasen in Kombination mit einem Lithiumsalz (wie Lithiumchlorid oder Lithiumbromid) können verwendet werden, wobei das Lithiumkation und die Base in situ gebildet werden. Die Natur des Lösemittels ist unkritisch. Verwendbare Lösemittel umfassen cyclische Ether, wie THF, Amide, wie DMF und DMAC, Amine, wie Triethylamin, Acetonitril, und Alkohole, wie tert-Amylalkohol und tert-Butylalkohol. Die Wahl des Lösemittels hängt von der Löslichkeit des Carbamats (IX) und von (V) ab, die dem Fachmann geläufig ist.

**[0030]** Von den (S)-Oxazolidinon-CH<sub>2</sub>-CO-Aminen (X) ist bekannt, dass sie als antibiotische Arzneimittel verwendbar sind.

#### Definitionen und Übereinkünfte

**[0031]** Die folgenden Definitionen und Erklärungen gelten für die durchgängig in diesem gesamten Dokument einschließlich sowohl der Beschreibung als auch der Ansprüche verwendeten Ausdrücke.

#### I. Übereinkünfte für Formeln und Definitionen von Variablen

**[0032]** Die chemischen Formeln verschiedener Verbindungen oder Molekülfragmente in der Beschreibung und den Ansprüchen können variable Substituenten zusätzlich zu ausdrücklich definierten Strukturmerkmalen enthalten. Diese variablen Substituenten werden durch einen Buchstaben oder einen Buchstaben mit einem anschließenden Zahlenindex, beispielsweise "Z<sub>1</sub>" oder "R<sub>i</sub>", wobei "i" eine ganze Zahl ist, angegeben. Diese variablen Substituenten sind entweder einwertig oder zweiwertig, d. h. sie stehen für eine Gruppe, die über eine oder zwei chemische Bindungen an der Formel hängt. Beispielsweise steht eine Gruppe Z<sub>1</sub> für eine zweiwertige Variable, wenn sie an der Formel CH<sub>3</sub>-C(=Z<sub>1</sub>)H hängt. Die Gruppen R<sub>i</sub> und R<sub>j</sub> stehen für einwertige variable Substituenten, wenn sie an der Formel CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-C(R<sub>i</sub>)(R<sub>j</sub>)-H hängen. Wenn chemische Formeln in linearer Form, wie oben, gezeichnet sind, sind in Klammern enthaltene variable Substituenten an das unmittelbar links des in Klammern eingeschlossenen variablen Substituenten stehende Atom gebunden. Wenn zwei oder mehr aufeinanderfolgende variable Substituenten in Klammern eingeschlossen sind, ist jeder der aufeinander-

folgenden variablen Substituenten an das links unmittelbar vorher stehende Atom, das nicht in Klammern eingeschlossen ist, gebunden. Deshalb sind in der obigen Formel sowohl  $R_i$  als auch  $R_j$  an das vorhergehende Kohlenstoffatom gebunden. Außerdem werden bei einem beliebigen Molekül mit einem etablierten System der Kohlenstoffnummerierung, wie Steroiden, diese Kohlenstoffatome mit  $C_i$ , wobei "i" die der Kohlenstoffatomnummer entsprechende ganze Zahl ist, bezeichnet. Beispielsweise bezeichnet  $C_6$  die Position 6 oder die Kohlenstoffatomnummer in dem Steroidkern gemäß der traditionellen Bezeichnung durch Fachleute auf dem Gebiet der Steroidchemie. In ähnlicher Weise bedeutet der Ausdruck " $R_6$ " einen variablen Substituenten (entweder einwertig oder zweiwertig) an der  $C_6$ -Position.

**[0033]** In linearer Form gezeichnete chemische Formeln oder Teile derselben bedeuten Atome in einer linearen Kette. Das Symbol "-" bedeutet im allgemeinen eine Bindung zwischen zwei Atomen in der Kette. Daher bedeutet  $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}(R_i)\text{-CH}_3$  eine 2-substituierte 1-Methoxypropanverbindung. In ähnlicher Weise bedeutet das Symbol "=" eine Doppelbindung, z. B.  $\text{CH}_2=\text{C}(R_i)\text{-O-CH}_3$  und das Symbol "≡" eine Dreifachbindung, z. B.  $\text{HC}\equiv\text{C-CH}(R_i)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ . Carbonylgruppen werden auf eine von zwei Arten dargestellt: -CO- oder -C(=O)-, wobei die erstere der Einfachheit wegen bevorzugt ist.

**[0034]** Chemische Formeln von cyclischen (Ring)Verbindungen oder Molekülfragmenten können in linearer Form dargestellt werden. Daher kann die Verbindung 4-Chlor-2-methylpyridin in linearer Form durch  $\text{N}^*=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CH=CCl-CH=C}^*\text{H}$  mit der Übereinkunft, dass die mit einem Stern (\*) markierten Atome aneinander gebunden sind, was zur Bildung eines Rings führt, dargestellt werden. In ähnlicher Weise kann das cyclische Molekülfragment 4-(Ethyl)-1-piperazinyl durch  $-\text{N}^*(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{-CH}_2\text{-C}^*\text{H}_2$  dargestellt werden.

**[0035]** Eine starre cyclische (Ring)Struktur für beliebige Verbindungen legt hierbei für Substituenten, die an jedem der Kohlenstoffatome der starren cyclischen Verbindung hängen, eine Orientierung bezüglich der Ringebene fest. Bei gesättigten Verbindungen, die zwei an einem Kohlenstoffatom, das Teil eines cyclischen Systems ist, hängende Substituenten besitzen,  $-\text{C}(X_1)(X_2)-$ , können die zwei Substituenten relativ zum Ring entweder in axialer oder äquatorialer Position sein und zwischen axial/äquatorial wechseln. Die Position der zwei Substituenten relativ zum Ring und zueinander bleibt jedoch fixiert. Zwar kann jeder der zwei Substituenten zeitweilig in der Ebene des Rings (äquatorial) im Gegensatz zu oberhalb oder unterhalb der Ebene (axial) liegen, doch ist ein Substituent immer oberhalb des anderen. In solche Verbindungen beschreibenden chemischen Strukturformeln wird ein Substituent ( $X_1$ ), der "unterhalb" eines anderen Substituenten ( $X_2$ ) liegt, als in Alpha( $\alpha$ )-Konfiguration vorliegend angegeben und durch eine Verbindung mit dem Kohlenstoffatom durch eine unterbrochene, gestrichelte oder punktierte Linie, d. h. das Symbol "---" oder "..." angegeben. Der entsprechende Substituent ( $X_2$ ), der "oberhalb" des anderen ( $X_1$ ) gebunden ist, wird als in Beta( $\beta$ )-Konfiguration vorliegend angegeben und durch eine Verbindung mit dem Kohlenstoffatom durch eine nicht-unterbrochene Linie angegeben.

**[0036]** Wenn ein variabler Substituent zweiwertig ist, können die Valenzen bei der Festlegung der Variablen zusammengenommen oder getrennt oder beides genommen werden. Beispielsweise kann eine an einem Kohlenstoffatom hängende Variable  $R_i$ , wie  $-\text{C}(=\text{R}_i)-$ , zweiwertig sein und als Oxo oder Keto (wodurch eine Carbonylgruppe (-CO-) gebildet wird) oder als zwei getrennt gebundene einwertige variable Substituenten  $\alpha\text{-R}_{i,j}$  und  $\beta\text{-R}_{i,k}$  definiert sein. Wenn eine zweiwertige Variable  $R_i$  als aus zwei einwertigen variablen Substituenten bestehend definiert wird, besteht die zur Festlegung der zweiwertigen Variablen verwendete Übereinkunft aus der Form " $\alpha\text{-R}_{i,j};\beta\text{-R}_{i,k}$ " oder einer Variante derselben. In diesem Fall hängen sowohl  $\alpha\text{-R}_{i,j}$  als auch  $\beta\text{-R}_{i,k}$  an dem Kohlenstoffatom unter Bildung von  $-\text{C}(\alpha\text{-R}_{i,j})(\beta\text{-R}_{i,k})-$ . Beispielsweise sind, wenn die zweiwertige Variable  $R_6$ ,  $-\text{C}(=\text{R}_6)-$ , als aus zwei einwertigen variablen Substituenten bestehend definiert wird, die zwei einwertigen variablen Substituenten  $\alpha\text{-R}_{6,1};\beta\text{-R}_{6,2}$ , ...  $\alpha\text{-R}_{6,9};\beta\text{-R}_{6,10}$  usw., wobei  $-\text{C}(\alpha\text{-R}_{6,1})(\beta\text{-R}_{6,2})$ , ...  $-\text{C}(\alpha\text{-R}_{6,9})(\beta\text{-R}_{6,10})$  usw. erhalten wird. In ähnlicher Weise sind für die zweiwertige Variable  $R_{11}$ ,  $-\text{C}(=\text{R}_{11})-$ , zwei einwertige variable Substituenten  $\alpha\text{-R}_{11,1};\beta\text{-R}_{11,2}$ . Für einen Ringsubstituenten, für den getrennte  $\alpha$ - und  $\beta$ -Orientierungen nicht existieren (beispielsweise aufgrund des Vorliegens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung im Ring), und für einen an ein Kohlenstoffatom, das nicht Teil eines Rings ist, gebundenen Substituenten wird die obige Übereinkunft dennoch verwendet, wobei jedoch die Bezeichnungen  $\alpha$  und  $\beta$  weggelassen werden.

**[0037]** Genau wie eine zweiwertige Variable als zwei getrennte einwertige variable Substituenten definiert werden kann, können zwei getrennte einwertige variable Substituenten zusammengenommen zur Bildung einer zweiwertigen Variablen definiert werden. Beispielsweise können in der Formel  $-\text{C}_1(\text{R}_i)\text{H-C}_2(\text{R}_j)\text{H}-$  ( $\text{C}_1$  und  $\text{C}_2$  definieren willkürlich ein erstes bzw. zweites Kohlenstoffatom)  $\text{R}_i$  und  $\text{R}_j$  zusammengenommen so definiert werden, dass sie (1) eine zweite Bindung zwischen  $\text{C}_1$  und  $\text{C}_2$  oder (2) eine zweiwertige Gruppe, wie Oxa (-O-), bilden und die Formel dadurch ein Epoxid beschreibt. Wenn  $\text{R}_i$  und  $\text{R}_j$  zur Bildung einer komplexeren Einheit, beispielsweise der Gruppe  $-\text{X-Y-}$  zusammengenommen sind, ist die Orientierung der Einheit derart, dass  $\text{C}_1$  in

der obigen Formel an X und C<sub>2</sub> an Y gebunden ist. Daher bedeutet die Bezeichnung "... R<sub>i</sub> und R<sub>j</sub> bilden zusammen genommen -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CO-..." nach der Übereinkunft ein Lacton, in dem das Carbonyl an C<sub>2</sub> gebunden ist. Die Bezeichnung "... R<sub>j</sub> und R<sub>i</sub> bilden zusammen genommen -CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-" bedeutet jedoch nach der Übereinkunft ein Lacton, in dem das Carbonyl an C<sub>1</sub> gebunden ist.

**[0038]** Der Kohlenstoffatomgehalt variabler Substituenten wird auf eine von zwei Arten angegeben. Das erste Verfahren verwendet ein Präfix zum Gesamtnamen der Variablen, wie "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", wobei sowohl "1" als auch "4" ganze Zahlen sind, die die minimale und maximale Anzahl von Kohlenstoffatomen in der Variablen angeben. Das Präfix ist von der Variablen durch einen Zwischenraum (in der deutschen Übersetzung: -) getrennt. Beispielsweise steht "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl" für Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen (einschließlich isomerer Formen derselben, wenn nicht ausdrücklich das Gegenteil angegeben ist). Jedes Mal wenn dieses einzige Präfix angegeben ist, gibt das Präfix den Gesamtkohlenstoffatomgehalt der zu definierenden Variablen an. Daher beschreibt C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl eine Gruppe CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-CO-, wobei n 0, 1 oder 2 ist. Nach dem zweiten Verfahren wird der Kohlenstoffatomgehalt von lediglich jedem Teil der Definition getrennt angegeben, indem die "C<sub>i</sub>-C<sub>j</sub>"-Bezeichnung in Klammern gesetzt und unmittelbar (kein Zwischenraum) vor den zu definierenden Teil der Definition gesetzt wird. Nach dieser optionalen Übereinkunft hat (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkoxy carbonyl die gleiche Bedeutung wie C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, da sich "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" lediglich auf den Kohlenstoffatomgehalt der Alkoxygruppe bezieht. In ähnlicher Weise definieren zwar sowohl C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy alkyl als auch (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl Alkoxy alkylgruppen, die 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten, doch unterscheiden sich die zwei Definitionen, da nach der ersten Definition entweder der Alkoxyteil oder der Alkylteil allein 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, während die letztere Definition jede dieser zwei Gruppen auf 3 Kohlenstoffatome beschränkt.

**[0039]** Wenn die Ansprüche einen ziemlich komplexen (zyklischen) Substituenten enthalten, steht am Ende der Phase, die einen Namen/eine Bezeichnung dieses speziellen Substituenten angibt, (in Klammern) eine Notation, die dem gleichen Namen/der gleichen Bezeichnung in einem der Reaktionsschemata entspricht, das auch die chemische Strukturformel des speziellen Substituenten angibt.

## II. Definitionen

**[0040]** Alle Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben.

DC	bezeichnet Dünnschichtchromatographie.
HPLC	bezeichnet Hochdruckflüssigchromatographie.
THF	bezeichnet Tetrahydrofuran.
*	gibt an, dass das Kohlenstoffatom ein enantiomerer Kohlenstoff in der (S)-Konfiguration ist.
#	gibt an, dass die mit einem # markierten Atome aneinander gebunden sind, was zur Bildung eines Rings führt.
RING	ist in Reaktionsschema J als der Oxazolidinonring, ein 2,5-disubstituiertes Oxazolidinon, definiert.
DMF	bezeichnet Dimethylformamid.
DMAC	bezeichnet Dimethylacetamid.
Chromatographie (Säulen- und Flashchromatographie)	bezeichnet die Reinigung/Trennung von Verbindungen, ausgedrückt als (Träger; Eluens). Es ist klar, dass die entsprechenden Fraktionen gepoolt und konzentriert werden, wobei die gewünschte(n) Verbindung(en) erhalten werden.
IR	bezeichnet Infrarotspektroskopie.

CMR	bezeichnet C-13-Kernresonanzspektroskopie, wobei die chemischen Verschiebungen in ppm ( $\delta$ ) von TMS zu niedrigerem Feld angegeben sind.
NMR	bezeichnet (Proton)kernresonanzspektroskopie, wobei die chemischen Verschiebungen in ppm ( $\delta$ ) von Tetramethylsilan zu niedrigerem Feld angegeben sind.
TMS	bezeichnet Trimethylsilyl.
$-\Phi$	bezeichnet Phenyl ( $C_6H_5$ ).
$[\alpha]_D^{25}$	bezeichnet den Rotationswinkel von linear polarisiertem Licht (spezifische optische Drehung) bei 25° mit der Natrium-D-Linie (589 Å).
MS	bezeichnet Massenspektrometrie, ausgedrückt als m/e, m/z oder Masse/Ladungseinheit.
$[M+H]^+$	bezeichnet das positive Ion einer Stammverbindung plus ein Wasserstoffatom. EI bezeichnet Elektronenstoß. CI bezeichnet chemische Ionisierung. FAB bezeichnet Beschuss mit schnellen Atomen.

**[0041]** Pharmazeutisch akzeptabel bezeichnet die Eigenschaften und/oder Substanzen, die für den Patienten aus pharmakologischer/toxikologischer Sicht und für den herstellenden pharmazeutischen Chemiker aus physikalischer/chemischer Sicht im Hinblick auf Zusammensetzung, Formulierung, Stabilität, Patientenakzeptanz und Bioverfügbarkeit akzeptabel sind.

**[0042]** Wenn Lösemittelpaare verwendet werden, sind die verwendeten Lösemittelverhältnisse Volumen/Volumen (V/V).

**[0043]** Wenn die Löslichkeit eines Feststoffs in einem Lösemittel verwendet wird, ist das Verhältnis des Feststoffs zum Lösemittel Gewicht/Volumen (Gew/V).

#### Beispiele

**[0044]** Es wird angenommen, dass ein Fachmann ohne weiteren Arbeitsaufwand unter Verwendung der vorhergehenden Beschreibung die vorliegende Erfindung in vollstem Umfang durchführen kann. Die folgenden detaillierten Beispiele beschreiben, wie die verschiedenen Verbindungen herzustellen und/oder die verschiedenen Verfahren der Erfindung durchzuführen sind, und sollen lediglich als Erläuterung betrachtet werden.

#### Herstellungsbeispiel 1 3-Fluor-4-morpholinylanilin

**[0045]** 3,4-Difluornitrobenzol (25,196 g, 158,38 mmol) wird zu einem Gemisch von Morpholin (60,0 ml, 688 mmol, 4,34 eq) in THF (30 ml) bei -14° gegeben. Das Gemisch wird sich auf 10° erwärmen gelassen, dann 1 h bei 10–13° gehalten. Ein Gemisch von Citronensäuremonohydrat (75 g, 357 mmol, 2,25 eq) in Wasser (365 ml) wird mit einer gleichzeitigen exothermen Reaktion auf 28° zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Toluol (95 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit Wasser (315 ml) gewaschen und unter verminderter Druck eingeengt. Toluol (46 ml) und Methanol (60 ml) und anschließend Palladium-auf-Kohle (5 %, 50 % wasserfeucht, 3,1603 g, 0,7426 mmol, 0,00469 eq) werden zugegeben und das Gemisch wird in einem Parr-Schüttler fest verschlossen. Wasserstoffdruck (40 psi) wird angewandt und unter Röhren während 42 min aufrechterhalten. Der Katalysator wird dann durch Filtration unter verminderter Druck entfernt und mit Toluol gewaschen. Heptan (150 ml) wird zu dem Filtrat gegeben und der gebildete Niederschlag wird unter verminderter Druck eingeengt. Heptan (300 ml) wird zugegeben und der Niederschlag wird durch Filtration unter verminderter Druck gewonnen und mit Heptan gewaschen und getrocknet, wobei die Titelverbindung erhalten wurde.

**[0046]** HPLC (stationäre Phase ist eine 4,6 × 250 mm Zorbax RX C-8-Säule; mobile Phase ist Acetonitril (650 ml), Triethylamin (1,85 ml) und Essigsäure (1,30 ml) und Wasser einer ausreichenden Menge zur Bildung von 1000 ml; Durchflussrate = 3,0 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm) RT = 1,08 min, > 99,3 (Fläche); NMR (Pyridin-D<sub>5</sub>) 2,95–2,98, 3,80–3,83, 5,38, 6,68, 6,78 und 6,90 δ; CMR (Pyridin-D<sub>5</sub>) 52,43, 67,33, 103,31, 110,63, 121,29, 130,80, 146,23 und 157,72 δ.

## Herstellungsbeispiel 2 N-Carbomethoxy-3-fluor-4-morpholinylanilin (IX)

**[0047]** 3,4-Difluornitrobenzol (Herstellungsbeispiel 1, 24,967 g, 156,94 mmol) wird zu einem Gemisch von Morpholin (60,0 ml, 688 mmol, 4,38 eq) in THF (30 ml) bei –6° gegeben. Das Gemisch wird sich über 2 h auf 10° erwärmen gelassen, dann 1/2 h bei 10° gehalten. Ein Gemisch von Citronensäuremonohydrat (75 g, 357 mmol, 2,27 eq) in Wasser (365 ml) wird mit einer gleichzeitigen exothermen Reaktion auf 28° zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige wird mit Toluol (95 ml) gewaschen. Die organischen Phasen werden mit Wasser (315 ml) gewaschen, die wässrige Rückwaschflüssigkeit wird mit Toluol (95 ml) extrahiert und unter verminderterem Druck eingeengt. Toluol (76 ml) und Methanol (60 ml) und anschließend Palladium-auf-Kohle (5 %, 50 % wasserfeucht, 3,1370 g, 0,7371 mmol, 0,00470 eq) werden zugegeben und das Gemisch wird in einem Parr-Schüttler fest verschlossen. Wasserstoffdruck (40 psi) wird angewandt und unter Röhren 4,5 h aufrechterhalten. Der Katalysator wird dann durch Filtration unter verminderterem Druck entfernt und mit Toluol (100 ml) gewaschen. Das Gemisch wird auf 2° gekühlt und ein Gemisch aus wässrigem Kaliumcarbonat (47 %, 17,1 ml, 85 mmol, 0,54 eq) und Wasser (150 ml) wird zugegeben. Methylchlorformiat (16,4 ml, 212 mmol, 1,35 eq) wird dann unter Halten der Temperatur bei etwa 3–3,5° zugegeben. Die gebildete Aufschämmung wird sich auf 20–25° erwärmen gelassen und 17 h gerührt. Das Gemisch wird auf 75° erwärmt, wobei eine Lösung erhalten wird, dann auf 46° gekühlt, mit Heptan (333 ml) versetzt und dann wird das Gemisch auf 0° gekühlt, der Niederschlag durch Filtration unter verminderterem Druck gewonnen, mit Heptan (100 ml, auf 5° gekühlt), dann Wasser (230 ml, auf 5° gekühlt) gewaschen und getrocknet, wobei die Titelverbindung erhalten wurde; DC (Silicagel; Methanol/Methylenchlorid, 5/95)  $R_f$  = 0,74 (ein Fleck); NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,03, 3,76, 3,86, 6,75, 6,87, 6,98, 7,27; CMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 51,18, 52,42, 67,03, 107,81, 114,56, 119,0, 133,25, 135,77, 154,07, 155,70.

## Herstellungsbeispiel 3 3-Fluor-4-morpholinylphenylisocyanat (XIV))

**[0048]** Ein Gemisch von 3-Fluor-4-morpholinylanilin (Herstellungsbeispiel 1, 12,01 g, 61,21 mmol) in Methylenchlorid (100 ml) wird zu einem Gemisch von Phosgen (1,93 M in Toluol, 63,4 ml, 122,4 mmol, 2,00 eq) in p-Chlortoluol (60 ml) über 15 min gegeben, wobei die Temperatur währenddessen bei etwa –12 bis 3° gehalten wird. Das Material wird mit Methylenchlorid (30 ml) gespült. Das Gemisch wird dann auf 130° unter atmosphärischem Druck mit gleichzeitiger Abdestillation von Methylenchlorid, Phosgen, Toluol und Chlorwasserstoffgas in einem alkalischen Gaswäscher erwärmt. Das Gemisch wird auf 25° gekühlt und filtriert. Der Niederschlag wird mit Methylenchlorid (3 × 15 ml) gewaschen. Das Filtrat wird unter verminderterem Druck eingeengt. Heptan (200 ml) wird zu dem konzentrierten Filtrat gegeben und die erhaltene Aufschämmung wird auf –32° gekühlt. Das Produkt wird durch Filtration unter verminderterem Druck gewonnen, mit auf –30° gekühltem Heptan gewaschen und in einem Stickstoffstrom getrocknet, wobei die Titelverbindung erhalten wird; HPLC (stationäre Phase ist eine 4,6 × 250 mm Zorbax RX C-8-Säule; mobile Phase ist Acetonitril (650 ml), Triethylamin (1,85 ml) und Essigsäure (1,30 ml) und eine ausreichende Menge Wasser zur Bildung von 1000 ml; Durchflussrate = 3,0 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm) RT = 1,08 min.

**[0049]** Derivatisierung als N-Carbomethoxy-3-fluor-4-morpholinylanilin durch Lösen in Methanol; NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,05, 3,86 und 6,78–6,89 δ; CMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 50,90, 66,89, 113,11, 119,15, 120,83, 124,67, 127,65, 138,06 und 155,40 δ; MS (EI); m/z (relative Intensität) 222 (37) und 164 (100).

## Beispiel 1 (S)-1-Amino-3-chlor-2-propanolhydrochlorid (V)

**[0050]** (S)-Epichlorhydrin (III, 44,978 g, 486,1 mmol, 98,9 % Enantiomerenüberschuss, 99,3 % chemische Reinheit) wird zu einem Gemisch von Benzaldehyd (I, 50,0 ml, 492 mmol, 1,012 eq), Ethanol (163 ml) und wässrigem Ammoniak (II, 29,8 Gew.-%, 50 ml, 787,4 mmol, 1,62 eq) bei 18° über 10 min mit einer exothermen Reaktion auf 22° gegeben. Das Reaktionsgemisch wird einer exothermen Reaktion auf 34° über 1,5 h überlassen, auf 42° erwärmt, bei 20–25° 20,5 h gerührt, dann auf 74° erwärmt und unmittelbar abkühlen gelassen. Das Gemisch wird unter verminderterem Druck eingeengt, wobei (S)-1-Benzalimino-3-chlor-2-propanol (IVA) erhalten wird. Wasser (382 ml) und Salzsäure (37,7 Gew.-%, 76,2 ml, 938 mmol, 1,93 eq) werden zu dem Konzentrat gegeben und das Gemisch wird bei 20–25° 2 h gerührt. Toluol (150 ml) wird zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (15 ml) gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Toluol (2 × 150 ml) gewaschen, wobei jeder organische Extrakt mit Wasser (15 ml) rück-extrahiert wird. Die vereinigten wässrigen Extrakte werden unter verminderterem Druck eingeengt. Ethanol (200 ml) wird zu dem Konzentrat gegeben und das Gemisch wird unter verminderterem Druck eingeengt. Ethanol (300 ml) wird zu dem Konzentrat gegeben und das Gemisch wird auf Rückflusstemperatur erwärmt. Das Gemisch wird auf –30° gekühlt und der Niederschlag wird durch Filtration unter verminderterem Druck gewonnen, mit Ethanol von –30° (2 × 60 ml) gewaschen und mit einem Stickstoffstrom getrocknet, wobei ein weißer Feststoff erhalten wird; Fp = 132–141°; NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 2,96, 3,21, 3,57–3,64 und 4,03–4,09 δ; CMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 43,52,

46,91 und 68,72 δ; MS (Cl, NH<sub>3</sub>), M/Z (relative Intensität) 129 (24), 127 (69), 112 (61), 110 (100); [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> = -22 (c = 1,00 H<sub>2</sub>O).

#### Beispiel 2 (S)-1-Acetamido-2-hydroxy-3-chlorpropan (VIIA)

**[0051]** Triethylamin (10,5 ml, 75,3 mmol, 1,11 eq) wird zu einer Aufschämmung von (S)-1-Amino-3-chlor-2-propanolhydrochlorid (V, Beispiel 1, 9,938 g, 68,059 mmol) in THF (80 ml) bei -40° gegeben und das Gemisch wird 5 min bei -40° gerührt. Essigsäureanhydrid (6,78 ml, 71,86 mmol, 1,056 eq) wird dann bei -40° zugegeben und das Gemisch wird sich über 1,5 h auf 20–25° erwärmen gelassen. Der Niederschlag wird durch Filtration unter verminderterem Druck entfernt und mit THF gewaschen. Das Filtrat wird mit Magnesol (5,69 g) behandelt, das durch Filtration unter verminderterem Druck entfernt und mit THF (2 × 60 ml) gewaschen wird. Das Filtrat wird dann unter verminderterem Druck eingeengt. Das Konzentrat wird durch Flashchromatographie (Silicagel; Elution mit einem Gradienten von 75–100 % Ethylacetat/Cyclohexan) gereinigt, wobei die Titelverbindung erhalten wird; NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2,03, 3,32, 3,50–3,57, 3,55, 3,91–4,13, 5,01 und 7,09 δ; CMR (CDCl<sub>3</sub>) 23,00, 43,31, 46,52, 70,65 und 172,40 δ; MS (Cl, NH<sub>3</sub>), M/Z (relative Intensität), 1,71 (41,6), 169 (100), 154 (22,4), 152 (48,1); [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> = -7,44 (c = 1,00 H<sub>2</sub>O).

#### Beispiel 4 (S)-1-Phthalimido-3-chlor-2-propanol (S)-(IVC) (außerhalb des Umfangs der Erfindung)

**[0052]** (S)-Epichlorhydrin (III, 98,9 % enantiomerenrein, 99,3 % chemische Reinheit, 4,9605 g, 53,61 mmol) wird zu einer Aufschämmung von Kaliumphthalimid (VI, 5,031 g, 27,161 mmol, 0,507 eq) und Phthalimid (VI, 11,836 g, 80,45 mmol, 1,5006 eq) in DMF (32 ml) gegeben und das Gemisch wird bei 50° 4,5 h gerührt. Das Gemisch wird zu Methylenechlorid (50 ml) gegeben und Wasser (50 ml) wird zugegeben. Die Feststoffe werden durch Filtration unter verminderterem Druck entfernt und mit Methylenchlorid (20 ml) gewaschen. Die Phasen werden in dem Filtrat getrennt und die wässrige wird mit Methylenchlorid (50 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 ml) gewaschen und die wässrige wird mit Methylenchlorid (50 ml) nach der Zugabe von Wasser (25 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und mit Chlorwasserstoffgas bei 6° gesättigt. Wasser (100 ml) wird zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid (2 × 50 ml) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird unter verminderterem Druck eingeengt und Toluol (77 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird unter verminderterem Druck auf ein Nettogewicht von 31 g eingeengt und Toluol (50 ml) und Heptan (75 ml) werden zugegeben. Die Feststoffe werden abfiltriert und mit Toluol/Heptan (1/1, 20 ml) gewaschen. Das Filtrat wird unter verminderterem Druck auf ein Nettogewicht von 17 g eingeengt, Heptan (100 ml) wird zugegeben und das Gemisch wird unter verminderterem Druck auf ein Nettogewicht von 15 g eingeengt. Heptan (100 ml) und Methylenchlorid (100 ml) werden zugegeben und das Gemisch wird unter verminderterem Druck auf ein Nettogewicht von 130 g eingeengt. Die Feststoffe werden abfiltriert und mit Heptan/Methylenchlorid (2/1, 3 × 15 ml) gewaschen. Das Filtrat wird unter verminderterem Druck auf ein Nettogewicht von 11 g eingeengt und Toluol (90 ml) und dann Heptan (400 ml) werden zugegeben. Die gebildete Aufschämmung wird dann auf -20° gekühlt und das Produkt wird durch Filtration unter verminderterem Druck gewonnen, mit Heptan gewaschen und getrocknet, wobei ein roher Feststoff erhalten wird. Flashchromatographie des rohen Feststoffs (Silicagel; Elution mit einem Gradienten von 15–45 % Ethylacetat/Cyclohexan) ergibt die Titelverbindung als analysenreine Probe; NMR 3,11, 3,62, 3,68, 3,87, 3,95, 4,14–4,20, 7,70–7,76 und 7,82–7,88 δ; CMR 41,61, 47,27, 69,68, 123,53, 131,83, 134,26 und 168,65 δ; MS (Cl, NH<sub>3</sub>), M/Z (relative Intensität) 259 (1,4), 257 (17), 242 (0,11), 2,40 (0,31), 221 (100); [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> = -33 (C = 0,712, CHCl<sub>3</sub>).

**[0053]** NMR des "mosher" Esterderivats zeigte, dass das Produkt eine Enantiomerenreinheit von 96,2 % bei Vergleich mit NMR des "mosher" Esters des Racemats aufwies.

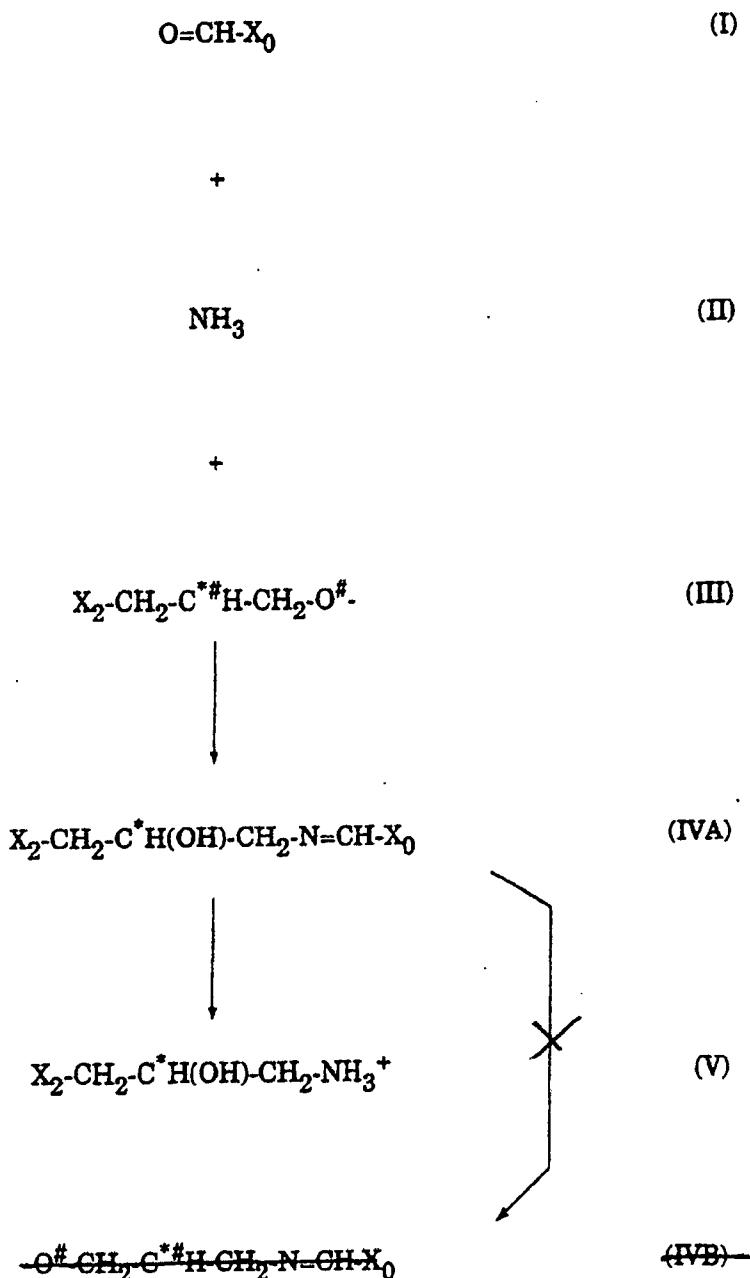
#### Beispiel 5 (±)-1-Amino-3-chlor-2-propanolhydrochlorid (±)-(V)

**[0054]** Eine Aufschämmung von (±)-1-Phthalimido-3-chlor-2-propanol (IVC, 40,018 g, 166,98 mmol) in Salzsäure (37,5 Gew.-%, 79 ml, 968 mmol, 5,80 eq) und Wasser (82 ml) wird bei 109° 5 h gerührt. Das Gemisch wird auf 22° gekühlt und der Niederschlag wird durch Filtration unter verminderterem Druck entfernt und mit Wasser (40 ml) gewaschen. Das Filtrat wird unter verminderterem Druck auf ein Nettogewicht von 26 g eingeengt und mit Ethanol (100 ml) versetzt. Das Gemisch wird auf 75° erwärmt, wobei eine Lösung erhalten wird, dann auf -12° gekühlt, und der gebildete Niederschlag wird durch Filtration unter verminderterem Druck gewonnen, mit Ethanol, das auf -12° gekühlt ist, gewaschen und getrocknet, wobei die Titelverbindung erhalten wird; Fp = 101–104°; NMR (CD<sub>3</sub>OD) 2,96, 3,21, 3,57–3,64 und 4,03–4,09 δ; CMR (CD<sub>3</sub>OD) 43,54, 46,95 und 68,71 δ; MS (Cl, NH<sub>3</sub>), M/Z (relative Intensität) 129 (12), 127 (39), 112 (56), 110 (100).

Beispiel 10 ( $\pm$ )-N-(2-Hydroxy-3-chlor)acetamid (VIIIA)

**[0055]** Zu einer Aufschlämmung von ( $\pm$ )-1-Amino-3-chlor-2-propanolhydrochlorid (V, Beispiel 5, 47,71 g, 326,74 mmol) in THF (381 ml) bei  $-40^\circ$  werden Triethylamin (36,496 g, 360,67 mmol, 1,104 eq) und anschließend Essigsäureanhydrid (35,007 g, 342,90 mmol, 1,049 eq) unter Halten der Temperatur bei  $< -30^\circ$  gegeben. Das Gemisch wird 15 min bei  $-30^\circ$  gerührt, dann sich langsam über 1 h auf  $20^\circ$  erwärmen gelassen. Das Gemisch wird 3 h bei  $20\text{--}25^\circ$  gerührt, dann wird der Niederschlag durch Vakuumfiltration über eine mittlere Fritte entfernt und mit THF (175 ml) gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeengt und mit Toluol (195 ml) versetzt. Das Gemisch wird unter vermindertem Druck eingeengt und mit Toluol (250 ml) versetzt. Das Gemisch wird unter vermindertem Druck eingeengt und mit Toluol (250 ml), Methanol (40 ml) und Ethylacetat (10 ml) versetzt. Das Gemisch wird auf  $-20^\circ$  gekühlt, beimpft, mit Heptan (200 ml) bei  $-30^\circ$  versetzt, das Gemisch wird auf  $-33^\circ$  gekühlt und der Niederschlag wird durch Vakuumfiltration gewonnen, mit Heptan (100 ml) gewaschen und getrocknet. Dieser Feststoff (44,818 g) wird in Toluol (250 ml) und Methanol (120 ml) gelöst und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Gemisch wird auf  $-30^\circ$  gekühlt, beimpft und mit Heptan (180 ml) versetzt, der Niederschlag wird durch Vakuumfiltration bei  $-30^\circ$  gewonnen, mit Heptan (100 ml) gewaschen und getrocknet, wobei ein Feststoff erhalten wird;  $F_p = 50,1\text{--}52,3^\circ$ ; DC (Silicagel; Methanol/Methylenchlorid (5/95), Iod-Aktivkohle)  $R_f = 0,23$  (einzelner, stärker polarer Fleck als 1,1 Gew.-% Triethylammoniumacetat durch NMR identifiziert); NMR ( $CDCl_3$ ) 2,03, 3,33, 3,54, 3,95, 4,73 und 6,93  $\delta$ ; CMR ( $CDCl_3$ ) 23,01, 43,32, 46,48, 70,72 und 172,37  $\delta$ ; MS (Cl,  $NH_3$ ) m/z (relative Intensität) 154 (34), 152 (100).

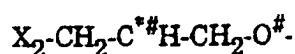
## Reaktionsschema A



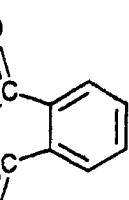
## Reaktionsschema B

Phthalimid (VI)

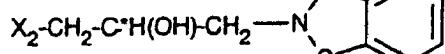
+



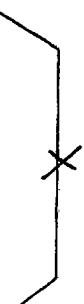
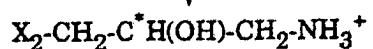
(III)



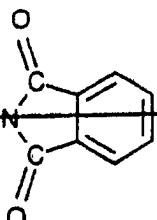
(IVC)



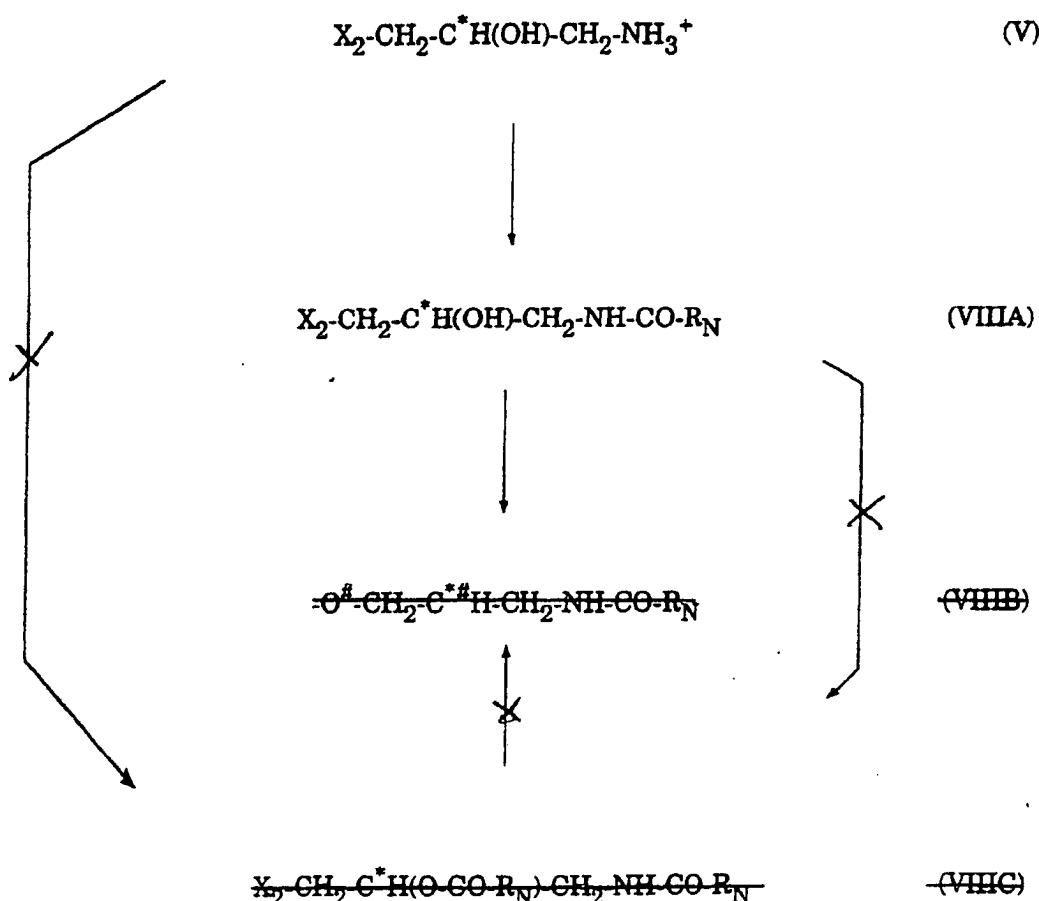
(V)



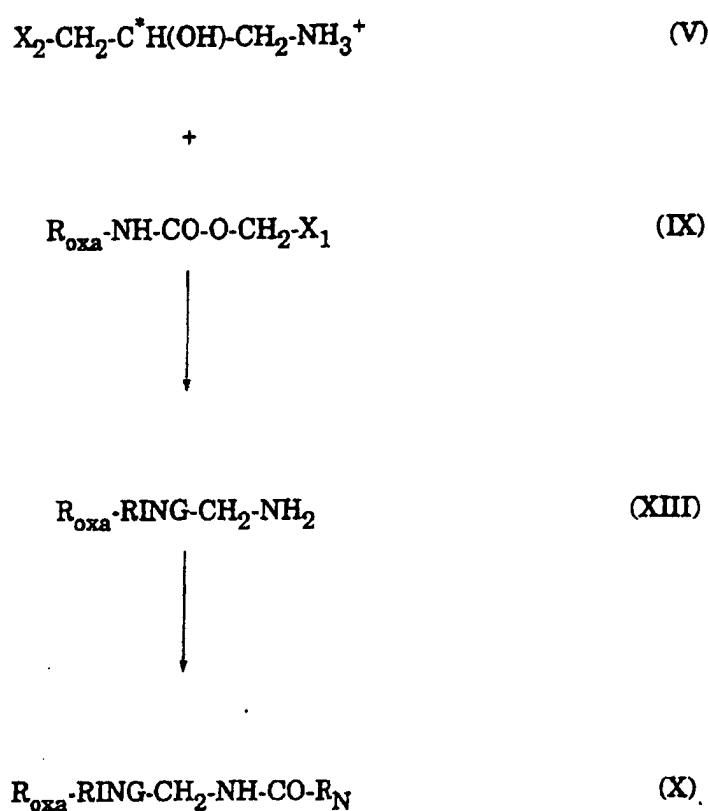
(IVD)



## Reaktionsschema C

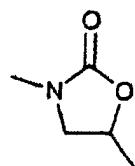


## Reaktionsschema G



## Reaktionsschema J

RING bedeutet



## Patentansprüche

1. (S)-sekundärer Alkohol der Formel (VIIIA)  $X_2\text{-CH}_2\text{-C}^*\text{H(OH)}\text{-CH}_2\text{-NH-CO-R}_N$  (VIIIA) worin  $R_N$  für  $C_1\text{-}C_5$ -Alkyl steht und  $X_2$  für Cl, Br, p-Toluolsulfonyl oder m-Nitrophenylsulfonyl steht.
2. Alkohol nach Anspruch 1, worin  $R_N$   $\text{CH}_3$  ist.
3. Alkohol nach Anspruch 1, worin  $X_2$  Cl ist.
4. Alkohol nach Anspruch 1, nämlich (S)-1-Acetamido-2-hydroxy-3-chlorpropan.
5. Verfahren zur Herstellung eines (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohols der Formel (V)

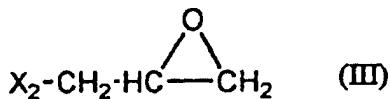


worin  $X_2$  wie in Anspruch 1 definiert ist, das umfasst:

- (1) Inkontaktbringen eines Nichtstickstoffaddukts der Formel (I)



worin  $X_0$  für Phenyl, o-Hydroxyphenyl, o-Methoxyphenyl oder p-Methoxyphenyl steht, mit wässrigem Ammoniak in Gegenwart eines (S)-geschützten Epoxids der Formel (III)

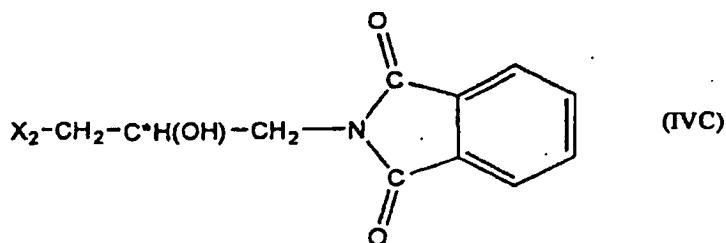


worin  $X_2$  wie oben definiert ist, und

- (2) Inkontaktbringen des Reaktionsgemisches von Stufe 1 mit einer Säure.

6. Verfahren zur Herstellung eines (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohols der Formel (V) gemäß der Definition in Anspruch 5, das umfasst:

- (1) Inkontaktbringen von Phthalimid mit einem (S)-geschützten Epoxid der Formel (III) gemäß der Definition in Anspruch 5 in Gegenwart von Kaliumphthalimid in DMF oder DMAc unter Bildung eines (S)-Phthalimidalkohols der Formel (IVC)



worin  $X_2$  wie in Anspruch 1 definiert ist und

- (2) Inkontaktbringen des Produkts der Stufe 1 mit wässriger Säure.

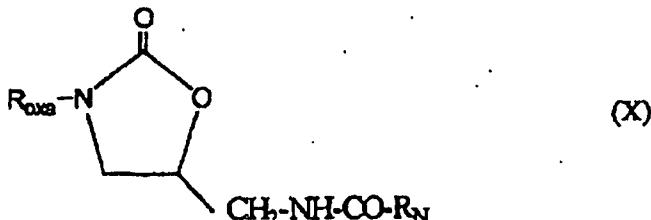
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, worin  $X_2$  Cl ist.

8. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, wobei der (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohol (S)-1-Amino-3-chlor-2-propanolhydrochlorid ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Alkohols nach einem der Ansprüche 1 bis 4, das das Inkontaktbringen eines (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohols der Formel (V) gemäß der Definition in Anspruch 5 mit einem Acylierungsmittel, das aus einem Säureanhydrid der Formel  $O(COR_N)_2$ , worin  $R_N$  wie oben definiert ist, und einem Säurehalogenid der Formel  $R_N-CO-X_4$ , worin  $X_4$  Cl oder Br ist und  $R_N$  wie oben definiert ist, ausgewählt ist, mit einem Tri( $C_1-C_5$ -alkyl)amin umfasst.

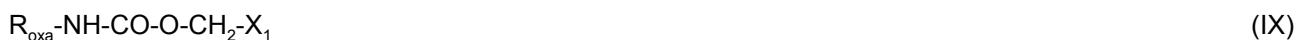
10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das Trialkylamin Triethylamin ist.

11. Verfahren zur Herstellung eines (S)-Oxazolidinons der Formel (X)



worin  $R_N$  für  $C_1-C_5$ -Alkyl steht und  $R_{\text{oxa}}$  für ein Phenyl, das mit einem F und einer substituierten Aminogruppe substituiert ist, steht, das umfasst:

(1) Inkontaktbringen eines Carbamats der Formel (IX)

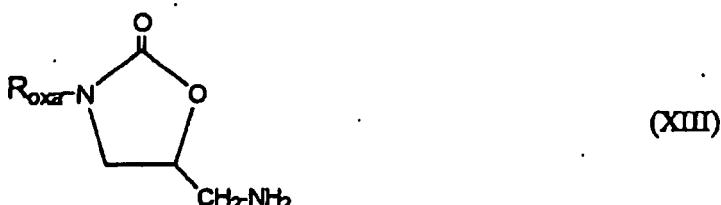


worin  $R_{\text{oxa}}$  wie oben definiert ist, und

$X_1$  für:

- (A)  $C_1-C_{20}$ -Alkyl,
- (B)  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl,
- (C)  $\Phi$ , das optional mit einem oder zwei Resten von  $C_1-C_3$ -Alkyl, F, Cl, Br und I substituiert ist,
- (D)  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,
- (E)  $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,
- (F)  $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,
- (G)  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ,
- (H)  $\Phi-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,
- (I)  $\Phi-\text{CH}_2-$ , das optional am  $\Phi$ - mit einem oder zwei Resten von Cl,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $\text{NO}_2$ , CN und  $\text{CF}_3$  substituiert ist,
- (J) 9-Fluorenylmethyl,
- (K)  $(\text{Cl})_3\text{C}-\text{CH}_2-$ ,
- (L) 2-Trimethylsilylethyl,
- (M)  $\Phi-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,
- (N) 1-Adamantyl,
- (O)  $(\Phi)_2\text{CH}-$ ,
- (P)  $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,
- (Q) 2-Furanylmethyl,
- (R) Isobornyl oder
- (S) -H

steht; mit einem (S)-3-Kohlenstoff-Aminoalkohol (V) gemäß der Definition in Anspruch 5 in Gegenwart eines Lithiumkations und einer Base, deren konjugierte Säure einen  $pK_a$ -Wert von größer als 8 aufweist, unter Bildung eines (S)-Oxazolidinon-freien-Amins der Formel (XIII)



worin  $R_{\text{oxa}}$  wie oben definiert ist, und

(2) Acylieren des (S)-Oxazolidinon-freien-Amins (XIII) mit einem Acylierungsmittel gemäß der Definition in Anspruch 9.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, wobei Roxa  
3-Fluor-4-[4-(benzyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]phenyl,  
3-Fluor-4-(4-morpholinyl)phenyl oder  
3-Fluor-4-(4-hydroxyacetyl)piperazinyl)phenyl ist.

13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, wobei  $R_N$   $CH_3$  ist.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, wobei  $X_1$  H ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen