



(12) PATENTANSØGNING

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl⁷: C 07 D 413/04

(21) Patentansøgning nr: PA 2004 01246

(22) Indleveringsdag: 2004-08-18

(24) Løbedag: 1991-03-13

(41) Alm. tilgængelig: 2004-08-18

(30) Prioritet: 1988-09-15 US 244,988 1988-10-05 US 253,850 1989-03-17 US 324,942

(71) Ansøger: Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, USA

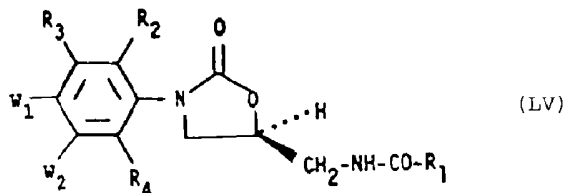
(72) Opfinder: Steven J. Brickner, 1304 Dogwood Drive, Portage, Michigan 49002, USA

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Ostenfeld A/S, Vester Søgade 10, 1601 København V, Danmark

(54) Benævnelse: 3-(Nitrogen-substituerede)-phenyl-5beta-(aminomethyl)-oxazolidin-2-oner og farmaceutisk acceptable salte deraf samt anvendelse af disse forbindelser til fremstilling af et lægemiddel

(57) Sammendrag:

Hidtil ukendte 3-(nitrogen-substitueret)-phenyl-5β-(amidomethyl)-oxazolidin-2-oner med den almene formel



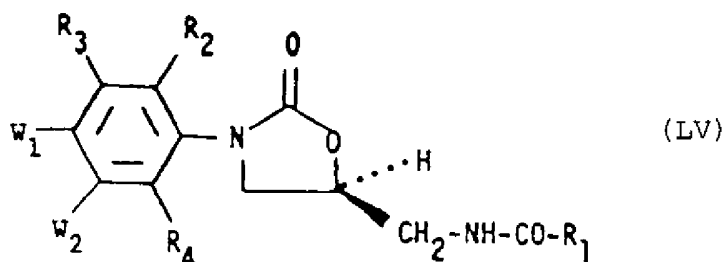
i hvilken formel substituenterne har en række forskellige betydninger, kan anvendes som antibakterielle midler.

P A T E N T K R A V.

1. 3-(Nitrogen-substitueret)-phenyl-5 β -(amidomethyl)-oxazolidin-2-oner, kendt egnet ved, at de har den almene formel LV

5

10



i hvilken

- (I) R_1 er -H,
 C_1 - C_{12} -alkyl, der eventuelt er substitueret med 1-3
 15 Cl,
 C_3 - C_{12} -cycloalkyl,
 C_5 - C_{12} -alkenyl indeholdende én dobbeltbinding,
 ϕ , der eventuelt er substitueret med 1-3 -OH, -OCH₃,
 -OC₂H₅, -NO₂, -F, -Cl, -Br, -COOH og -SO₃H, -N(R_{1-1})(R_{1-2}),
 20 hvor R_{1-1} og R_{1-2} er ens eller forskellige og er -H eller
 C_1 - C_2 -alkyl,
 furanyl,
 tetrahydrofuranyl,
 2-thiophen,
 25 pyrrolidinyl,
 pyridinyl,
 -O- R_{1-3} , hvor R_{1-3} er C_1 - C_4 -alkyl,
 -NH₂,
 -NHR₁₋₃, hvor R_{1-3} er som ovenfor defineret,
 30 -NR₁₋₃R₁₋₄, hvor R_{1-4} er C_1 - C_3 -alkyl, og R_{1-3} er som
 ovenfor defineret, og hvor R_{1-3} og R_{1-4} sammen med det til-
 knyttede nitrogenatom kan danne en mættet mono-nitrogen-
 C_5 - C_7 -heterocyclisk ring indeholdende -O-,
 -CH₂-OH,
 35 -CH₂-OR₁₋₅, hvor R_{1-5} er C_1 - C_4 -alkyl, eller -CO- R_{1-6} ,
 hvor R_{1-6} er C_1 - C_4 -alkyl eller ϕ ,

- (II) to af R_2 , R_3 og R_4 er -H, og den anden af R_2 , R_3 og R_4 er -H,
- F, -Cl, -Br, -I,
 - C_1 - C_6 -alkyl,
 - 5 -OH,
 - CO-O- R_{2-1} , hvor R_{2-1} er C_1 - C_4 -alkyl eller $-\phi$,
 - O- R_{2-1} , hvor R_{2-1} er som ovenfor defineret,
 - COOH,
 - COO⁻,
 - 10 -CHO,
 - CO-NR₂₋₂R₂₋₃, hvor R_{2-2} og R_{2-3} er ens eller forskellige og er -H, C_1 - C_3 -alkyl, eller R_{2-2} og R_{2-3} kan sammen med det tilknyttede nitrogenatom danne en mættet mono-nitrogen- C_3 - C_6 -heterocyclisk ring, der eventuelt indeholder -O-,
 - 15 -C≡N,
 - C≡CH,
 - N≡C,
 - CHOH-CH₃,
 - CO-CH₃,
 - 20 -SH,
 - SO-CH₃,
 - SO- ϕ ,
 - S-CH₃,
 - S- ϕ ,
 - 25 -SO₂-CH₃,
 - SO₂- ϕ ,
 - SO₃H,
 - SO₂-NH₂,
 - N₃,
 - 30 -NO₂,
 - NR₂₋₄R₂₋₅, hvor R_{2-4} og R_{2-5} er ens eller forskellige og er -H og C_1 - C_3 -alkyl,
 - NH-CO- R_{2-6} , hvor R_{2-6} er C_1 - C_4 -alkyl eller $-\phi$,
 - NH-CO-NH₂,
 - 35 -CH=CH₂,
 - CH₂-CH=CH₂,

- $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH},$
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3,$
 $-\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}-\text{OH},$
 5 $\quad \quad \quad |$
 $-\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}-\text{OCH}_3,$
 $\quad \quad \quad |$
 $-\text{C}^*\text{H}-\text{CH}_2-\text{O}^*,$ hvor atomerne mærket med en stjerne (*)
 er bundet til hinanden til dannelse af en ring,
 10 (IIIA) hvor W_1 og W_2 tilsammen er

$$-\text{NR}_5-\text{N}=\text{CR}_6- \quad \quad \quad (\text{XXXII})$$
 hvor R_5 er -H,
 C_1-C_{12} -alkyl,
 $-\text{CH}_2-\phi,$
 15 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\phi,$
 C_3-C_7 -cycloalkyl,
 C_2-C_{12} -alkenyl indeholdende fra 1 til 3 dobbeltbin-
 dinger,
 C_2-C_{12} -alkynyl indeholdende 1 tredobbelt binding,
 20 $-\text{CHO},$
 $-\text{CO}-\text{R}_{5-1},$ hvor R_{5-1} er
 (A) C_1-C_6 -alkyl, der eventuelt er substitueret
 med 1 $-\text{O}-\text{CH}_3,$ $-\text{COOH},$ $-\text{NH}_2,$ $-\text{SO}_3\text{H}$ eller 1-3 $-\text{Cl},$
 (B) C_3-C_7 -cycloalkyl,
 25 (C) 2-pyridinyl, 2-thiophen, 2-thiophenmethyl
 eller 2-pyrrol,
 (D) $-\phi,$ der eventuelt er substitueret med 1-3
 $-\text{F},$ $-\text{Cl},$ $-\text{Br},$ $-\text{I},$
 C_1-C_6 -alkyl,
 30 $-\text{OH},$
 $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{5-2},$ hvor R_{5-2} er C_1-C_4 -alkyl eller $-\phi,$
 $-\text{O}-\text{R}_{5-2},$ hvor R_{5-2} er som ovenfor defineret,
 $-\text{COOH},$
 $-\text{CO}-\text{NR}_{5-3}\text{R}_{5-4},$ hvor R_{5-3} og R_{5-4} er ens eller
 35 forskellige og er -H, C_1-C_3 -alkyl, eller R_{5-3} og R_{5-4} kan
 sammen med det tilknyttede nitrogenatom danne en mættet
 mononitrogen- C_3-C_6 -heterocyclisk ring, der eventuelt inde-
 holder $-\text{O}-,$

- C≡N,
 -CHOH-CH₃,
 -CO-CH₃,
 -SH,
 5 -SO-CH₃,
 -SO-ϕ,
 -S-CH₃,
 -S-ϕ,
 -SO₂-CH₃,
 10 -SO₂-ϕ,
 -SO₃H,
 -SO₂-NH₂,
 -N₃,
 -NO₂,
 15 -NR₅₋₅R₅₋₆, hvor R₅₋₅ og R₅₋₆ er ens eller forskel-
 lige og er -H og C₁-C₃-alkyl,
 -NH-CO-R₅₋₇, hvor R₅₋₇ er C₁-C₄-alkyl eller -ϕ,
 -CO-O-R₅₋₈, hvor R₅₋₈ er C₁-C₄-alkyl eller -ϕ,
 hver eventuelt substitueret med 1 eller 2
 20 -F, -Cl, -Br, -I,
 C₁-C₆-alkyl,
 -OH,
 -CO-O-R₅₋₂, hvor R₅₋₂ er som ovenfor defineret,
 -O-R₅₋₂, hvor R₅₋₂ er som ovenfor defineret,
 25 -COOH,
 -CO-NR₅₋₃R₅₋₄, hvor R₅₋₃ og R₅₋₄ er som ovenfor
 defineret,
 -C≡N,
 -CHOH-CH₃,
 30 -CO-CH₃,
 -SH,
 -SO-CH₃,
 -SO-ϕ,
 -S-CH₃,
 35 -S-ϕ,
 -SO₂-CH₃,

- SO₂-Φ,
 -SO₃H,
 -SO₂-NH₂,
 -N₃,
 5 -NO₂,
 -NR₅₋₅R₅₋₆, hvor R₅₋₅ og R₅₋₆ er som ovenfor de-
 fineret,
 -NH-CO-R₅₋₇, hvor R₅₋₇ er som ovenfor defineret,
 -CO-N(R₅₋₉)₂, hvor R₅₋₉ er -H eller R₅₋₈ som oven-
 10 for defineret, og hvor grupperne R₅₋₉ sammen med det til-
 knyttede nitrogenatom kan danne en mættet mononitrogen-C₃-C₆-
 -heterocyclisk ring, der eventuelt indeholder -O- eller
 -NH-,
 -CO-CH₂-CN,
 15 -CO-CH₂-OH,
 -CO-CH₂-O-Φ, hvor Φ eventuelt er substitueret med
 1-3 -O-CH₃, 1 -NO₂ og 1 -NH₂,
 -CO-CH₂-O-R₅₋₁₀, hvor R₅₋₁₀ er C₁-C₆-alkyl,
 -Φ, der eventuelt er substitueret med 1-3 -O-CH₃,
 20 1 -NO₂ og -NH₂,
 -CO-R₅₋₁₁, hvor R₅₋₁₁ er C₁-C₆-alkyl, -Φ, der
 eventuelt er substitueret med 1-4 -F, 1-3 -Cl, 1 -OCH₃,
 -OH, -NH₂, -NO₂, -CO-CH₃, -SO₂-CH₃ og -SO₂-OH,
 -CO-CH(NH-CO-R₅₋₁₂)-R₅₋₁₃, hvor R₅₋₁₃ er -H eller
 25 -CH₃, og R₅₋₁₂ er C₁-C₆-alkyl, -Φ, der eventuelt er sub-
 stitueret med 1 eller 2 -OH, -OCH₃, -NO₂, -NH₂, -Cl, -F,
 -NH-CH₃ og -N(CH₃)₂,
 -CO-CHNH₂-R₅₋₁₄, hvor R₅₋₁₄ er -CH(CH₃)₂,
 -CH₂-CH(CH₃)₂, -CHCH₃-CH₂-CH₃, -CH₂-OH, -CH(OH)-CH₃, -CH₂-Φ,
 30 -CH₂-Φ-OH, -CH₂-SH, -CH₂-CH₂-S-CH₃, og -CH₂-COOH,
 -SO₂-CH₃,
 -SO₂-Φ,
 -SO₃H,
 og R₆ er -H og C₁-C₃-alkyl,
 35 (IIIB) hvor W₁ og W₂ tilsammen er
 -NR₅-N=N-, (LIV)

hvor R_5 er som ovenfor defineret, samt farmaceutisk acceptable salte deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, i hvilken W_1 og W_2 tilsammen er $-NR_5-N=CR_6-$.

5 3. Forbindelse ifølge krav 1, i hvilken W_1 og W_2 tilsammen er $-NR_5-N=N-$.

4. Forbindelse ifølge ethvert af de foregående krav, i hvilken R_2 , R_3 og R_4 alle er H.

10 5. Forbindelse ifølge ethvert af de foregående krav, i hvilken R_1 er H, C_1-C_6 -alkyl, C_3-C_6 -cycloalkyl, $-OCH_3$ eller $-CHCl_2$, og R_5 er valgt blandt $-CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-CHO$ og $-CO-R_{5-1}$, hvor R_{5-1} er $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2-O-CH_3$, 2-thiophenyl eller cyclopentyl.

6. Forbindelse ifølge krav 2, der er

15 3-[5'-(1-acetyllindazolyl)-5 β -(acetamidomethyl)-oxazolidin-2-on,

3-(5'-indazolyl)-5 β -(acetamidomethyl)-oxazolidin-2-on,

20 3-[5'-(1-ethylindazolyl)]-5 β -(acetamidomethyl)-oxazolidin-2-on eller

3-[5'-(1-n-propyllindazolyl)]-5 β -(acetamidomethyl)-oxazolidin-2-on.

25 7. Anvendelse af en forbindelse ifølge ethvert af de foregående krav til fremstilling af et lægemiddel til anvendelse ved behandling af infektion forårsaget af gram-positive eller anaerobe organismer.

8. Forbindelse ifølge ethvert af kravene 1-4, med undtagelse af, at R_5 er H.