



(51) МПК
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 263/20 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(21), (22) Заявка: **2003103767/04, 16.07.2001**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.07.2001

(30) Конвенционный приоритет:
17.07.2000 (п.1) IN 654/DEL/2000

(43) Дата публикации заявки: **10.08.2004**

(45) Опубликовано: **27.01.2007**

Опубликовано на CD-ROM:
MIMOSA RBI 2007/03D RBI200703D

(15) Информация о коррекции:
Версия коррекции № 1 (W1 C1)

(48) Коррекция опубликована:
10.05.2007 Бюл. № 13/2007

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **PAE, AE NIM et al. BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1999), 9(18), p.2679-2684, 2685-2690. WO 93/23384 A1, 25.11.1993. WO 95/25106 A1, 21.09.1995. US 5,547,950 A, 20.08.1996. SU 637085 A3, 05.12.1978. RU 98101915 A, 10.12.1999.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
17.02.2003

(86) Заявка РСТ:
IB 01/01262 (16.07.2001)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/06278 (24.01.2002)

Адрес для переписки:
111402, Москва, а/я 20, Агентство по патентной информации, пат.пов.И.Л.Кольцову

(72) Автор(ы):
**МЕХТА Анита (IN),
 АРОРА Судершан К. (IN),
 ДАС Бисваджит (IN),
 РЭЙ Абхиджит (IN),
 РУДРА Сонали (IN),
 РАТТАН Ашок (IN)**

(73) Патентообладатель(и):
РАНБАКСИ ЛАБОРАТОРИС ЛИМИТЕД (IN)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ОКСАЗОЛИДИНОНА**

(57) Реферат:
 Настоящее изобретение относится к некоторым замещенным оксазолидинонам. Описываются конкретные соединения, которые могут быть использованы в качестве противомикробных препаратов. Эти соединения могут быть противомикробными агентами, эффективными

против ряда патогенов человека и животных, в том числе грамположительных аэробных бактерий, таких как множественнорезистентные стафилококки, стрептококки и энтерококки, а также анаэробных организмов, например, разновидностей *Bacterioides* spp. и *Clostridia* spp., и организмов, устойчивых к кислотам, таких

R U 2 2 9 2 3 4 5 C 9

R U 2 2 9 2 3 4 5 C 9



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01)*C07D 413/12* (2006.01)*C07D 263/20* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

Note: Bibliography reflects the latest situation

(21), (22) Application: **2003103767/04, 16.07.2001**(24) Effective date for property rights: **16.07.2001**(30) Priority:
17.07.2000 (п.1) IN 654/DEL/2000(43) Application published: **10.08.2004**(45) Date of publication: **27.01.2007**Published on CD-ROM:
MIMOSA RBI 2007/03D RBI200703D(15) Correction information:
Corrected version no 1 (W1 C1)(48) Corrigendum issued on:
10.05.2007 Bull. 13/2007(85) Commencement of national phase: **17.02.2003**(86) PCT application:
IB 01/01262 (16.07.2001)(87) PCT publication:
WO 02/06278 (24.01.2002)Mail address:
**111402, Moskva, a/ja 20, Agentstvo po
patentnoj informatsii, pat.pov.I.L.Kol'tsovu**

(72) Inventor(s):

**MEKhTA Anita (IN),
ARORA Sudershan K. (IN),
DAS Bisvadzhit (IN),
REhJ Abkhidzhit (IN),
RUDRA Sonali (IN),
RATTAN Ashok (IN)**

(73) Proprietor(s):

RANBAKSI LABORATORIS LIMITED (IN)(54) **OXAZOLIDINONE DERIVATIVES**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, anti-microbial preparations.

SUBSTANCE: invention relates to compounds useful as anti-microbial agents. Claimed compounds are effective against to certain human and animal pathogens, including Gram-positive aerobic bacteria such as multi-resistant

staphylococcus, streptococcus and enterococcus, as well as anaerobic organisms such as species Bacterioides spp. and Clostridia spp., and acid resistant organisms such as Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, and Mycobacterium spp.

EFFECT: new anti-microbial agents.

2 ex, 5 tbl

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к некоторым замещенным фенилоксазолидинонам и к способам их синтеза. Данное изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим соединения по настоящему изобретению, в качестве

5 противомикробных препаратов. Эти соединения являются хорошими противомикробными агентами, эффективными против ряда патогенов человека и животных, в том числе грамположительных аэробных бактерий, таких как множественно-резистентные стафилококки, стрептококки и энтерококки, а также анаэробных организмов, например, разновидностей *Bacterioides* spp. и *Clostridia* spp., и организмов, устойчивых к

10 кислотам, таких как *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium* spp.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Повышение антибактериального сопротивления грамположительных бактерий является значительной проблемой в лечении. Хотя энтерококки обычно не являются вирулентными патогенами, было показано, что в сочетании с сопротивлением ванкомицину они приводят

15 к смертности около 40%. *Staphylococcus aureus*, обычный послеоперационный патоген, имеет сопротивляемость к пенициллину вследствие выработки пенициллиназы. Эта сопротивляемость была преодолена созданием различных пенициллиназостойких β -лактамов. Однако патоген ответил синтезированием модифицированного целевого протеина-2', связывающего пенициллин и приводящего к

20 меньшему сродству к β -лактамам антибиотикам, и фенотипа, известного как Methicillin Resistant *S. aureus* (MRSA). Эти штаммы до последнего времени были восприимчивы к ванкомицину, который, несмотря на свои различные недостатки, стал предпочтительным лекарством от MRSA-инфекций. *Streptococcus pneumoniae* является основным патогеном, вызывающим пневмонию, синусит и менингит. До самого последнего времени он был

25 чрезвычайно восприимчив к пенициллину. Тем не менее, недавно из разных точек земного шара появились сообщения о различных штаммах PBP 2' с различной чувствительностью к пенициллину.

Оксазолидиноны - это новый класс синтетических противомикробных агентов, которые убивают грамположительные патогены путем подавления самой ранней стадии

30 протеинового синтеза. Оксазолидиноны ингибируют образование рибосомного иницирующего комплекса, связывая 30S- и 50S-субъединицы рибосом, что приводит к предотвращению образования иницирующего комплекса. Благодаря своему новому механизму действия эти соединения активны в отношении патогенов, устойчивых к другим клинически пригодным антибиотикам.

35 В заявке WO 93/23384 описаны фенилоксазолидиноны, содержащие замещенный диазиновый компонент, и их применение в качестве противомикробных препаратов.

В заявке WO 93/09103 описаны замещенные арил- и гетероарил- фенилоксазолидиноны, используемые в качестве противомикробных агентов.

40 В заявке WO 90/02744 описаны 5-индолил-5 β -амидометилноксазолидиноны, 3- (соединенный кольцо замещенный) фенил-5 β -амидометилноксазолидиноны, которые применимы в качестве противомикробных агентов.

В европейской заявке №352781 фенил- и пиридил-замещенные фенилоксазолидиноны.

В европейской заявке №312000 описаны фенилметил- и перидинилметилзамещенные фенилоксазолидиноны.

45 В патенте США №5254577 описаны азотсодержащие гетероароматические кольца, прикрепленные к фенилоксазолидинону.

В патенте США №5547950 описаны фенилпиперазинилоксазолидиноны. Другие ссылки, описывающие различные оксазолидиноны: патенты США №4801600 и 4921869; 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); Brittelli, et al., *J. Med. Chem.*, 35, 1156 (1992); и *Bio-organic and Medicinal Chemistry Letters*, 9, pp.2679-2684, 1999.

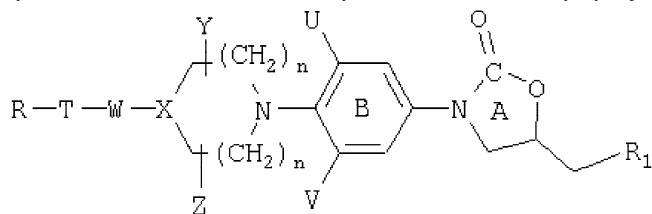
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью данного изобретения является синтезирование, идентификация и профилирование молекул оксазолидинона, которые будут обладать достаточной активностью в отношении множественно-резистентных грамположительных патогенов, подобных MRSA, VRE и PRSP. Некоторые из этих молекул обладают активностью в отношении штаммов MDR-TB и MAI, а другие обладают существенной активностью в отношении имеющих большое значение анаэробных бактерий.

Соединения по предлагаемому изобретению относятся по своей замещенной структуре кольца фенилоксазолидинона к соединениям, описанным в вышеуказанных ссылках, за исключением того, что предлагаемые соединения имеют диазиновый компонент, прикрепленный к фенилоксазолидинону, который далее замещен гетероциклическим соединением, арилом, замещенным арилом, гетероароматическим кольцом, поэтому эти соединения уникальны и обладают превосходной антибактериальной активностью.

Другой целью настоящего изобретения является создание способа получения новых производных фенилоксазолидинона, которые показали бы по сравнению с существующими соединениями значительно более высокую антибактериальную активность в отношении множественно-резистентных грамположительных патогенов, подобных MRSA, VRE и PRSP, и штаммов MDR-TB и MAI, чтобы обеспечить безопасное и эффективное лечение бактериальных инфекций.

Для достижения вышеуказанных целей и согласно замыслу описываемого сейчас в общих чертах изобретения предложен способ синтеза новых производных фенилоксазолидинона, представленных формулой I:



ФОРМУЛА I

где

T - гетероциклическое кольцо с числом членов от 5 до 7, арил или замещенный арил, связанные с кольцом С посредством мостика W; предпочтительные формы T выбраны из арила и пятичленного гетероарила, которые имеют замещающую группу R, где R выбран из группы, состоящей из -CN, COR₅, COOR₅, N(R₆, R₇), CON(R₆, R₇), CH₂NO₂, NO₂, CH₂R₈, CHR₉, -CH=N-OR₁₀, -C=CH-R₅, где R₅ выбран из H и факультативно замещенных C₁-C₁₂алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, арила и гетероарила; R₆ и R₇ независимо выбраны из H, факультативно замещенных C₁₋₁₂алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₁₋₆алкокси; R₈ и R₉ независимо выбраны из H, C₁₋₆алкила, F, Cl, Br, C₁₋₁₂алкила, замещенного одним или более F, Cl, Br, I, OR₄, SR₄, N(R₆, R₇), где R₄ выбран из H, C₁₋₁₂алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкила, замещенного одним или более F, Cl, Br, I или OH, R₆ и R₇ - те же, что определены ранее, а R₁₀ выбран из H и факультативно замещенных C₁₋₁₂алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкила, арила, гетероарила;

n - целое число от 0 до 3;

X - CH, CH-S, CH-O и N;

Y и Z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₀₋₃ мостиковых групп;

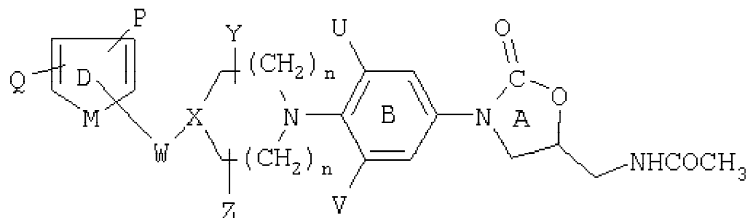
U и V независимо выбраны из группы, состоящей из факультативно замещенного C₁₋₆алкила, F, Cl, Br, C₁₋₁₂алкила, замещенного одним или более F, Cl, Br, I, предпочтительно U и V это водород или фтор;

W выбран из группы, состоящей из CH₂, CO, CH₂NH, -NHCH₂, -CH₂NHCH₂, -CH₂-N(R₁₁)CH₂-, CH₂(R₁₁)N-, CH(R₁₁), S, CH₂(CO), NH, где R₁₁ - факультативно замещенные C₁₋₁₂алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкил, арил, гетероарил; а

R₁ выбран из группы, состоящей из -NHC(=O)R₂, где R₂ - водород, C₁₋₁₂алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более F, Cl, Br, I или OH; N(R₃, R₄), -NR₂C(=S)R₃, -NR₂C(=S)SR₃, где R₂ - то же, что определено ранее, R₃ и R₄ независимо выбраны из H, C₁₋₂алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкила, замещенного одним или более F, Cl, Br, I или OH.

Предпочтительные соединения формулы I имеют R₁ в качестве ацетамида, а наиболее предпочтительные соединения этого ряда могут быть получены в качестве оптически чистых энантиомеров, имеющих согласно обозначениям Каха-Ингольда-Прелога (S)-конфигурацию C₅-кольца оксазолидинона. (S)-энантиомер этого ряда соединений предпочтителен, так как он обладает в два раза большей антибактериальной активностью по сравнению с соответствующим рацемическим соединением. Отдельные изомеры и композиция энантиомеров структурной формулы I также охватываются данным изобретением.

Еще более предпочтительные соединения формулы I, содержащие кольцо D в качестве кольцевых систем фуридила, тиенила и пирролила и замещенные дополнительно заместителями Q и P, представлены формулой II:



ФОРМУЛА II

где

U и V независимо выбраны из группы, состоящей из факультативно замещенного C₁₋₆алкила, F, Cl, Br, C₁₋₁₂алкила, замещенного одним или более F, Cl, Br, I, предпочтительно U и V это водород или фтор;

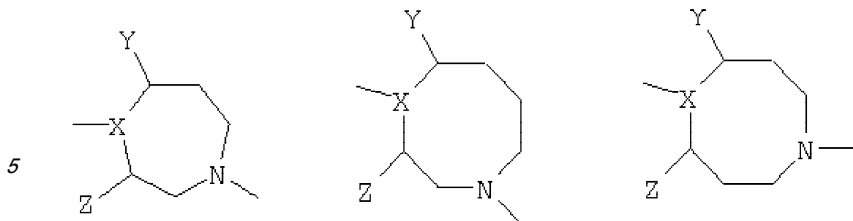
X - CH, CH-S, CH-O и N;

Y и Z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₀₋₃ мостиковых групп;

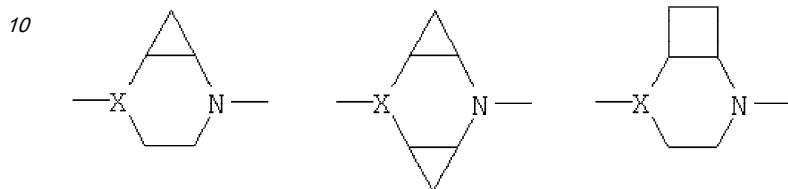
W выбран из группы, состоящей из CH₂, CO, CH₂NH, -NHCH₂, -CH₂NHCH₂, -CH₂-N(R₁₁)CH₂-, CH₂(R₁₁)N-, CH(R₁₁), S, CH₂(CO), NH, где R₁₁ - факультативно замещенные C₁₋₁₂алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкил, арил, гетероарил.

Предпочтительными соединениями формулы II по настоящему изобретению являются те, в которых Q и P независимо выбраны из группы, состоящей из -CN, COR₅, COOR₅, N(R₆, R₇), CON(R₆, R₇), CH₂NO₂, NO₂, CH₂R₈, CHR₉, -CH=N-OR₁₀, C=CH-R₅, где R₅ выбран из группы, состоящей из H и факультативно замещенных C₁₋₁₂алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, арила или гетероарила; R₆ и R₇ независимо выбраны из H и факультативно замещенных C₁₋₁₂алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₁₋₆алкокси; R₈ и R₉ независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁₋₆алкила, F, Cl, Br, C₁₋₁₂алкила, замещенного одним или более F, Cl, Br, I, OR₄, SR₄, N(R₆, R₇), где R₁₀ - H, факультативно замещенные C₁₋₁₂алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкил, арил, гетероарил, кроме тех случаев, когда W=(CO), а Q и P=H.

В более предпочтительных соединениях, представленных формулой II, кольцо C может иметь 6-8 членов, а кольца с большим числом членов могут иметь два или три атома углерода между каждым атомом азота, например:

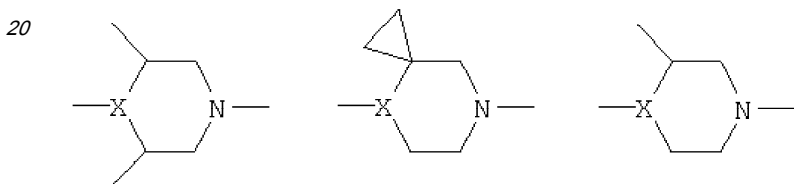


Кольцо С может иметь мостиковые звенья с образованием бициклической системы, как показано ниже:



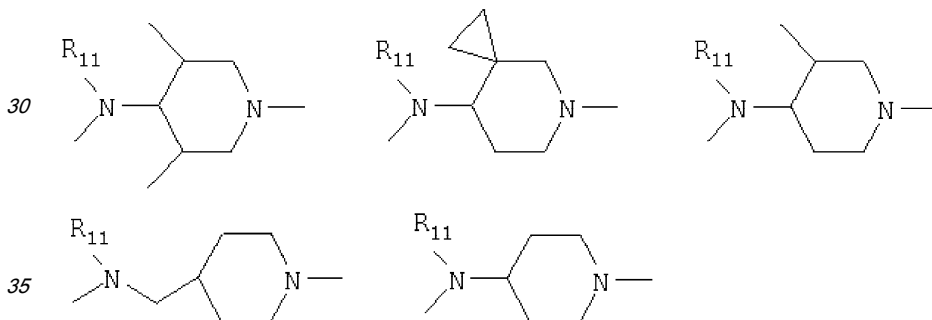
15

Варианты, когда кольцо С факультативно замещено в позициях Y и Z алкильными группами, циклоалкильными группами, фторсодержащей группой, карбоксильной группой и соответствующими сложными эфирами, амидами, замещенными алкилами или мостиковыми алкильными группами, показаны ниже:



25

Когда кольцо С имеет 6 членов, а X это $-\text{CH}(\text{NHR}_{11})$, то предпочтительны следующие кольца, где R_{11} - то же, что определено ранее:

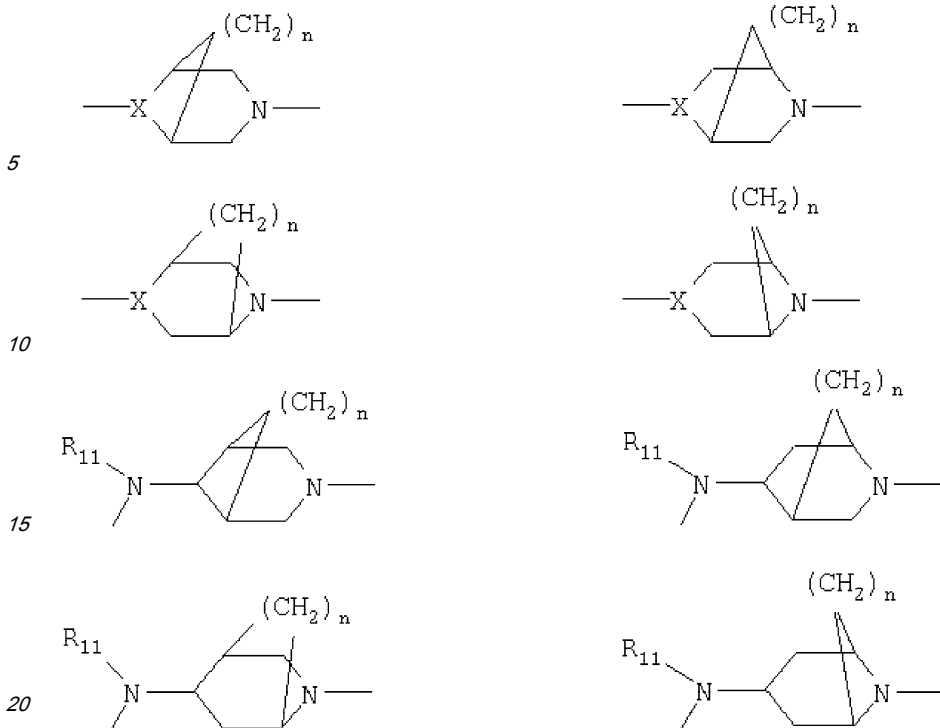


Кроме того, кольцо С может включать также следующие структуры:

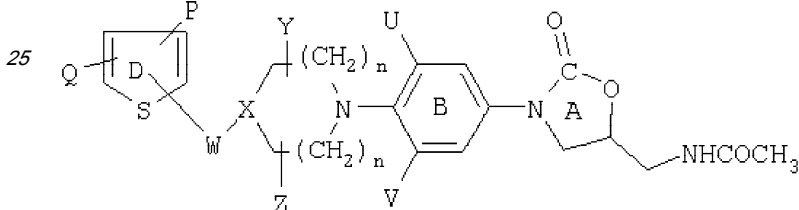
40

45

50



Еще более предпочтительное соединение формулы II, в котором М является серой, представлено формулой III:



ФОРМУЛА III

где

U и V независимо выбраны из факультативно замещенного C₁₋₆алкила, F, Cl, Br, C₁₋₁₂алкила, замещенного одним или более F, Cl, Br, I, предпочтительно U и V это водород или фтор;

X - CH, CH-S, CH-O и N;

Y и Z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₀₋₃ мостиковых групп;

W выбран из группы, состоящей из CH₂, CO,

CH₂NH, -NHCH₂, -CH₂NHCH₂, -CH₂-N(R₁₁)CH₂-, CH₂(R₁₁)N-, CH(R₁₁), S, CH₂(CO), NH, где R₁₁ - факультативно замещенные C₁₋₁₂алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкил, арил, гетероарил;

а Q и P независимо выбраны из группы, состоящей из -CN, COR₅, COOR₅, N(R₆, R₇), CON(R₆, R₇), CH₂NO₂, NO₂, CH₂R₈, CHR₉, -CH=N-OR₁₀, C=CH-R₅, где R₅ выбран из группы, состоящей из H, и факультативно замещенных C₁₋₁₂алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, арила или гетероарила; R₆ и R₇ независимо выбраны из H и факультативно замещенных C₁₋₁₂алкила, C₃₋₁₂циклоалкила и C₁₋₆алкокси; R₈ и R₉ независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁₋₆алкила, F, Cl, Br, C₁₋₁₂алкила, замещенного одним или более F, Cl, Br, I, OR₄, SR₄, N(R₆, R₇); R₁₀-H, факультативно замещенные C₁₋₁₂алкил, C₃₋

циклоалкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкил, арил, гетероарил, кроме тех случаев, когда W=(CO), а Q и P=H.

Более предпочтительные заместители Q, P это нитрогруппа, альдегиды и галиды.

Предпочтительно W выбран из группы, состоящей из CH₂, C(=O), C(=O)-C(=O),

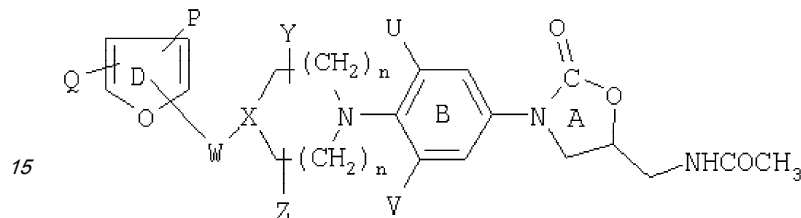
CH₂NH, -NHCH₂, -CH₂NHCH₂, -CH₂-N(CH₃)CH₂-, CH₂(CH₃)N-, CH(CH₃), S и CH₂(C=O), -NH.
Наиболее предпочтительны следующие соединения формулы III:

-(S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-2-тиенил(5-нитро)метил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид;

5 -(S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-(2-тиенил)дикарбонил}]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид;

-(S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(5-нитро-2-тиеноил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид гидрохлорид.

10 Следующие предпочтительные соединения формулы II, имеющие в кольце D атом кислорода, представлены формулой IV:



ФОРМУЛА IV

где

20 U и V независимо выбраны из факультативно замещенного C₁₋₆алкила, F, Cl, Br, C₁₋₁₂алкила, замещенного одним или более F, Cl, Br, I, предпочтительно U и V это водород или фтор;

X - CH, CH-S, CH-O и N;

25 Y и Z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₀₋₃ мостиковых групп;

W выбран из группы, состоящей из CH₂, CO,

CH₂NH, -NHCH₂, -CH₂NHCH₂, -CH₂-N(R₁₁)CH₂-, CH₂(R₁₁)N-, CH(R₁₁), S, CH₂(CO), NH, где R₁₁ - факультативно замещенные C₁₋₁₂алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкил, арил, гетероарил;

30 а Q и P независимо выбраны из группы, состоящей из -CN, COR₅, COOR₅, N(R₆, R₇), CON(R₆, R₇), CH₂NO₂, NO₂, CH₂R₈, CHR₉, -CH=N-OR₁₀, C=CH-R₅, где R₅ выбран из группы, состоящей из H, факультативно замещенных C₁₋₁₂алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, арила или гетероарила; R₆ и R₇ независимо выбраны из H и факультативно замещенных C₁₋₁₂алкила, C₃₋₁₂циклоалкила и C₁₋₆алкокси; R₈ и R₉ независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁₋₆алкила, F, Cl, Br, C₁₋₁₂алкила, замещенного одним или более F, Cl, Br, I, OR₄, SR₄, N(R₆, R₇); R₁₀-H, факультативно замещенные C₁₋₁₂алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкил, арил, гетероарил, кроме тех случаев, когда W=(CO), а Q и P=H.

40 Более предпочтительные заместители Q и P это нитрогруппа, альдегиды и галиды.

Предпочтительно W выбран из группы, состоящей из CH₂, C(=O), C(=O)-C(=O),

CH₂NH, -NHCH₂, -CH₂NHCH₂, -CH₂-N(CH₃)CH₂-, CH₂(CH₃)N-, CH(CH₃), S, CH₂(C=O) и -NH.

Наиболее предпочтительны следующие соединения формулы IV:

-(S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(5-нитро-2-фуриил)пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид;

45 -(S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил-(5-нитро)метил}]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид;

-(S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-(5-нитро-2-фуриил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид;

50 -(S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-2-фурил(5-нитро)метил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид.

Соединения по настоящему изобретению пригодны в качестве антимикробных агентов, эффективных в отношении ряда патогенов человека и животных, в частности аэробных грамположительных бактерий, включая множественно-резистентных к антибиотикам

стафилококков и стрептококков, а также анаэробных организмов, например *Mycobacterium tuberculosis* и других видов микобактерий.

Инертные фармацевтически приемлемые носители для приготовления фармацевтических композиций из соединений по настоящему изобретению могут быть твердыми или жидкими. Твердые формы препаратов включают в себя порошки, таблетки, дисперсные гранулы, капсулы, облатки, суппозитории и мази. Твердый носитель может состоять из одного или нескольких веществ, которые могут действовать как растворители, вкусовые агенты, солюбилизаторы, смазки, суспендирующие агенты, связующие или дезинтегрирующие агенты; он может быть также тонко диспергированным веществом, смешанным с тонко диспергированным активным составом. Для приготовления таблеток активный состав смешивают в соответствующих пропорциях с носителем, обладающим необходимыми связывающими свойствами, и прессуют в форму требуемого вида и размера. Порошки и таблетки содержат предпочтительно около 5-70% активного ингредиента. Подходящими твердыми носителями являются лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, низкоплавкий воск, масло какао и т.п. Термин «приготовление» означает составление активного соединения с капсулирующим материалом в качестве носителя с получением капсулы, в которой активный компонент (с другими носителями или без них) окружен связанным с ним таким образом носителем. Капсулы можно использовать также в качестве твердых дозовых форм, пригодных для орального применения.

Жидкие препараты включают в себя растворы, суспензии и эмульсии. В качестве примера можно отметить водные или водно-пропиленовые растворы для парентерального введения. Такие растворы готовят приемлемыми для биологических систем (изотоничность, pH, и т.д.). Жидкие препараты можно также составлять в водном полиэтиленгликолевом растворе. Водные растворы, пригодные для орального применения, можно готовить растворением активного компонента в воде с добавлением по желанию и подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей. Пригодную для орального применения водную суспензию можно получить диспергированием тонко диспергированного компонента в воде с вязким материалом, т.е. натуральными или синтетическими каучуками, смолами, метилцеллюлозой, натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы и другими широко известными суспендирующими агентами.

Мазевые препараты имеют в своем составе содержащие тяжелые металлы соли соединения формулы I с физиологически приемлемым носителем. Желательно, чтобы носителем был обычный водно-дисперсный гидрофильный или водомасляный носитель, в частности обычная полумягкая или кремopodobная, водно-дисперсная или растворимая в воде водомасляная эмульсия, поражающая поверхность с минимальным дискомфортом. Подходящие композиции могут быть получены всего лишь введением путем однородного смешивания тонко диспергированных соединений в гидрофильный носитель, основу или мазь.

Фармацевтический препарат предпочтительно готовят в порционной форме, когда он разделен на порции, содержащие целесообразные количества активного компонента. Порционная форма может находиться в упаковке в виде отдельных капсул, порошков в пузырьках или ампулах, мазей в баночках, облаток, таблеток, гелей или кремов и может содержать подходящее количество этих любых расфасованных форм.

Количество активного соединения в порции препарата может варьироваться в диапазоне от менее одного мг до 100 мг в соответствии с конкретным применением и эффективностью активного ингредиента.

При терапевтическом использовании этих соединений в качестве агентов для лечения бактериальных инфекций по фармацевтическому способу согласно данному изобретению эти соединения применяются ежедневно в начальной дозе от около 3 мг до около 40 мг на килограмм. Однако эта дозировка может варьироваться в зависимости от потребности пациента и применяющегося соединения. Правильную дозу для конкретной ситуации устанавливают в пределах меньших доз, которые меньше оптимальной дозы. При

небольших увеличениях дневной дозы до получения оптимального эффекта ее можно по желанию разделить и применять частями в течение дня.

Для достижения вышеуказанных целей и согласно замыслу описываемого сейчас в общих чертах изобретения предложен способ синтеза соединений формул I, II, III и IV.

5 Вдобавок широко известными методами с помощью неорганических или органических кислот могут быть получены фармацевтически приемлемые нетоксичные кислые соли соединений формул I, II, III и IV по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение охватывает также пролекарства соединений формул I, II, III и IV. В целом, такие пролекарства являются функциональными производными этих соединений, легко преобразуемыми *in vivo* в определенные соединения. Известны традиционные процедуры выбора и получения подходящих пролекарств.

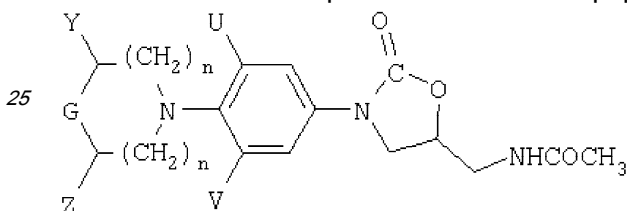
Изобретение включает в себя также фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереомеры, N-окислы, пролекарства, метаболиты в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем и факультативным наполнителем.

15 Другие цели и преимущества изобретения излагаются в нижеследующем описании и отчасти будут понятны из него или могут быть узнаны при осуществлении изобретения. Задачи и преимущества изобретения могут быть реализованы и получены с помощью механизма и сочетания реакций, раскрытых в прилагаемой формуле изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20 Соединения по настоящему изобретению могут быть получены последовательностями реакций, показанных на нижепредставленных схемах.

В основном пять различных аминов формулы V



30 ФОРМУЛА V

обозначенных как пять разных структур, а именно

-(S)-N-[[3-[3-фтор-4-(N-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид (структура I);

35 -(S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид (структура II);

-(S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]аминаметил]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид (структура III);

-(S)-N-[[3-[4-[4-N-метиламинопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метилацетамид (структура IV); и

40 -(S)-N-[[3-[3[фтор-4-(N-1-гомипиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид (структура V)

были использованы в целях моделирования.

Ключевые промежуточные амины формулы V для приготовления аналогов были получены из коммерчески доступных реагентов, причем G в аминах формулы V это NH,

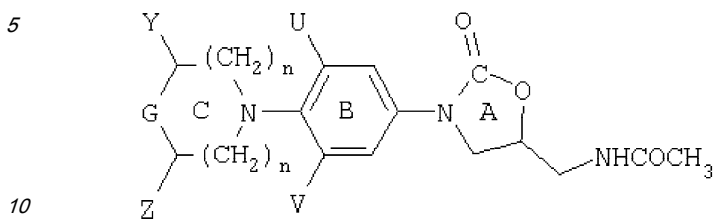
45 CH(NHR), -CH-CH₂NHR; где R это H, этил, метил, изопропил, ацетил, циклопропил, алкокси или ацетил, а U, V, Y и Z - то же, что в формуле II. Некоторые амины формулы V уже известны в литературе и на их получение даны ссылки, а если они получены впервые или посредством разных процедур или видоизменением известной процедуры, то они подробно описаны в экспериментальной части описания.

50 Оптически чистые амины формулы V можно получить одним из асимметричных синтезов или альтернативно выделением соли, получаемой из рацемической смеси путем селективной кристаллизации с помощью подходящей оптически активной кислоты, например тартрата дибензоила или 10-камфорсульфоновой кислоты, с последующей

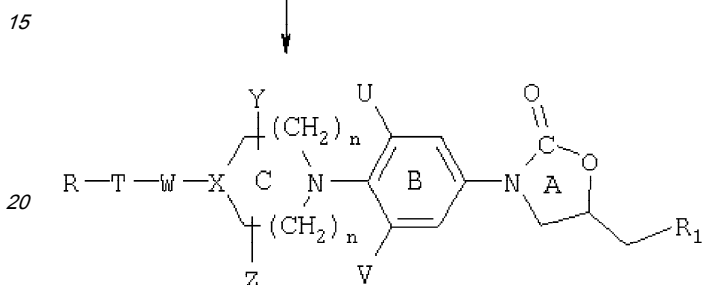
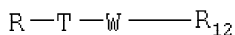
обработкой основанием для обеспечения оптической чистоты амина.

Соединения по настоящему изобретению, представленные общей формулой I, можно получить реакцией по схеме I:

СХЕМА I



ФОРМУЛА V



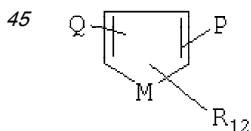
ФОРМУЛА I

25 Для получения соединения данной формулы I по схеме I гетероароматическая группа с соответствующим радикалом может быть присоединена к атому азота в кольце C соединений формулы V одним из описанных ниже способов, при этом R₁₂ это широко известный специалистам остаток, такой как фтор, хлор, бром, SCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃ или ОС₆H₅ и т.д., а G в аминах формулы V означает NH, CH(NHR₁₃), -CH-CH₂NHR₁₃, где R₁₃ это H, этил, метил, изопропил, ацетил, циклопропил, алкокси или ацетил, а U, V, Y и Z - то же, что в более ранней формуле I.

Имеющий структуру формулы V амин взаимодействует с гетероароматическим соединением формулы R-T-W-R₁₂, где R, T, W - те же, что в более ранней формуле I. Для получения соединений формулы I, когда W это CH₂, в течение процесса гидроаминирования может быть использован и прикреплен к амину формулы V соответствующий альдегид.

35 Аналогично этому для получения соединения формулы I, когда W это C=O, может быть использована соответствующая кислота, а амин формулы V может быть ацилирован активированным сложным эфиром в присутствии конденсирующих агентов, таких как 1,3-дициклогексилкарбодиимид (DCC) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (EDC). Можно применять и другие методы ацилирования.

Альтернативно соединения с карбонильным звеном можно получить взаимодействием гетероароматического соединения формулы VI, например N-метилпиррола, с промежуточным амином формулы V в присутствии трифосгена или фосгена.



50 ФОРМУЛА VI

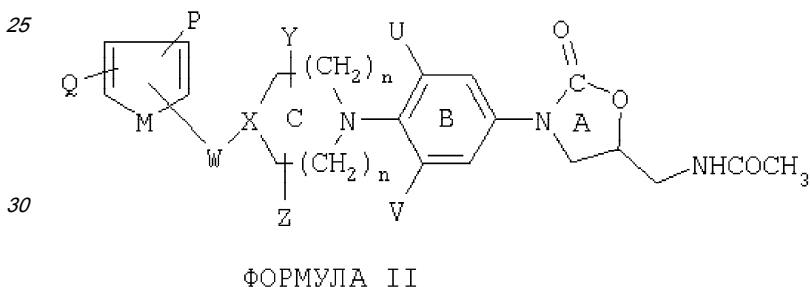
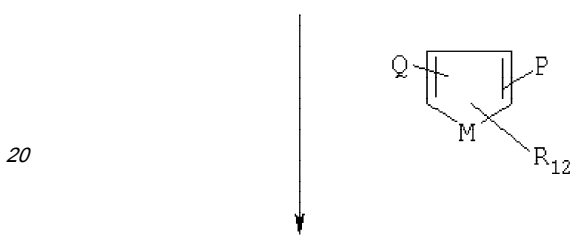
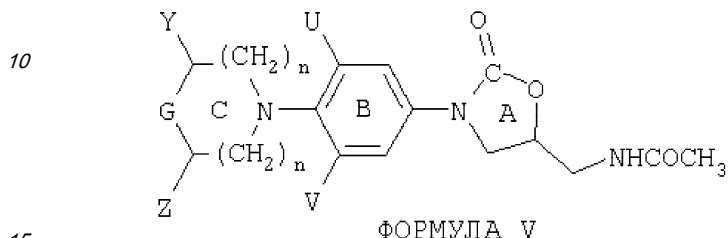
Карбонильные звенья также могут быть введены между гетероароматическим соединением, например 3-бромотиофеном, и амином формулы V при помощи одноокси углерода и катализатора, например Pd(PPh₃)Cl₂. Пирролы с удлиненной цепочкой,

имеющие дикарбонильные звенья, могут быть получены также взаимодействием оксалилхлорида и амина формулы V.

Восстановление карбонильных звеньев с использованием стандартных восстановителей приводит к образованию метиленовых звеньев.

- 5 Получение соединения формулы I, представленной в виде формулы II (где гетероциклическое соединение является пятичленным кольцом), осуществляется по нижеприведенным примерам тремя методами А, В и С, как показано на схеме II:

СХЕМА II



Метод А:

- 35 Амин формулы V реагирует с гетероароматическим соединением формулы VI, имеющим R_{12} в качестве остатка, охарактеризованного ранее для схемы I. Q, P и M такие же, как для формулы II.

Для получения соединений формулы I реакция проводится в подходящем растворителе, например диметилформамиде, диметилацетамиде, этаноле или этиленгликоле, при соответствующей температуре в диапазоне от -70 до 80°C . В некоторых случаях для

40 повышения выхода реакции полезно присутствие подходящего основания, например триэтиламина, диизопропиламина, карбоната калия, бикарбоната натрия.

Метод В:

- Гидроалкилирование промежуточного амина формулы V соответствующими гетероциклическими альдегидами формулы VI, например фуральдегидом (Q, P=H, M=O; R_{12} это CHO), с использованием широко известных специалистам восстановителей, например триацетоксиборгидрида натрия или цианборгидрида натрия, дает продукты
- 45 формулы II, где $W=\text{CH}_2$, как показано на схеме II.

Метод С:

- Ацилирование промежуточных аминов формулы V гетероциклической кислотой
- 50 формулы VI, например 2-фуранкарбоновой кислотой (Q, P=H; M=O, $R_{12}=\text{COOH}$) дает продукт формулы II, где $W=\text{CO}$, как показано на схеме II, где U, V, Y, Z, X, W, M, P, Q и R_{12} те же.

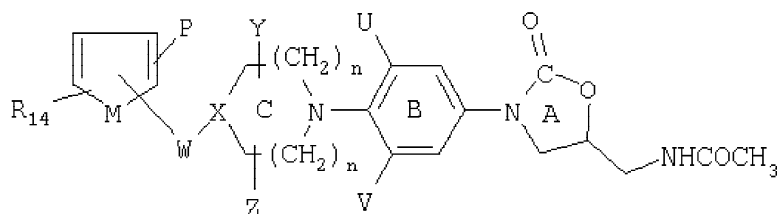
-(S)-N[[3-[3-фтор-4-[Н-1[4-(5-нитро-2-тиенол)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-

оксазолидинил]метил]ацетамид гидрохлорид был получен с использованием этого метода.

Альтернативно соединения, имеющие карбонильные звенья, можно получать взаимодействием гетероароматического соединения формулы VI, например N-метилпиррола, с промежуточным амином формулы V в присутствии трифосгена или фосгена. Карбонильные звенья можно вводить также между гетероароматическим соединением, например 3-бромтиофеном, и амином формулы V посредством одноокси углерода и катализатором, например Pd(PPh₃)Cl₂. Имеющие дикарбонильные звенья пирролы с удлиненной цепочкой можно получать также взаимодействием оксалилхлорида и амина формулы V.

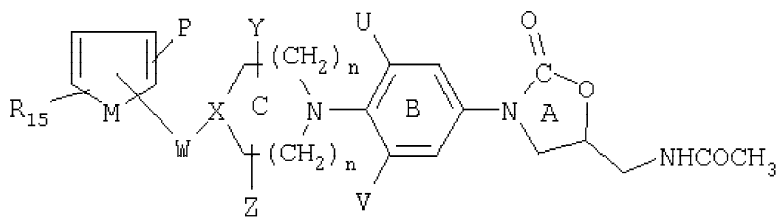
Восстановление карбонильных звеньев с использованием стандартных восстановителей приводит к образованию метиленовых звеньев.

СХЕМА III



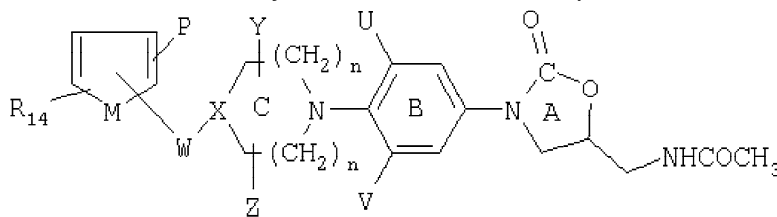
ФОРМУЛА VII

СТАДИИ 1-5



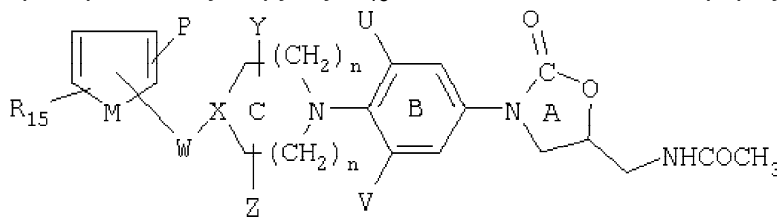
ФОРМУЛА VIII

Соединения, полученные по схеме I и представленные формулой VII,



ФОРМУЛА VII

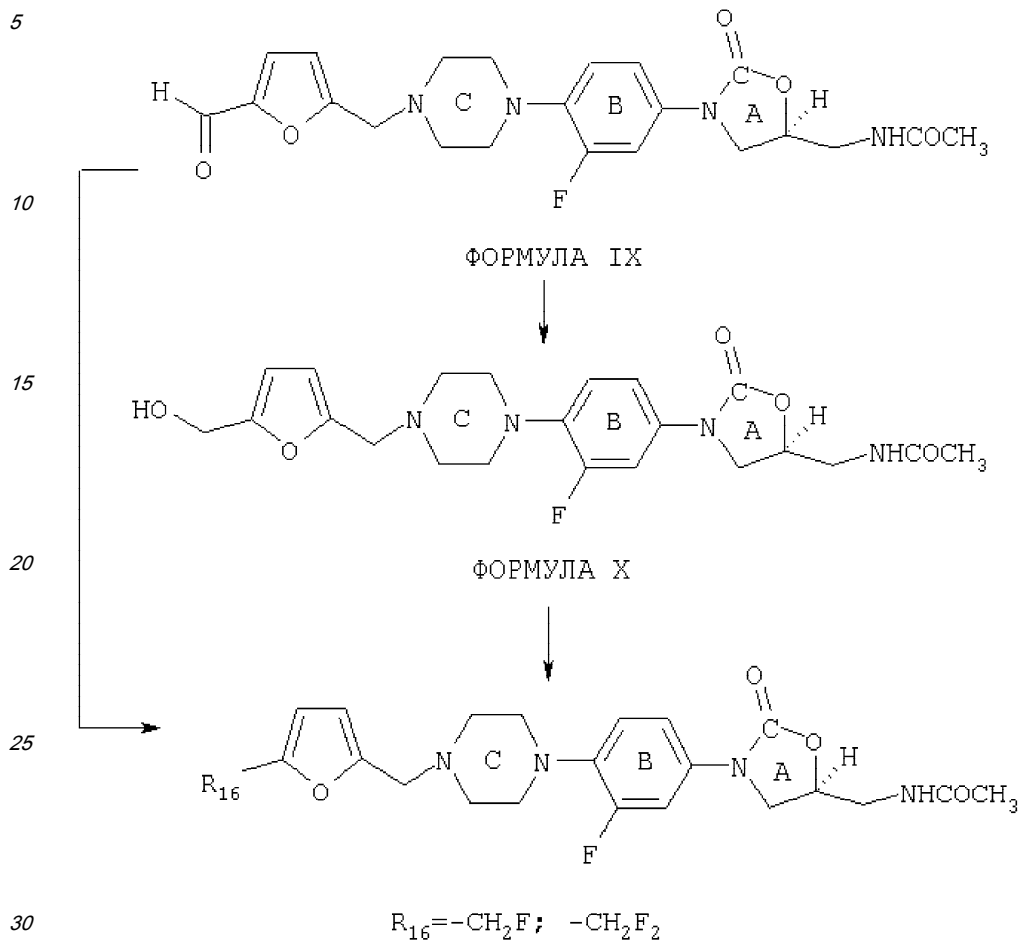
были затем использованы в качестве исходных соединений для дальнейшего получения производных, как представлено схемой III, где U, V, Y, Z, X, W, P, Q, n и M те же, как определено ранее. Группа R₁₄ была трансформирована на стадиях 1-5 в преобразованную группу R₁₅ конечных соединений формулы VIII,



ФОРМУЛА VIII

где U, V, Y, Z, n, X, W, P и M те же, как определено ранее. В большинстве случаев группа R₁₄ исходных соединений были соединениями, содержащими альдегид и кетоны. На схемах IIIA, IIIB и IIIC приведены примеры следующих соединений.

СХЕМА III A



ФОРМУЛА XI

(S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1{2-фурил-[4-(5-гидроксиметил)метил]}пиперазинил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид, представленный формулой X, был получен

восстановлением альдегида формулы IX борогидридом натрия.

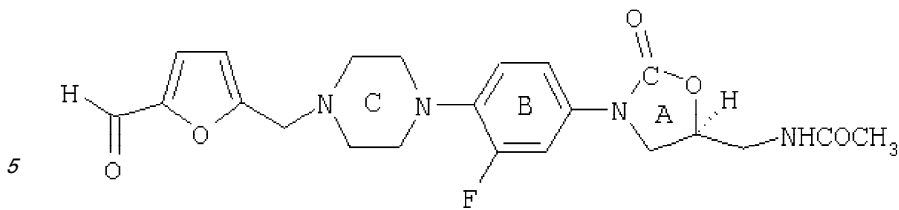
(S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1{2-фурил-[4-(5-фторметил)метил]}пиперазинил]-2-оксо-5-оксазолидинил]-метил]ацетамид формулы XI (R₁₆=CH₂F) был получен реакцией (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1{2-фурил-[4-(5-гидроксиметил)метил]}пиперазинил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида формулы X с диэтиламиносератрифторидом.

(S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1{2-фурил-[4-(5-дифторметил)метил]}пиперазинил]-2-оксо-5-оксазолидинил]-метил]ацетамид формулы XI (R₁₆=CH₂F₂) был получен реакцией (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-формил)метил]}пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида формулы IX с диэтиламиносератрифторидом, как показано на схеме IIIA.

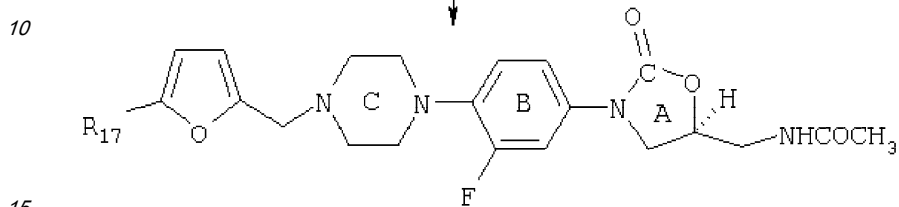
СХЕМА III B

45

50



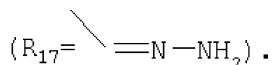
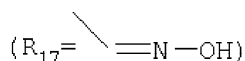
ФОРМУЛА IX



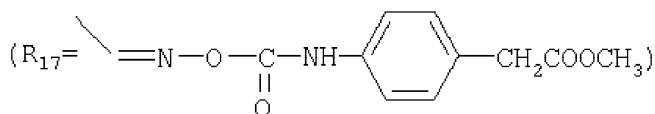
ФОРМУЛА XII

(S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-формил)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид формулы IX взаимодействовал с гидроксиламином и гидразингидратом, образуя (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1-[4-(2-фурил-(5-альдоксим)метил)]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид формулы XII

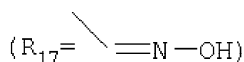
и (S)-N-[[3-[3-фтор-4[N-1-[4-{2-фурил-(5-гидразон)метил}]пиперазинил]-фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]-метил]ацетамид формулы XII



(S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-альдоксим(метил-4-(N-карбоксаминифенилацетат)метил)]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]-ацетамид формулы XII был получен

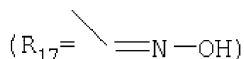


из (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1-[4-(2-фурил-(5-альдоксим)метил)]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида формулы XII и взаимодействовал



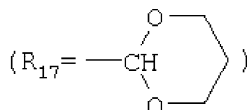
с изоцианатом.

(S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-циан)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид формулы XII (R₁₇=CN) был получен из (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-альдоксим)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида формулы XII с использованием ангидрида



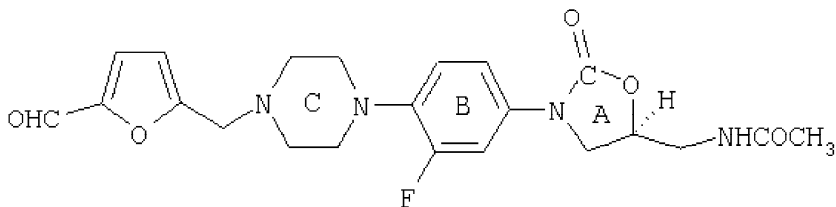
трифторметансульфоислоты и триэтиламина.

(S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[5-1,3-диоксан]-2-фурилметил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид формулы XII был получен с

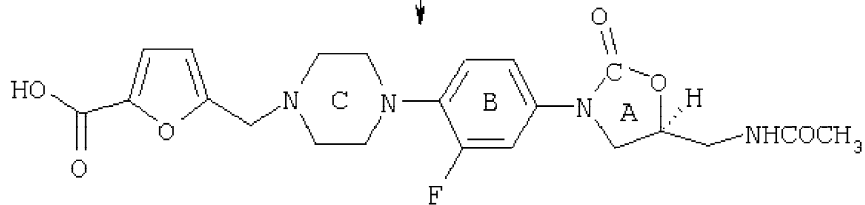


использованием (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-формил)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида формулы IX с 1,3-пропандиолом и BF₃ эфиром.

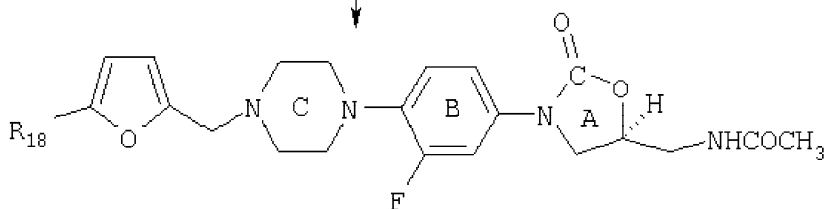
СХЕМА III С



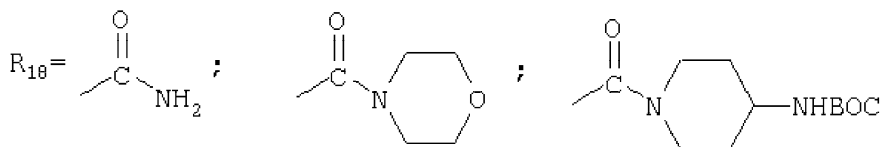
ФОРМУЛА IX



ФОРМУЛА XIII

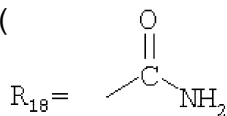


ФОРМУЛА XIV



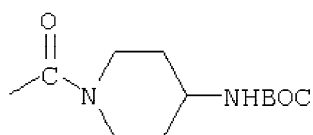
35 (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурил(5-карбоксии)метил)]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид формулы XIII был получен с использованием (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурил(5-формил)метил)]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]-метил]ацетамида формулы IX путем окисления с помощью Ag₂O.

[[3-фтор-4-[N-1[5-(формамидо)-2-фурилметил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид формулы XIV (



(S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурил(5-карбоксии)метил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида с водным аммиаком.

(S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[5-(4-(трет-бутоксикарбонил)аминопиперидин)-2-фурилметил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид формулы XIV (

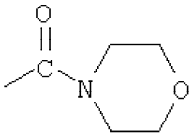


карбоксии)метил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида формулы XIII с тионилхлоридом и 4-(трет-бутоксикарбонил)аминопиперидином.

(S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[5-(морфолин-1-карбонил)-2-фурилметил]пиперазинил]-фенил]-2-

50

оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид формулы XIV () был получен



5 реакцией (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурил-(5-карбокси)метил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида формулы XIII с морфолином в присутствии оксалилхлорида.

Осуществленные преобразования описаны в экспериментальной части описания.

10 Должно быть понятно, что в вышеуказанных методах синтеза, для которых были упомянуты конкретные кислоты, основания, растворители, катализаторы, окислители, восстановители и т.д., можно использовать и другие кислоты, основания, растворители, катализаторы, окислители, восстановители и т.д. Температура восстановления и продолжительность реакции могут устанавливаться также в соответствии с потребностями. Пояснительный

15 перечень отдельных соединений по изобретению, которые можно получить по вышеуказанным схемам, включает в себя:

1. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фуроил)пиперазинил]]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
2. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-формил)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 20 3. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурил-(5-карбоксиэтил)метил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
4. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(5-бром-2-фуроил)]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
5. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(5-хлорметил-2-фуроил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 25 6. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(5-нитро-2-фуроил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
7. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-(2-тиенил)дикарбонил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 30 8. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(3-фуроил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
9. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурил(5-бром)метил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
10. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-тиенил(5-хлор)метил}]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 35 11. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурилметил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
12. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-тиенилметил)]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 40 13. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-тиенилацетил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
14. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-тиенил(4-бром)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
15. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил-(5-нитро)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 45 16. Хлористая соль (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-нитро)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида
17. Цитрат (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурил(5-нитро)метил)]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида
- 50 18. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-пирролилметил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
19. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-тиенил(3-метил)метил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

20. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(3-фурилметил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
21. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-тиенил(5-метил)метил}]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 5 22. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-пиррол(1-метил)метил}]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
23. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-тиенил(5-нитро)метил}]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
24. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-[2-фурил{5-(N-тиоморфолинил)метил}метил]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 10 25. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-[2-фурил{5-(N-морфолинил)метил}метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
26. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-ацетоксиметил)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 15 27. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-тиенил(5-бром)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
28. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(5-нитро-2-фурилметил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-оксазолидинил]метил]дихлорацетамид
29. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(5-нитро-2-тиенол)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид гидроклорид
- 20 30. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2',2'-дифенил-2'-гидроксиацетил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
31. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-нитро-2-фууроил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 25 32. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(3-фууроил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
33. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-бром-2-фууроил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
34. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-нитро-2-тиенилметил)-N-метил]-амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 30 35. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-нитро-2-фурилметил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
36. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-формил-2-фурилметил)-N-метил]аминаметил]-3-азабицикло-[3.1-0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 35 37. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-карбоксиил-2-фурилметил)-N-метил]аминаметил]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
38. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(2-тиофенацетил)-N-метил]аминаметил]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 40 39. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-нитро-2-тиенилметил)-N-метил]аминаметил]-3-азабицикло-[3.1-0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
40. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-нитро-2-фурилметил)-N-метил]аминаметил]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
41. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-2фурил(5формил)метиламинопепиридин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид
- 45 42. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-(3,5-дифторбензол)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид
- (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-(5-бром-2-фууроил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид
- 50 44. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-(5-нитро-2-фууроил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид
45. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-3-фууроил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид

46. (S)-N-{3-[4-[4-(N-метил, N-2-фууроил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил метил]ацетамид
47. (S)-N-{3-[4-[4-(N-метил, 2-тиофенацетил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо оксазолидин-5-ил метил]ацетамид
- 5 48. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-2фурилметил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид
49. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-3-фурил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид
50. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-2-фурил(5-нитро)метил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид
- 10 51. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-2-тиенил(5-нитро)метил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид
52. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-2-тиенилметил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид
- 15 53. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-(5-метил-2-тиенилметил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид
54. (S)-N-{3-[4-[4-(N-метил, 2-(5-бром)тиенилметил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил метил]ацетамид
55. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-формил)метил}}]гомопиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 20 56. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-тиенилацетил)]]гомопиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
57. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-тиенил(5-нитро)метил}}]гомопиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 25 58. (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(3-фурилметил)]]гомопиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
59. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1{2-фурил-[4-(5-дифторметил)метил}}]пиперазинил]-2-оксо-5-оксазолидинил]-метил]ацетамид
60. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурил-(5-альдоксим)метил}}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 30 61. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-альдоксим(метил-4-(N-карбоксаминифенилацетат)метил}}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
62. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил-(5-гидразон)-метил}}]-пиперазинил]-фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 35 63. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1{2-фурил-[4-(5-гидроксиметил)метил}}]пиперазинил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
64. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-циано)метил}}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 40 65. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-карбоксо)метил}}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
66. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[5-(1,3-диоксан)-2-фурилметил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
67. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[5-(формаид)-2-фурилметил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 45 68. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[5-(морфолин-1-карбонил)-2-фурилметил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
69. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[5-(4-(трет-бутоксикарбонил)аминопиперидин)-2-фурилметил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 50 70. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{(Z)-2-метоксиимино-2-(2-фурил)ацетил}}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
71. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(2-тиофенацетил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

72. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-формил-2-фурилметил)-N-метил]-амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

73. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(3-тиеноил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

5 74. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1{2-фурил-[4-(5-фторметил)метил]]пиперазинил]-2-оксо-5-оксазолидинил]-метил]ацетамид

Фармакологическое тестирование

Соединения по настоящему изобретению показали антибактериальную активность при испытании по методу инокуляции в агар. В представленных ниже таблицах даны минимальные ингибирующие концентрации (МИК) в мкг/мл, полученные для образцов соединений по изобретению.

СОКРАЩЕНИЯ В ТАБЛИЦАХ:

1) S.aureus ATCC 25923 - Staphylococcus aureus ATCC 25923

2) MRSA 15187 - Staphylococcus aureus, устойчивый к метициллину

3) Ent.faecalis ATCC 29212 - Enterococcus faecalis ATCC 29212

4) Ent.faecium 6A - Enterococcus faecium 6A Van®, Cipro®

5) Strep.pne. ATCC 6303 - Streptococcus pneumoniae ATCC 6303

6) Strep.pyog. ATCC 19615 - Streptococcus pyogenes

7) S. epidermidis - Staphylococcus epidermidis ATCC 12228

20 ТАБЛИЦА 1

МИК соединений по изобретению и стандартных антибиотиков в отношении важных патогенов

№ соединения	S. aureus 25923	MRSA 15187	MRSA 562	MRSA 33	E. faecalis 29212	VRE 6A	S. pyogenes 19615	S. pneum 6303	S. pneum AB34
02	1	2	1	2	8	8	8	4	8
14	4	2	2	2	2	2	2	4	4
60	2	2		2	8	16	4	8	8
25 66	2	2	2	2	16	16	8	8	8
12	8	8	8	8	8	8	4	8	8
62	2	2	1	2	8	8	8	8	8
61	8	8		8	8	8	8	8	8
15	2	2	2	2	2	1	1	1	2
01	2	2		4	2	2	1	2	1
30 27	2	2	2	2	2	4	1	2	0,5
16	2	4		4	2	4	0,5	1	1
17	2	2		2	2	4	1	2	1
71	8	8		8	8	8	4	4	2
04	2	2		2	2	1	2	1	1
35 05	16	4		4	8	8	4	4	4
06	1	0,5		0,5	1	1	2	2	2
10	8	4		4	8	4	1	4	8
23	8	8		8	8	8	1	8	8
33	4	4		4	4	4	0,5	8	4
40 73	8	8		8	8	8	1	4	8
72	8	4		4	8	8	0,25	4	4
32	8	8		8	8	8	1	4	4
08	2	1	1	1	1	1	1	2	4
07	2	2	2	2	2	2	0,5	2	2
34	1	1	1	1	1	1	2	4	4
45 71	4	4		4	4	4	2	4	4
29	0,25	<0,1	<0,1	<0,1	1	0,5	1	1	1
44	0,25	<0,1	<0,1	<0,1	0,25	<0,1	0,5	2	2
50	1	1	0,5	1	0,5	0,25	0,125	0,5	2
40	2	2	1	2	2	4	0,125	-	2
50 51	2	1	1	1	4	4	0,5	-	2
22	2	8	4	8	8	8	1	1	1
38	4	4	4	4	4	4	1	1	1
39	8	8	8	4	2	8	0,5	0,5	0,5
Линезолид	2	1	2	2	2	2	2	2	4

Ванкомицин	1	0,5	0,5	0,5	4	>16	0,5	0,5	0,25
Линезолид	2	1	2	2	2	2	2	2	4
Ванкомицин	1	0,5	0,5	0,5	4	>16	0,5	0,5	0,25

5

Таблица 2

Активность (МИК) in vitro

		Ванкомицин		Линезолид		Пенициллин G	
Бактерии	№	МИК50	МИК90	МИК50	МИК90	МИК50	МИК90
G + ve	49	0.5	16	2	4	4	32
S.aureus	8	1	1	2	4	-	-
E.faecalis	7	16	16	4	16	-	-
S.pneumoniae	19	0.5	0.5	0.5	2	4	32
		Соединение №29		Соединение №44		Соединение №15	
Бактерии		МИК50	МИК90	МИК50	МИК90	МИК50	МИК90
G + ve		1	1	0,5	2	1	2
S.aureus		0,064	0,25	0,064	0,25	2	2
E.faecalis		1	1	0,064	0,25	2	2
S.pneumoniae		1	1	1	2	2	4
		Соединение №06		Соединение №50		Соединение №40	
Бактерии		МИК50	МИК90	МИК50	МИК90	МИК50	МИК90
G + ve		1	2	1	2	1	2
S.aureus		1	1	1	2	2	4
E.faecalis		1	1	0.5	1	2	4
S.pneumoniae		2	2	1	2	1	1

10

15

20

25

30

35

ТАБЛИЦА 3

Средняя геометрическая активность (МИК) in vitro

	Ванкомицин	Линезолид	Пенициллин G	Соединение №44
Gram + ve	0,93	1,25	0,76	0,31
S. aureus	1	2,38	-	0,11
E. faecalis	9,75	4	-	0,11
S. pneumoniae	0,39	0,60	2,16	0,96
	Соединение №15	Соединение №06	Соединение №50	Соединение №40
Gram + ve	1,08	0,79	0,72	0,93
S.aureus	1,63	0,74	1	1,83
E. faecalis	1,6	0,92	0,42	2,38
S.pneumoniae	1,04	1,27	1,41	0,71

40

45

50

ТАБЛИЦА 4

Изменения МИК в разных условиях

№ соединения	МИК на агаре	МИК на бульоне	
		Нормальный бульон Мюллера-Хилтона	+50% овечья сыворотка
16	2	2	2
08	1	2	4
29	<0,1	0,25	0,5
44	<0,1	<0,1	0,25
Линезолид	2	1	2
Ванкомицин	1	1	1

ТАБЛИЦА 5

Линезолид имеет 30%-ную протеинсвязывающую активность in vitro и in vivo в отношении MRSA 562

RBx	МИК(мгк/мл)	ED50 (мг/кг веса тела) через рот
Ванкомицин	0.5	8,84 (TV)
Линезолид	2	4,56
67	2	>25
15	2	4.33
04		>25
06	1	>25
08	1	25
71	4	>25
29	<0.1	>25

44	<0,1	>25
50	0,5	
07	2	>25

5 Антибактериальная активность соединений *in vitro* была продемонстрирована по методу инокуляции в агар (документы NCCLS M 7 и M 100-S8). Вкратце, соединения были растворены в диметилсульфоксиде, и двойные разведения соединений были введены в агар Мюллера-Хилтона перед затвердеванием. Инокулят был получен суспендированием 4-5 колоний в 5 мл нормального соляного раствора и доведением мутности

10 соответствующими разбавлениями до 0,5 по стандартным таблицам мутности Макфарланда ($1,5 \cdot 10^8$ клоногенных клеток/мл), пятно с 10 клоногенных клеток перенесли на поверхность высушенной пластины и инкубировали в течение 18 часов (24 часа при исследовании MRSN). Концентрации соединений, не показавшие рост инокулированной культуры, были зарегистрированы как МИК. Проверка на соответствующие стандартные штаммы ATCC с регистрацией результатов проводилась только в том случае, если МИК

15 соединений в сравнении со стандартными антибиотиками были на приемлемом уровне. Соединения по настоящему изобретению, представленные общей формулой I, можно получить реакцией по схеме I. Ключевые промежуточные амины формулы V для приготовления аналогов были получены описанными ниже процедурами синтеза из коммерчески доступных реагентов. Соединения формулы I получали по методам А, В или С.

На получение уже известных в литературе аминов даны ссылки, а получение их различными способами описано подробно.

В основном пять различных аминов формулы V, обозначенных как пять разных структур, а именно

25 -(S)-N-[[3-[3-фтор-4-(N-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид (структура I);

-(S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]бензил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид (структура II);

30 -(S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-нитро-2-фурилметил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид (структура III);

-(S)-N-{3-[4-[4-N-метиламинопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил} метилацетамид (структура IV); и

35 -(S)-N-[[3-[3[фтор-4-(N-1-гомопиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид (структура V)

представлены в нижеследующих примерах.

40 Большинство соединений было идентифицировано с использованием ЯМР и инфракрасного метода и очищено хроматографией. Неочищенные продукты подвергались очистке в хроматографической колонке с использованием силикагеля (100-200 или 60-120 меш) в качестве стационарной фазы.

Нижеприведенные примеры иллюстрируют общую процедуру синтеза, а также получение отдельных предпочтительных соединений. Примеры даны для иллюстрации деталей настоящего изобретения и не должны ограничивать его объем.

ПРИМЕР 1

45 Аналоги (S)-N-[[3-[3-фтор-4-(N-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида (структуры I)

Гетероароматическая группа с соответствующим радикалом может быть присоединена к атому азота в кольце С соединений формулы I одним из нижеописанных методов:

Метод А:

50 Общая процедура:

Амин со структурой формулы V взаимодействовал с гетероароматическими соединениями формулы VI, имеющими соответствующие радикалы R₁₂, такие как -CH₂R₁₃, -COR₁₃ или -CH(CH₃)R₁₃, где R₁₃ это широко известный специалистам остаток, такой как фтор, хлор, бром, SCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃ или OC₆H₅ и т.д.

Для получения соединений формулы II реакция была проведена в подходящем растворителе, например диметилформамиде, диметилацетамиде, этаноле или этиленгликоле, при подходящей температуре в пределах от -78 до 180°C. В некоторых случаях для увеличения выхода реакции полезно присутствие подходящего основания, например триэтиламина, диизопропиламина, карбоната калия, бикарбоната натрия.

Этим методом были получены следующие соединения:

Соединение №01: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1-[4-(2-фуроил)пиперазинил]]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

(S)-N-[[3-[3-фтор-4-(N-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил] ацетамид, полученный методом, описанным в патенте США №5700799 (1,2 г; 3,57 ммоль), был растворен в сухом диметилформамиде (35 мл). К этому добавили K_2CO_3 (2,47 г; 17,87 ммоль) и фуроилхлорид (0,56 г; 10,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5,0 часов. Проводилась тонкослойная хроматография (ТСХ) реакционной смеси. Регистрировали движущееся с большей скоростью пятно. Растворитель удалили, а остаток растворили в дихлорметане, промыли водой, высушили посредством сульфата натрия и удалили растворитель. Остаток обработали эфиром и отфильтровали с получением 800 мг белого кристаллического вещества с точкой плавления 225,5-226,5°C.

δ ppm (CDCl₃): 7,50-7,44 (m, 2H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 1H) 6,50 (bs, 1H) 4,76 (bs, 1H), 4,05-3,19 (m, 9H), 3,09 (bs, 4H), 2,02 (s, 3H).

Соединение №02: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-формил)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3[фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 5-хлорметил 2-фуруфуральдегида с использованием метода А.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 9.62 (s, 1H, -CHO), 7.41 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.08 (t, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.0 (t, 1H), 3.80-3.55 (m, 6H), 3.10 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 2.01 (s, 3H).

Соединение №03: (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурил-(5-карбоксиэтил)метил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3[фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и этил-5-хлорметил-2-фуранкарбоксилата с использованием метода А.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.44-7.23 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.03 (t, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.00 (t, 1H), 3.75-3.54 (m, 5H), 3.09 (bs, 4H), 2.75 (bs, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.37 (t, 3H).

Соединение №04: (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(5-бром-2-фуроил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3[фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 5-бром-2-фуроилхлорида с использованием метода А.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.47 (dd, 1H), 7.09-6.90 (m, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.08 (t, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 4H), 3.78-3.58 (m, 4H), 3.08 (bs, 4H), 2.02 (s, 3H).

Соединение №05: (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(5-хлорметил-2-фуроил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3[фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 5-хлорметил-2-фуроилхлорида с использованием метода А.

MS m/z: 478.9(M+H)⁺, 501.6 (M+Na)⁺

Соединение №06: (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(5-нитро-2-фуроил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3[фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 5-нитрофуроилхлорида с использованием метода

A.

MS m/z: 476 (M+H)⁺, 498 (M+Na)⁺

Соединение №07: (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-(2-тиенил)дикарбонил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

5 Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 2-тиофенглиоксилилхлорида с использованием метода А.

δppm (CDCl₃): 7,84 (m, 2H, Ar-H), 7,47 (dd, 1H, Ar-H), 7,2 (m, 1H, Ar-H), 7,07 (d, 1H, Ar-H), 6,92 (t, 1H, Ar-H), 5,98 (t, 1H, NH), 4,76 (m, 1H, CH), 4,0 (t, 1H, CH),

10 3,5-3,95 (m, 7H, CH₂), 3,15 (m, 2H, CH₂), 3,06 (m, 2H Cl₂), 2,02 (s, 3H, CH₃).

Соединение №08: (S)-N([3-[3-фтор-4-[N-1[4-(3-фууроил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 3-фууроилхлорида с использованием метода А.

15 δppm (CDCl₃): 8,06 (s, 1H, Ar-H), 7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,09 (d, 1H, Ar-H), 6,76 (t, 1H, Ar-H), 6,57 (s, 1H, Ar-H), 6,03 (br s, 1H, NH), 4,77 (m, 1H, CH), 4,2-3,5 (m, 8H, CH₂), 3,06 (m, 4H, CH₂), 2,02 (s, 3H, CH₃).

Соединение №09: (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурил(5-бром)метил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

20 Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 5-бром-2-хлорметилфурана с использованием метода А.

δppm (CDCl₃): 7,47 (d, 1H, Ar-H), 7,06 (d, 1H, Ar-H), 6,91 (t, 1H, Ar-H), 6,47 (d, 1H, Ar-H), 6,32 (d, 1H, Ar-H), 5,98 (t, 1H, NH), 4,76 (m, 1H, CH), 4,02 (t, 1H, CH),

25 3,4-3,85 (m, 9H, CH₂), 3,07 (m, 4H, CH₂), 2,02 (s, 3H, CH₃).

Соединение №10: (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-тиенил(5-хлор)метил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 5-хлор-2-хлорметилтиофена с использованием

30 метода А.

δppm (CDCl₃): 7,42 (dd, 1H, Ar-H), 7,05 (dd, 1H, Ar-H), 6,92 (t, 1H, Ar-H), 6,74 (d, 2H, Ar-H), 6,00 (m, 1H, CH), 4,74 (m, 1H, CH), 4,01 (t, 1H, CH), 3,3-3,8 (m, 5H, CH₂), 3,08 (m, 4H, CH₂), 2,66 (m 4H, CH₂) 2,01 (s, 3H, CH₃).

35 Соединение №. 11: (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурилметил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 2-хлорметилфурана с использованием метода А.

δppm (CDCl₃): 7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,07 (d, 1H, Ar-H), 6,91 (t, 1H, Ar-H), 6,51 (d, 1H, Ar-H), 6,4 (d, 1H, Ar-H), 6,1 (t, 1H, NH), 4,75 (m, 1H, CH), 4,1-3,25 (m, 10H, CH₂), 3,06 (m, 4H, CH₂), 2,03 (s, 3H, CH₃).

40

Соединение №12: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-тиенилметил)]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 2-хлорметилтиофена с использованием метода А.

45 δppm (CDCl₃): 7,4 (m, 1H, Ar-H), 6,94 (m, 5H, Ar-H), 6,08 (t, 1H, NH), 4,71 (m, 1H, CH), 4,1-3,4 (m, 6H, CH₂), 3,08 (m, 4H, CH₂), 2,73 (m, 4H, CH₂), 1,98 (s, 3H, CH₃).

Соединение №13: (S)-N[[3-(3-фтор-4-[N-1[4-(2-тиенилацетил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 2-тиофенацетилхлорида с использованием

50 метода А.

δppm (CDCl₃): 7,45 (dd, 1H, Ar-H), 7,23 (d, 1H, Ar-H), 7,07 (d, 1H, Ar-H), 6,96 (m, 3H, Ar-H), 6,05 (t, 1H, CH), 4,7 (m, 1H, CH), 2,75-4,1 (m, 10H, CH₂), 3,01 (m, 4H, CH₂),

2,03 (s, 3H, CH₃).

Соединение №14: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-тиенил(4-бром)метил}]-пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 4-бром-2-хлорметилтиофена с использованием метода А.

δppm (CDCl₃): 7,44 (dd, 1H, Ar-H), 7,2-6,8 (m, 4H, Ar-H), 5,98 (t, 1H, Ar-H), 4,76 (m, 1H, CH), 4,02 (t, 1H, CH), 3,85-3,35 (m, 5H, CH₂), 3,1 (m, 4H, CH₂), 2,69 (m, 4H, CH₂), 2,03 (s, 3H, CH₃).

Метод В:

Соединение №15: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил-(5-нитро)метил}]-пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Суспензию (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида (770 мг, 2,29 ммоль) в дихлорметане или тетрагидрофуране (40 мл) поместили в колбу (100 мл) с круглым дном, оснащенную предохранительной трубкой и молекулярными ситами (4А), добавили 5-нитро-2-фурурал (420 мг, 2,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 часов. Затем к реакционной смеси добавили триацетоксиборогидрид натрия (1,93 г, 9,10 ммоль). Полученную реакционную смесь оставили перемешиваться на ночь при 25°C. ТСХ реакционной смеси показала более быстрое перемещение пятна в сравнении с производным пиперазина. Реакционную смесь отфильтровали через воронку Бюхнера и промыли в дихлорметане. Органический слой промыли водой, высушили сульфатом натрия, а растворитель удалили, чтобы получить сырой продукт, который затем очистили в силикагелевой колонке с использованием в качестве элюента 2%-ного метанола в хлороформе, получив 417 мг указанного соединения, имеющего точку плавления 104-105°C.

δppm (CDCl₃): 7,48 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,07 (bs, 1H), 4,681 (m, 1H), 4,607 (t, 1H), 3,69-3,53 (m, 5H) 3,16 (bs, 4H), 2,78 (bs, 4H), 2,07 (s, 3H).

Соединение №. 16: хлористая соль (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-нитро)метил}]-пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида

(S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-нитро)метил}]-пиперазинил]-фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]-метил]ацетамид гидрохлорид.

К спиртовому раствору (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил-(5-нитро)метил}]-пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида (365 мг, 0,75 ммоль в 7 мл чистого этанола) добавили на холоде (5°C) 0,30 мл HCl в этаноле (2,6 N, 0,75 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 5-10°C в течение 2,0 часов. Изменений результатов ТСХ не наблюдалось.

Растворитель удалили. Остаток экстрагировали дихлорметаном и из смеси метанола и изопропилового спирта кристаллизовали твердое вещество в виде требуемого соединения в количестве 111 мг 97%-ной чистоты с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения. Масса: 461,8 (M+H⁺), 483,9 (M+Na⁺).

Соединение №17: цитрат (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-нитро)метил}]-пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида

Цитрат соединения №15 был получен согласно методу, описанному для соединения №16, с применением лимонной кислоты в молярных соотношениях.

Чистота по методу ВЭЖХ 94,7%.

Соединение №18: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-пирролилметил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 2-пирролкарбоксальдегида с использованием метода В.

δppm (CDCl₃): 8,76 (br s, 1H, NH), 7,38 (d, 1H, Ar-H), 7,04 (d, 1H, Ar-H), 6,91

(t, 1H, Ar-H), 6,77 (s, 1H, Ar-H), 6,11 (m, 3H, Ar-H, NH), 4,75 (m, 1H, CH), 4,0 (t, 1H, CH), 3,8-3,5 (m, 5H, CH₂), 3,08 (m, 4H, CH₂), 2,65 (m, 4H, CH₂), 2,01 (s, 3H, CH₃).

Соединение №19: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1(4-{2-тиенил(3-метил)метил}]пиперазинил)фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

5 Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 3-метил-2-тиофенкарбоксальдегида с использованием метода В.

10 δ ppm (CDCl₃): 7,4 (d, 1H, Ar-H), 7,15 (d, 1H, Ar-H), 7,03 (d, 1H, Ar-H), 6,92 (t, 1H, Ar-H), 6,79 (d, 1H, Ar-H), 6,07 (t, 1H, NH), 4,75 (m, 1H, CH), 3,98 (t, 1H, CH), 3,55-3,95 (m, 6H, CH₂), 3,09 (m, 4H, CH₂), 2,69 (m, 3H, CH₂), 2,22 (s, 3H, CH₃), 2,01 (s, 3H, CH₃).

Соединение №20: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1(4-(3-фурилметил)]пиперазинил)фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

15 Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 3-фуральдегида с использованием метода В.

δ ppm (CDCl₃): 7,42 (m, 3H, Ar-H), 7,04 (d, 1H, Ar-H), 6,92 (t, 1H, Ar-H), 6,43 (s, 1H, Ar-H), 6,0 (t, 1H, NH), 4,75 (m, 1H, CH), 4,01 (t, 1H, CH), 3,8-3,5 (m, 3H, CH₂), 3,47 (s, 2H, CH₂), 3,1 (m, 4H, CH₂), 2,66 (m, 4H, CH₂), 2,01 (s, 3H, CH₃).

20 Соединение №21: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1(4-{2-тиенил(5-метил)метил}]пиперазинил)фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 5-метил-2-тиофенкарбоксальдегида с использованием метода В.

25 δ ppm (CDCl₃): 7,4 (dd, 1H, Ar-H), 7,03 (d, 1H, Ar-H), 6,92 (t, 1H, Ar-H), 6,71 (d, 1H, Ar-H), 6,58 (d, 1H, Ar-H), 6,08 (t, 1H, NH), 4,75 (m, 1H, CH), 3,98 (t, 1H, CH), 3,8-3,5 (m, 5H, CH₂), 3,07 (m, 4H, CH₂), 2,65 (m, 4H, CH₂), 2,45 (s, 3H, CH₃), 2,01 (s, 3H, CH₃).

Соединение №22: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1(4-{2-пиррол(1-метил)метил}]пиперазинил)фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

30 Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и N-метил-2-пирролкарбоксальдегида с использованием метода В.

δ ppm (CDCl₃): 7,36 (d, 1H, Ar-H), 7,04 (d, 1H, Ar-H), 6,9 (t, 1H, Ar-H), 6,6 (s, 1H, Ar-H), 6,02 (s, 3H, Ar-H, NH), 4,73 (m, 1H, CH), 4,0 (t, 1H, CH), 3,8-3,5 (m, 6H, CH₂), 3,49 (s, 2H, CH₂), 3,02 (m, 4H, CH₂), 2,58 (m, 4H, CH₂), 2,01 (s, 3H, CH₃).

35 Соединение №23: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1(4-{2-тиенил(5-нитро)метил}]пиперазинил)фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 5-нитро-2-тиофенкарбоксальдегида с использованием метода В.

40 δ ppm (CDCl₃): 7,80 (d, 1H, Ar-H), 7,45 (dd, 1H, Ar-H), 7,05 (d, 1H, Ar-H), 6,91 (m, 2H, Ar-H), 6,07 (t, 1H, NH), 4,76 (m, 1H, CH), 4,2-3,5 (m, 6H, CH₂), 3,11 (m, 4H, CH₂), 2,73 (m, 4H, CH₂), 2,02 (s, 3H, CH₃).

Соединение №24: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1(4-{2-фурил{5-(N-тиоморфолинил)метил}метил}пиперазинил)фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

45 Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 5-(N-тиоморфолинилметил)-2-фуранкарбоксальдегида с использованием метода В.

50 δ ppm (CDCl₃): 7,45 (d, 1H, Ar-H), 7,05 (d, 1H, Ar-H), 6,9 (t, 1H, Ar-H), 6,18 (d, 2H, Ar-H), 6,09 (m, 1H, NH), 4,76 (m, 1H, CH), 4,02 (t, 1H, CH), 3,35-3,9 (m, 7H, CH₂), 3,12 (m, 4H, CH₂), 2,75 (m, 11H, CH₂), 2,02 (s, 3H, CH₃).

Соединение №25: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1(4-{2-фурил{5-(N-морфолинил)метил}метил}пиперазинил)фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-

оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 5-(N-морфолинилметил)2-фуранкарбоксальдегида с использованием метода В.

δ_{ppm} (CDCl₃): 7,5-6,3 (m, 3H, Ar-H), 6,19 (d, 2H, Ar-H), 5,9 (m, 1H, NH), 4,7 (m, 1H, CH), 4,00 (t, 1H, CH), 3,3-3,8 (m, 10H, CH₂), 3,09 (m, 4H, CH₂), 2,69 (m, 4H, CH₂), 2,49 (m, 4H, CH₂), 2,01 (s, 3H, CH₃).

Соединение №26: (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-ацетоксиметил)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 5-(N-морфолинилметил)2-фурилкарбоксальдегида с использованием метода В.

δ_{ppm} (CDCl₃): 7,42 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,22 (ds, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,02 (bs, 4H, CH₂), 3,74 (t, 1H), 3,75-3,6 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,10 (bs, 4H), 2,70 (bs, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Соединение №27: (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-тиенил(5-бром)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 5-ацетоксиметил-2-фуранкарбоксальдегида с использованием метода А.

δ_{ppm} (CDCl₃): 7,42 (dd, 1H, Ar-H), 7,04 (d, 1H, Ar-H), 6,88 (m, 2H, Ar-H), 6,69 (d, 1H, Ar-H), 6,00 (t, 1H, NH), 4,76 (m, 1H, CH), 4,01 (t, 1H, CH), 3,4-3,8 (m, 5H, CH₂), 3,07 (m, 4H, CH₂), 2,67 (m, 4H, CH₂).

Соединение №28: (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(5-нитро-2-фурилметил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]дихлорацетамид

δ_{ppm} (CDCl₃): 7,41-6,51 (m, 6H), 5,96 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,06 (t, 1H), 3,77-3,66 (m, 5H), 3,11-2,71 (m, 8H).

Метод С:

Соединение №29: (S)-N[[3-(3-фтор-4-[N-1[4-(5-нитро-2-тиеноил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид гидрохлорид

К охлажденному до 5°C (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамиду (1,14 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) добавили 5-нитро-2-тиеновую кислоту (0,16 г, 0,95 ммоль), N-метилморфолин (0,12 г, 1,14 ммоль) и 1-гидроксибензотриазол (0,17 г, 1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, позволив ей нагреться до комнатной температуры. Затем реакционную смесь разбавили 25 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (3x25 мл). Общий органический слой промыли в соляном растворе, высушили безводным сульфатом натрия и выпарили под вакуумом. Остаток был очищен колоночной хроматографией (3% MeOH/CHCl₃) с получением 0,19 г продукта. Этот продукт растворили в дихлорметане (5 мл) и охладили до 5°C. К нему добавили 1 мл насыщенного спиртового раствора HCl и смесь перемешивали в течение 15 минут. Затем реакционную смесь выпарили, совместно выпарили с эфиром и высушили под вакуумом с получением 0,19 г конечного продукта.

δ_{ppm} (DMSO): 8,2 (t, 1H, Ar-H), 8,1 (m, 1H, Ar-H), 7,5 (m, 2H, Ar-H), 7,17 (d, 1H, Ar-H), 7,09 (t, 1H, Ar-H), 4,7 (m, 1H, CH), 4,08 (t, 1H, CH), 3,73 (m, 6H, CH₂), 3,05 (m, 5H, CH₂), 1,83 (s, 3H, CH₃).

Соединение №30: (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2',2'-дифенил-2'гидроксиацетил)]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3(фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида и 2,2-дифенил-2-гидроксиуксусной кислоты с использованием метода С.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.41 (s, 10H), 7.02 (d, 1H), 6.71 (t, 1H), 5.97 (t, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.74-4.73 (m, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.73-3.47 (m, 4H), 3.32 (bs, 2H), 2.96 (bs, 2H), 2.27 (bs, 2H), 2.00 (s, 3H).

ПРИМЕР 2

Аналоги (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида (структуры II)

Гетероароматическая группа с соответствующим радикалом может быть присоединена к атому азота в кольце С соединений формулы I одним из нижеописанных методов:

5 Метод А:

Общая процедура такая же, как описано выше (метод А). При этом используется лишь следующий базовый амин формулы V: (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид.

10 Соединение №31: (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-нитро-2-фурилол)-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Получение (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида (структуры II)

(а) ПОЛУЧЕНИЕ 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]нитробензола.

15 Взяли (1 α ,5 α ,6 α)-6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексана (7,0 г, 0,03535 моль) в CH₃CN (50 мл), добавили диизопропилэтиламин (4,5606 г, 0,03535 моль), затем добавили 3,4-дифторнитробензол (5,6212 г, 0,03535 моль) и выдерживали при 70°C в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ (элюент CHCl₃: MeOH (19:1)) по исчезанию исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, диспергировали в H₂O, профильтровали, промыли гексаном и высушили с получением требуемого соединения. Выход составил 10 г.

δ ppm (CDCl₃): 7,94-6,50 (m, 3H), 4,80 (s, 1H), 3,95-3,63 (m, 4H), 2,43 (s, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

25 (b) ПОЛУЧЕНИЕ 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]-амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]нитробензола

Взяли 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]нитробензола (10 г, 0,029 моль) в 60 мл тетрагидрофурана при 0°C. В течение 5 минут порциями добавляли гидрид натрия (1,06 г, 0,045 моль). По завершении добавления 30 реакцию смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Затем в течение 10 минут при 0°C добавляли метилиодит (8,42 г, 0,059 моль) с последующим добавлением трет-н-бутиламмонийиодита (1 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Затем реакцию смесь концентрировали под вакуумом. Добавили H₂O (50 мл) с последующей экстракцией дихлорметаном (3x50 мл). Общий органический слой высушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением требуемого соединения. Выход составил 10,25 г.

δ ppm (MeOD): 7,91-6,47 (m, 3H), 3,89-3,61 (m, 4H), 2,8 (s, 3H), 2,34 (s, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

40 (c) ПОЛУЧЕНИЕ 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метиламино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]анилина.

Взяли 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]-амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]нитробензол (26 г, 0,074 моль) в 75 мл тетрагидрофурана и 75 мл MeOH. Добавили 10% Pd/C (сухой) (3 г) и реакцию смесь взбалтывали в гидрогенизаторе Парро при давлении 40 фунт/кв. дюйм (~2,8x10⁵ Па) в течение 3 часов. Реакционную смесь профильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали для получения требуемого соединения. Выход: 21,2 г.

δ ppm (CDCl₃) (MeOD): 6,55-6,33 (m, 3H), 3,54-3,00 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,55 (s, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

50 (d) ПОЛУЧЕНИЕ 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]бензилоксикарбамата.

Взяли 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]анилин (21 г, 0,065 моль) в охлажденном до -15°C

тетрагидрофуране (100 мл). Добавили бикарбонат натрия (27,47 г, 0,32 моль) с последующим постепенным добавлением бензилхлороформиата (14,5 г, 0,055 моль) в течение 30 минут. По завершении добавления смесь перемешали для поддержания температуры между 0-5°C. Реакцию контролировали с помощью ТСХ (элюент CHCl_3 : MeOH : 9:1) по исчезновению реакционной смеси. Реакционную смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Добавили H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×100 мл). Общий органический слой высушили с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали, а фильтрат концентрировали. Полутвердое вещество диспергировали с помощью MeOH . Твердое вещество отфильтровали для получения требуемого соединения.

δ_{ppm} (CDCl_3): 7,4:6,5 (m, 8H), 5,24 (s, 2H), 3,8-3,3 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,61 (s, 1H), 1,90 (s, 2H), 1,54 (s, 9H, tBu).

(е) ПОЛУЧЕНИЕ (S)-N-[3-[3-фтор[4-(3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-(N-(трет-бутоксикарбокси-N-метил)амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилового спирта.

Взяли 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-(N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил)амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]бензилоксикарбамат (21 г, 0,04615 моль) в свежедистиллированном тетрагидрофуране (200 мл). Систему основательно промыли N_2 . Затем температуру снизили до -78°C в ацетоновом сухом льду. В течение 30 минут добавляли n-BuLi (59,13 мл 15% раствора в гексане, 0,13846 моль) при поддержании температуры -78°C. Перемешивали в течение 2,5 часов при -78°C. За один раз добавили R(-) глицидилбутират и перемешивали далее при -78°C в течение 1,5 часов. Повысили постепенно температуру до комнатной и перемешивали в течение ночи. Затем постепенно в течение 10 минут добавляли 20% водный раствор NH_4Cl (200 мл). После 30-минутного перемешивания органический слой отделили. Далее водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×75 мл). Общую органическую часть высушили с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Продукт очистили колоночной хроматографией с силикагелем (100-200), элюент (2% MeOH : 98% CHCl_3) с выходом 14 г продукта.

δ_{ppm} (CDCl_3): 7,35-6,55 (m, 3H), 4,7 (m, 1H), 3,9-3,8 (m, 4H), 3,7-3,2 (m, 4H), 2,8 (s, 3H, N- CH_3), 2,5 (s, 1H), 1,8 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

(f) ПОЛУЧЕНИЕ (S)-N-[3-[3-(фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]метилметансульфоната.

Взяли (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]метилового спирта (16 г, 0,038 моль) в 50 мл пиридина при 5-10°C и в течение 5 минут добавляли метансульфонилхлорид (12,71 г, 0,14 моль). Перемешивали в течение 4 часов. Развитие реакции наблюдали при помощи ТСХ (элюент 10% CHCl_3 : 10% MeOH) по исчезновению исходного материала. Реакционную смесь отфильтровали, фильтраты концентрировали под вакуумом, промыли H_2O (50 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×75 мл). Общий органический слой высушили с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали, а фильтрат концентрировали. Полученное тщательно высушили под вакуумом.

(g) ПОЛУЧЕНИЕ (S)-N-(3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]метилазида.

Взяли (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]метилметансульфонат (15 г, 0,03 моль) в диметилформамиде (50 мл), добавили NaN_3 (9,76 г, 0,15 моль) и выдержали смесь при 70°C в течение 4 часов. Развитие реакции наблюдали с помощью ТСХ по исчезновению исходного материала. Реакционную смесь отфильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученное промыли с помощью H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc (3×75 мл). Общий органический слой высушили с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали для получения требуемого соединения. Выход составил 11,5 г.

δ_{ppm} (CDCl_3): 7,3-6,5 (m, 3H), 4,7 (m, 1H).

(h) ПОЛУЧЕНИЕ (S)-N-[3-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-

метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метиламина.

Взяли (S)-N-[3-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0] гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилазида (11,3 г, 0,026 моль) в 75 мл MeOH и добавили 75 мл EtOAc и 10% Pd/C. Реакционную смесь взбалтывали при давлении 50 фунт/кв. дюйм (~3,5·10⁵ Па) в течение 6 часов. Развитие реакции наблюдали с помощью ТСХ по исчезновению исходного материала. Реакционную смесь профильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали. Продукт диспергировали с помощью диэтилового эфира. Твердую фазу отфильтровали для получения требуемого соединения. Выход - 7,6 г.

(i) ПОЛУЧЕНИЕ (S)-N-(3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида.

Взяли (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]амино]-3-азабицикло [3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метиламин (7,6 г, 0,018 моль) в пиридине (8 мл), CH₂Cl₂ (50 мл) и уксусный ангидрид (2,214 г, 0,0217 моль) при 0-10°C. Реакционную смесь перемешали и наблюдали развитие реакции с помощью ТСХ по исчезновению исходного материала (элюент CHCl₃: MeOH: 9:1). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Концентрат промыли с помощью H₂O и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×50 мл). Общий органический слой высушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Продукт растерли в диэтиловом эфире, отфильтровали и высушили с получением требуемого соединения. Выход - 6,6 г.

δ ppm (CDCl₃): 7,33-6,56 (m, 3H), 6,19 (t, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,98 (t, 1H), 3,77-3,2 (m, 7H), 2,8 (s, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,0 (s, 3H), 1,96 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

j) ПОЛУЧЕНИЕ (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0] гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида.

Взяли (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамид (1 г) в CH₂Cl₂ (50 мл) при 0°C, добавили CF₃COOH (10 мл) и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворили в EtOAc и нейтрализовали твердым NaHCO₃. Слой EtOAc профильтровали, а фильтрат концентрировали для получения требуемого соединения.

Соединение №31: (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-нитро-2-фууроил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида и 5-нитрофууроилхлорида с использованием метода А.

δ ppm (CDCl₃): 7,7-60 (m, 6H), 4,74 (m, 1H), 4,0-2,9 (m, 11H), 2,43 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,62 (s, 1H), 1,91 (s, 2H).

Соединение №32: (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(3-фууроил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида и фуран-3-карбоксихлорида с использованием метода В.

Соединение №71: (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(2-тиофенацетил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида и 2-тиофенацетилхлорида с использованием метода А.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.35 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 6.64 (t, 1H), 6.01 (t, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.97 (t, 1H), 3.85-3.33 (m 7H), 2.96 (s, 3H), 2.87 (bs, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.25 (bs, 2H).

Соединение №72: (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-N-(5-формил-2-фурилметил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида и 5-формил-2-фурилметилхлорида с использованием метода А.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 9.63 (s, 1H, -CHO), 7.34 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.59 (t, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.03 (t, 1H), 4.75-4.74 (m, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.80-3.59 (m, 7H), 3.26-3.23 (M, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.86 (S, 1H), 1.69-1.62 (m, 2H).

Соединение №73: (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(3-тиеноил)-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида и 3-хлортиенолхлорида с использованием метода А.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.74 (d, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.03 (dd, 1H), 6.60 (t, 1H) 6.13 (t, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.73-3.53 (m, 5H), 3.21 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.99 (bs, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.76 (bs, 2H).

Соединение №33: (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-N-(5-бром-2-фуроил)-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида и 5-бром 2-фуроилхлорида с использованием метода А.

Метод В:

Общая процедура была такой же, как описано ранее для метода В. При этом используется лишь следующий базовый амин формулы V: (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.33 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.63 (t, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.08 (t, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.99 (t, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.74-3.67 (m, 3H), 3.28 (d, 2H), 3.15-3.10 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.84 (bs, 2H).

Соединение №34: (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-нитро-2-тиенилметил)-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида и 5-нитро-тиофен-2-карбоксиальдегида с использованием метода В.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.80 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.59 (t, 1H), 5.96 (t, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 3.99 (t, 1H), 3.89-3.58 (m, 7H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.77 (bs, 1H), 1.29-1.28 (m, 2H).

Соединение №35: (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-нитро-2-фурилметил)-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида и 5-нитро-фуран-2-карбоксиальдегида с использованием метода В.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.34 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.57 (t, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.02 (t, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.98 (t, 1H), 3.76-3.54 (m, 7H), 3.24 (d, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.86 (bs, 1H), 1.68 (bs, 2H).

Аналоги (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]аминаметил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида (структуры III).

Гетероароматическая группа с соответствующим радикалом может быть присоединена к атому азота в кольце С соединений формулы I одним из нижеописанных методов:

Метод А:

Общая процедура такая же, как описано выше (метод А). При этом используется лишь следующий базовый амин формулы V: (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-

бутоксикарбонил)-N-метил]аминометил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамид (структура III).

Соединение №36: (S)-N-[(3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-формил-2-фурилметил)-N-метил]аминометил]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

(а) ПОЛУЧЕНИЕ 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-аминометил]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]нитробензола.

Взяли (1 α ,5 α ,6 α)-6-аминометил-3-азабицикло[3.1.0]гексана (7,0 г, 0,03535 моль в CH₃CN (50 мл), добавили диизопропилэтиламин (4,606 г, 0,03535 моль) с последующим добавлением 3,4-дифторнитробензола (5,6212 г, 0,03535 моль) и выдержали при 70°C в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ (элюент CHCl₃ (19): MeOH (1)) по исчезновению исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, растерли с помощью H₂O, отфильтровали, промыли в гексане и высушили для получения требуемого соединения.

(б) ПОЛУЧЕНИЕ 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]-аминометил]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]нитробензола.

Взяли 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]-аминометил]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]нитробензол (10 г, 0,029 моль) в 60 мл тетрагидрофурана при 0°C. В течение 5 минут порциями добавляли гидрид натрия (1,06 г, 0,045 моль). По завершении добавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Затем в течение 10 минут при 0°C добавляли метилиодит (8,42 г, 0,059 моль) с последующим добавлением п-бутиламмониумиодита (1 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов, а затем концентрировали под вакуумом. Добавили H₂O (50 мл) с последующей экстракцией с помощью CH₂Cl₂ (3×50 мл). Общий органический слой высушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали для получения требуемого соединения.

(с) ПОЛУЧЕНИЕ 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]-аминометил]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]анилина

Взяли 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]-аминометил]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан] нитробензол (26 г, 0,074 моль) в 75 мл тетрагидрофурана и 75 мл MeOH. Взяли 10% раствор обезвоженного Pd/C (3 г) в 75 мл тетрагидрофурана и 75 мл MeOH и добавили его в реакционную смесь, которую затем взбалтывали в гидрогенизаторе Парро при давлении 40 фунт/кв. дюйм (~2,8·10⁵ Па) в течение 3 часов. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали для получения требуемого соединения.

(д) ПОЛУЧЕНИЕ 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]бензилоксикарбамата.

Взяли 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]аминометил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]анилин (21 г, 0,065 моль) в тетрагидрофуране (100 мл) и охладили до -15°C. Добавили бикарбонат натрия (27,47 г, 0,32 моль) с последующим постепенным добавлением в течение 30 минут бензилхлорформиата (14,5 г, 0,055 моль). По завершении добавления смесь перемешивали для поддержания температуры между 0-5°C. Реакцию контролировали с помощью ТСХ (элюент CHCl₃: MeOH: 9:1) по исчезновению реакционной смеси. Реакционную смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Добавили H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×100 мл). Общий органический слой высушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровали, фильтрат концентрировали. Полутвердый продукт диспергировали с помощью MeOH. Твердую фазу отфильтровали для получения требуемого соединения.

(е) ПОЛУЧЕНИЕ (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-N-(трет-бутоксикарбокси-N-метил]аминометил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилового спирта.

Взяли 3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-(N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]аминометил]-3-

азабцикло[3.1.0]гексан]бензилоксикарбамат (21 г, 0,04615 моль) в свежедистиллированном тетрагидрофуране (200 мл). Систему тщательно промыли с помощью N₂. Затем снизили температуру до -78°C на ацетоновом сухом льду. В течение 30 минут добавляли n-BuLi (59,13 мл 15% раствора в гексане, 0,13846 моль), поддерживая температуру -78°C. Продолжали перемешивание в течение 2,5 часов при -78°C. Добавили за один раз R(-)глицидилбутират и перемешивали при -78°C в течение следующих 1,5 часов. Температуру постепенно повысили до комнатной и перемешивали в течение ночи. Затем в течение 10 минут постепенно добавляли 20% раствор NH₄Cl (200 мл). После 30-минутного перемешивания органический слой отделили. Водный слой далее экстрагировали с помощью EtOAc (3×75 мл). Совместную органическую часть высушили с помощью N₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Продукт очистили колоночной хроматографией с силикагелем (100-200) (Элюент 2% MeOH: 98% CHCl₃), получив 14 г выхода продукта.

(f) ПОЛУЧЕНИЕ (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]аминометил]-3-азабцикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]метилметансульфоната.

Взяли (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]аминометил]-3-азабцикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]метилового спирта (16 г, 0,038 моль) в 50 мл пиридина при 5-10°C и в течение 5 минут добавили метансульфонилхлорид (12,71 г, 0,14 моль). Перемешивание продолжали в течение 4 часов. Развитие реакции наблюдали с помощью ТСХ (элюент 10% CHCl₃: 10% MeOH) по исчезновению исходного материала. Реакционную смесь отфильтровали, концентрировали под вакуумом, промыли в H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×75 мл).

Общий органический слой высушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровали, фильтрат концентрировали и тщательно высушили под вакуумом.

(g) ПОЛУЧЕНИЕ (S)-[N-[3-(3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]аминометил]-3-азабцикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]метилазида.

Взяли (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]аминометил]-3-азабцикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]метилметансульфонат (15 г, 0,3 моль) в диметилформамиде (50 мл), добавили NaN₃ (9,76 г, 0,15 моль) и выдержали при 70°C в течение 4 часов. Развитие реакции наблюдали с помощью ТСХ по исчезновению исходного материала. Реакционную смесь отфильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученное промыли в H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc (3×75 мл). Общий органический слой высушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали для получения требуемого соединения. Выход: 11,5 г.

(h) ПОЛУЧЕНИЕ (S)-N-[3-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]аминометил]-3-азабцикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метиламина.

Взяли (S)-N-[3-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-трет-бутоксикарбонил)-N-метил]аминометил]-3-азабцикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилазид (11,3 г, 0,026 моль) в 75 мл MeOH и 75 мл EtOAc и добавили 10% Pd/C. Реакционную смесь взбалтывали при давлении 50 фунт/кв. дюйм (~3,5·10⁵ Па) в течение 6 часов. Развитие реакции наблюдали с помощью ТСХ по исчезновению исходного материала. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали. Продукт диспергировали в диэтиловом эфире. Твердую фазу отфильтровали с получением требуемого соединения. Выход: 7,6 г.

(i) ПОЛУЧЕНИЕ (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]аминометил]-3-азабцикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида.

Взяли (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]аминометил]-3-азабцикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метиламин (7,6 г, 0,018 моль) в пиридине (8 мл), CH₂Cl₂ (50 мл) и уксусный ангидрид (2,214 г, 0,0217 моль) при 0-10°C. Реакционную смесь перемешали, а развитие реакции наблюдали с помощью ТСХ (элюент CHCl₃: MeOH: 9:1) по исчезновению исходного материала. Реакционную смесь

концентрировали под вакуумом, промыли в H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×50 мл). Общий органический слой высушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Продукт диспергировали в диэтиловом эфире, отфильтровали и высушили с выходом 6,6 г требуемого соединения.

5 (j) ПОЛУЧЕНИЕ (S)-N-[3-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]аминометил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида.

Взяли (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамид (1 г) в CH₂Cl₂ (50 мл) при 0°C, добавили CF₃COOH (10 мл) и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворили в EtOAc и нейтрализовали твердым NaHCO₃. Слой EtOAc отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением требуемого соединения.

(S)-N-([3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-формил-2-фурилметил-N-метил]аминометил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

15 Указанное соединение было получено из (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]аминометил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида и 5-формамидо-2-фурилметилхлорида с использованием метода А.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 9.60 (s, 1H, -CHO), 7.33-7.22 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.63 (t, 1H), 6.47-6.41 (m, 2H), 4.74 (bs, 1H), 3.98 (t, 1H), 3.73-3.48 (m, 7H), 3.24 (d, 2H), 2.38-2.2 (m, 5H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (bs, 1H), 1.47 (bs, 2H).

Соединение №37: (S)-N-([3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-карбоксиэтил-2-фурилметил)-N-метил]аминометил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

25 Указанное соединение было получено из (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]аминометил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида и этил-5-(хлорметил)-2-фуранкарбоксилата с использованием метода А.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.44 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.59 (t, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.14 (bs, 1H), 4.74-4.73 (m, 1H), 3.35 (q, 2H), 3.98 (t, 1H), 3.72-3.48 (m, 7H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.46 (bs, 1H), 1.39 (t, 2H).

Соединение №38: (S)-N-([3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(2-тиофенацетил)-N-метил]аминометил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]амино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида и 2-тиофенацетилхлорида с использованием метода А.

Метод В:

Общая процедура такая же, как описано ранее (метод В). При этом используется лишь следующий базовый амин формулы V: (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]аминометил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамид (структура III).

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.32 (d, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 3H), 6.58 (t, 1H), 6.23 (t, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 3H), 3.70-3.57 (m, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.46 (bs, 1H), 1.25 (bs, 2H).

Соединение №39: (S)-N-([3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-нитро-2-тиенилметил)-N-метил]аминометил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]аминометил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида и 5-нитротиофен-2-карбоксиальдегида с использованием метода В.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.79 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.60 (t, 1H), 6.00 (t, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 3.98 (t, 1H), 3.74-3.46 (m, 7H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.46 (bs, 1H), 1.25 (bs, 2H).

Соединение №40: (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-нитро-2-фурилметил)-N-метил]аминометил]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-метил]аминометил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]фенил]-2-окса-5-оксазолидинил]ацетамида и 5-нитрофуран-2-карбоксиальдегида с использованием метода В.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.32-7.27 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.60 (t, 1H), 6.48 (bs, 1H), 6.02 (t, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.98 (t, 1H), 3.71-3.47 (m, 7H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.42-2.40 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.47 (bs, 1H), 1.28 (bs, 2H).

Аналоги (S)-N-{3-[4-[4-N-метиламинопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метилацетамида (структуры IV).

Гетероароматическая группа с соответствующим радикалом может быть присоединена к атому азота в кольце С соединений формулы I одним из нижеописанных методов:

Метод А:

Общая процедура такая же, как описано выше (метод А). При этом используется лишь следующий амин формулы V: (S)-N-{3-[4-[4-N-метиламинопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метилацетамид (структура IV).

Соединение №74: Получение (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-2фурил(5-формил)метиламинопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида.

Получение (S)-N-{3-[4-[4-N-метиламинопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метилацетамида (структуры IV).

(а) 1-[4(N-t-бутилоксикарбониламино)пиперидин-1-ил]-3-фтор]нитробензол

Раствор дифторнитробензола (40 г; 200 ммоль) в ацетонитриле (400 мл) был обработан этилдиизопропиламино (28,4 г; 219,72 ммоль) и 4-(1-бутилоксикарбонил)аминопиперидином (31,8 г; 199 ммоль). Затем полученную реакционную смесь выдерживали при 60°C в течение 6 часов. Раствор охладили до температуры окружающей среды и концентрировали под вакуумом. Остаток растворили в этилацетате и промыли водой. Слой этилацетата высушили с помощью безводного сульфата натрия. Растворитель удалили для получения твердой фракции желтого цвета (60 г).

δ ppm (CDCl_3): 7,98-7,80 (m, 2H), 6,91 (t, J=9Hz, 1H), 4,53 (bs, 1H), 3,65 (d, J=12Hz, 3H), 2,98 (t, J=13Hz, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,69-1,53 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

(b) 1-[4-(N-t-бутоксикарбонил N метил)аминопиперидин-1-ил]-3-фтор]нитробензол (B)

К раствору промежуточного вещества А (89 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (400 мл) добавили на холоде (0°C) гидрид натрия (60%, 106 ммоль) с последующим добавлением тетрабутиламмонийиодита (10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов с повышением температуры до комнатной. Затем добавили метилиодит (267 ммоль) с температурой 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Наблюдали более быстрое перемещение пятна. Избыток гидрида натрия разложили водой. Тетрагидрофуран удалили. Остаток растворили в этилацетате, промыли водой, соляным раствором и снова водой. Органический слой высушили с помощью безводного сульфата натрия, а растворитель удалили. Получили твердое вещество желтого цвета (32 г).

δ ppm (CDCl_3): 6,81 (t, J=12Hz, 1H), 6,44-6,37 (m, 2H), 4,70 (bs, 1H), 2,91 (d, J=12H, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,72-2,65 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

(с) 1-[4-[(N-t-бутилоксикарбонил-N-метил)аминопиперидин-1-ил]фтор]анилин (С)

Смесь нитросоединения В (32,0 г) и 3,2 г 10% Pd/C в 75 мл метанола взбалтывали во встряхивателе Парра при давлении водорода 40 фунтов/кв. дюйм (~2,8·10⁵ Па) в течение 6 часов. ТСХ показала более медленное перемещение пятна. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита. Растворитель удалили. Получили твердое темное вещество (28,6 г), которое использовалось на следующей стадии без определения его характеристик.

(d) 1-{N-карбобензилокси-[4-[(N-t-бутоксикарбонил-N-метил)-пиперидин-1-ил]-3-фтор]

анилин (D)

К раствору анилинового производного С (19,0 г, 58,823 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (150 мл) добавили гидрокарбонат натрия (19,76 г, 235,29 ммоль). Смесь охладили до 0°C и добавили бензилхлорформиат (12,9 мл, 50% раствор в толуоле).

5 Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов с повышением ее температуры от 0°C до комнатной. ТСХ показала более быстрое перемещение пятна в сравнении с анилиновым производным. Реакционную смесь профильтровали через целит. Растворитель удалили. Остаток экстрагировали гексаном, а растворитель удалили с получением 23,4 г производного CBz.

10 δ ppm (CDCl₃): 7,39-7,28 (m, 6H), 6,99-6,86 (m, 2H), 6,75 (bs, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,20 (bs, 1H), 3,43 (d, J=12Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

(e) (S)-N-{3-[4-[4-(N-метил-N-*t*-бутоксикарбонил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил}метанол (E)

15 К раствору (200 мл) производного CBz (D; 24,0 г, 52,516 ммоль) в безводном тетрагидрофуране добавили BuLi (67 мл, 157 ммоль) при температуре -78°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов. Затем к реакционной смеси добавили глицидилбутират (9,07 г, 62,98 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, а затем оставили нагреваться до комнатной температуры. ТСХ реакционной смеси показала более медленное перемещение пятна. К реакционной смеси добавили хлористый аммоний (30 мл). Смесь перемешивали 5 минут. Слой хлористого аммония был отделен и экстрагирован этилацетатом. Тетрагидрофуран и слой этилацетата объединили, высушили с помощью безводного сульфата натрия.

Растворитель удалили. Остаток очистили колоночной хроматографией, используя CHCl₃:

25 MeOH (1,5%-2,5%) в качестве элюента, с получением 10 г требуемого спирта.

δ ppm (CDCl₃): 7,46 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J=9Hz, 1H), 6,94 (t, J=9Hz, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,07-3,87 (m, 5H), 3,74 (bs, 1H), 3,46 (bs, 1H), 3,42 (bs, 1H), 2,78-2,89 (m, 5H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,47 (s, 9H).

(f) (S)-N-{3-[4-[4-(N-метил-N-*t*-бутоксикарбонил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил}метилметансульфонат (F)

30 К раствору гидроксиметилловых соединений (E, 24 г, 56,73 ммоль) в дихлорметане (400 мл) добавили триэтиламин (11,46 г, 113,46 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов с повышением ее температуры от 0°C до комнатной. ТСХ реакционной смеси показала более быстрое перемещение пятна. Реакционную смесь влили в воду, экстрагировали дихлорметаном и промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, а затем водой. Органический слой высушили с помощью безводного сульфата натрия, а растворитель удалили с получением 28,4 г соединения F.

40 δ ppm (CDCl₃): 7,45 (d, J=12Hz, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 4,92 (bs, 1H), 4,53-4,40 (m, 2H), 4,12 (t, J=9Hz, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 4,12 (t, J=9Hz, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,48 (d, J=12Hz, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

(g) (S)-N-{3-[4-[4-(N-метил-N-*t*-бутоксикарбонил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил}метилазид (G)

45 К раствору производного мезила (F, 28,4 г, 56,68 ммоль) в диметилформамиде (350 мл) добавили азид натрия (11,059 г, 70,05 ммоль). Полученную реакционную смесь выдерживали при 80°C в течение 9 часов. ТСХ показала более быстрое перемещение пятна. Реакционную смесь отфильтровали. Диметилформамид удалили при пониженном давлении. Остаток экстрагировали гексаном с получением требуемого азиды в количестве 50 26,0 г.

δ ppm (CDCl₃): 7,44 (d, 12Hz, 1H), 7,11 (bs, 1H), 6,97 (t, j=9Hz, 1H), 4,78 (bs, 1H), 4,09-3,49 (m, 7H), 2,90 (s, 3H), 2,75 (bs, 2H), 1,49 (s, 9H).

(h) (S)-N-{3-[4-[4-(N-метил-N-*t*-бутоксикарбонил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-

оксо-оксазолидин-5-ил}метиламин (H).

К раствору азидосоединения (G, 25,5 г, 56,92 ммоль) в метаноле (50 мл) добавили 10% Pd/C (2,5 г). Полученную реакционную смесь гидрогенизировали в течение 10 часов при давлении 40 фунт/кв. дюйм. (~2,8·10⁵ Па) ТСХ показала более медленное перемещение пятна. Смесь профильтровали через слой целита, а раствор удалили с получением 24,5 г требуемого продукта.

δ ppm (CDCl₃): 7,45 (d, J=12Hz, 1H), 7,11 (d, J=9Hz, 1H), 6,94 (t, J=9Hz, 1H), 4,66 (bs, 1H), 4,00 (t, J=9Hz, 1H), 3,81 (t, J=9Hz, 1H), 3,45 (d, J=9Hz, 2H), 3,10-2,90 (m, 1H), 2,78 (3 3H), 2,73 (bs, 1H), 1,48 (s, 9H).

(i) (S)-N-[3-[4-[4-N-метил, N-1-бутоксикарбонил]аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил}метилацетамид (I)

К раствору производного метиламина (7,0 г, 16,58 ммоль) в дихлорметане (120 мл) добавили триэтиламин (2,18 г, 21,58 ммоль). Реакционную смесь охладили до 0°C и медленно добавили уксусный ангидрид. Смесь перемешивали 5 часов с повышением ее температуры от 0°C до комнатной. ТСХ показала более быстрое перемещение пятна. Реакционную смесь влили в воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промыли бикарбонатом натрия, соляным раствором и водой. Органический слой высушили с помощью безводного сульфата натрия, а растворитель удалили с получением 7,1 г требуемого сырого продукта, который после очистки дал 4,1 г чистого продукта.

δ ppm (CDCl₃): 7,43 (d, J=12Hz, 1H), 7,07 (d, J=9Hz, 1H), 6,95 (t, J=9Hz, 1H), 6,28 (bs, 1H), 4,00 (t, J=9Hz, 1H), 3,78-3,62 (m, 3H), 3,47 (d, J=9Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,75-2,71 (m 2H), 2,03 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

(j) (S)-N-[3-[4-[4-(N-метил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил}метилацетамид (J)

К раствору ВОС-защищенного соединения (I, 2,0 г, 4,31 ммоль) в дихлорметане (35 мл) добавили трифторуксусную кислоту (5 мл) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при повышении ее температуры от 0°C до комнатной. ТСХ реакционной смеси показала более медленно перемещающееся пятно. Растворитель удалили, а остаток растворили ацетоном в сухом сосуде. Для нейтрализации трифторуксусной кислоты добавили карбонат. Смесь перемешивали 2 минуты при комнатной температуре, затем отфильтровали через воронку Бюхнера. Растворитель удалили и получили требуемое соединение. Выход: 1,5 г.

Соединение №41: (S)-N-[[3-[4-(4-(N-метил-N-2фурил(5формил)метиламино)пиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида и 5-хлорметил-2-фурфурала по методу А.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.80 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.85(d, 1H), 6.11 (t, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 3.98(t, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.76-3.62 (m, 5H), 3.49-3.45 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.83-1.82 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H).

Соединение №42: (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил)-N-(3,5-дифторбензол)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида и 3,5, дифторбензоилхлорида по методу А.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.46-7.35 (m, 2H), 7.04-6.85 (m, 4H), 6.07 (t 1H), 4.75 (m, 1H), 4.01 (t, 1H), 3.76-3.39 (m, 6H), 3.02 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.76 (bs, 2H).

Соединение №43: (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил)-N-(5-бром-2-фууроил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-)аминопиперидин-1-ил]

-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида и 5-бром-2-фууроилхлорида по методу А.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}\delta$: 7.44 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.07 (t, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.02 (t, 1H), 3.76-3.47 (m, 6H), 3.11 (s, 3H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.87-1.83 (m, 2H).

Соединение №44: (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-(5-нитро-2-фууроил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида и 5-нитро-2-фууроилхлорида по методу А.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}\delta$: 7.45 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.11 (t, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.66 (bs, 1H), 4.02 (t, 1H), 3.77-3.49 (m, 5H), 3.22 (s, 3H), 3.05 (bs, 2H), 2.83-2.80 (bs, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.7 (bs, 2H).

Соединение №45: (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-3-фууроил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида и 3-фууроилхлорида с использованием метода А.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}\delta$: 7.73 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.08 (t, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.45 (bs, 1H), 4.01 (t, 1H), 3.76-3.45 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 3.01-2.94 (bs, 2H) 2.78 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.82-1.78 (m, 2H).

Соединение №46: (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил, N-2-фууроил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида и 2-фууроилхлорида по методу А.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}\delta$: 7.50-7.40 (m, 2H), 7.07-6.91 (m, 3H), 6.44 (t, 1H), 6.24 (t, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.01 (t, 1H), 3.77-3.46 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.83-1.72 (m, 2H).

Соединение №47: (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил, 2-тиофенацетил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида и 2-тиофенацетилхлорида по методу А.

Метод В:

Общая процедура такая же, как описано ранее (метод В). При этом используется лишь следующий амин формулы V: (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид (структура IV).

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}\delta$: 7.43 (d, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96-6.90 (m, 3H), 6.28 (t, 1H), 4.76-4.75 (m, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.03-3.76 (m, 2H), 3.74-3.60 (m, 4H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.87-1.74 (m, 2H).

Соединение №48: (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-2-фурилметил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида и фуран-2-карбоксальдегида по методу В.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}\delta$: 7.44-7.39 (m, 2H), 7.06-6.87 (m, 3H), 6.40 (bs, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.01 (t, 1H), 3.76-3.48 (m, 5H).

Соединение №49: (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-3-фурил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида и фуран-3-карбоксальдегида по

методу В.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42-7.34 (m, 3H), 7.05 (dd, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.40 (bs, 1H), 6.13 (t, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.01 (t, 1H), 3.76-3.44 (m, 7H), 2.68-2.6 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.92-1.79 (m, 2H).

5 Соединение №50: (S)-N-[[3-[4-(4-(N-метил-N-2-фурил(5-нитро)метил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида и 5-нитрофуран-2-карбоксальдегида с использованием метода В.

10 δ ppm (CDCl_3): 7,40 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,26 (bs, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,01 (t, 1H), 3,77-3,60 (m, 5H), 3,47 (d, 2H), 2,66 (t, 3H), 6,26 (bs, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,01 (t, 1H), 3,77-3,60 (m, 5H), 3,47 (d, 2H), 2,66 (t, 3H), 6,26 (bs, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,01 (t, 1H), 3,77-3,60 (m, 5H), 3,47 (d, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,93-1,25 (m, 4H).

15 Соединение №51: (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-2-тиенил(5-нигро)метил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидинил-5-ил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида и 5-нитротиофен-2-карбоксальдегида по методу В.

20 δ ppm (CDCl_3): 7,79 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,11 (bs, 1H), 4,01 (t, 1H), 3,82-3,45 (m, 7H), 2,66 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,82-1,25 (m, 4H).

Соединение №52: (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-2-тиенилметил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид

25 Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида и тиофен-2-карбоксальдегида по методу В.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.95-6.89 (m, 3H), 5.97 (t, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.01 (t, 1H), 3.87 (bs, 2H), 3.75-3.44 (m, 5H), 2.68-2.61 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.93-1.79 (m, 4H).

30 Соединение №53: (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил)-N-(5-метил-2-тиенилметил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид

35 Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида и 5-метилтиофен-2-карбоксальдегида по методу В.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.59 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.02 (t, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.02 (t, 1H), 3.76-3.48 (m, 7H), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.97-1.84 (m, 4H).

40 Соединение №54: (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил,2-(5-бром)тиенилметил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-)аминопиперазин-1-ил]-3-фторфенил]-2оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида и 5-бромтиофен-2-карбоксальдегида по методу В.

45 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.02 (t, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.01 (t, 1H), 3.50-3.44 (m, 8H), 2.69-2.62 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.97-1.78 (m, 4H).

Аналоги (S)-N-[[3-[3[фтор-4-(N-1-гомопиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида (структуры V).

50 Гетероароматическая группа с соответствующим радикалом может быть присоединена к атому азота в кольце С соединений формулы I одним из нижеописанных методов:

Метод А:

Общая процедура такая же, как описано ранее (метод А). При этом используется лишь

следующий базовый амин формулы V: (S)-N-{3-[4-[4-N-метиламинопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил}метилацетамид (структура V).

Соединение №55: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-формил)метил]}гомопиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

5 Получение (S)-N-[[3-[3[фтор-4-N-1-гомопиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида

(а) Получение 1-(2-фтор-4-нитрофенил)гомопиперазина.

К гомопиперазину (5 г, 0,05 моль) в ацетонитриле (30 мл) добавили 3,4-дифторнитробензол (3,7 г, 0,02 моль) и реакционную смесь нагревали в течение 4 часов для поддержания ее жидкого состояния. Затем растворитель выпарили, в остаток добавили EtOAc и промыли водой и соляным раствором. Слой EtOAc высушили безводным Na₂SO₄ и выпарили под вакуумом. Остаток экстрагировали в смеси эфир-гексан (1:20), декантировали и высушили под вакуумом с получением 3,7 г конечного продукта.

15 δ_{ppm} (CDCl₃): 7,9 (m, 2H, Ar-H), 6,75 (t, 1H, Ar-H), 3,64 (m, 4H, СЭД, 3,08 (m, 2H, CH₂), 2,91 (m, 2H, CH₂), 1,96 (m, 2H, CH₂).

(b) Получение 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-трет-бутоксикарбонилгомопиперазина.

К 1-(2-фтор-4-нитрофенил)гомопиперазину (3,5 г, 14,6 ммоль) в охлажденном до 5°C дихлорметане (100 мл) добавили триэтиламин (0,2 мл, 1,46 ммоль) и трет-бутоксидикарбонат (4,15 г, 19,03 ммоль) и перемешивали реакционную смесь 18 часов. Растворитель выпарили, а к остатку добавили гексан. Выпавший в осадок продукт отфильтровали, промыли гексаном и высушили воздухом с получением 4,0 г конечного продукта.

20 δ_{ppm} (CDCl₃): 7,93 (m, 2H, Ar-H), 6,78 (t, 1H, Ar-H), 3,63 (m, 6H, CH₂), 3,43 (m, 2H, CH₂), 1,97 (m, 2H, CH₂), 1,50 (s, 9H, t-Bu).

25 (с) 3-фтор-4-(N-трет-бутоксикарбонилгомопиперазинил)анилин.

К 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-трет-бутоксикарбонилгомопиперазину (3,2 г, 9,4 ммоль) в метаноле (30 мл) добавили 10% палладий/углерод и встряхивали в гидрогенизаторе Парра под давлением водорода 40 фунт/кв. дюйм (~2,8·10⁵ Па) в течение 3 часов. Затем реакционную смесь профильтровали через целит, а фильтрат выпарили под вакуумом с получением 2,64 г конечного продукта.

30 δ_{ppm} (CDCl₃): 6,81 (t, 1H, Ar-H), 6,38 (m, 2H, Ar-H), 3,53 (m, 4H, CH₂), 3,21 (m, 4H, CH₂), 2,86 (br s, NH₂), 1,95 (m, 2H, CH₂), 1,45 (s, 9H, t-Bu).

(d) N-бензилоксикарбонил-3-фтор-4-(N-трет-бутоксикарбонилгомопиперазинил)анилин.

35 К 3-фтор-4-(N-трет-бутоксикарбонилгомопиперазинил)анилину (2,6 г, 8,4 ммоль) в охлажденном до 5°C тетрагидрофуране (25 мл) добавили бикарбонат натрия (0,85 г, 10,1 ммоль), а затем по каплям - бензилхлорформиат (1,72 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 18 часов при комнатной температуре, а затем профильтровали. Фильтрат выпарили под вакуумом. Остаток растворили в дихлорметане и промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия и соляным раствором. Органический слой высушили с помощью безводного Na₂SO₄ и выпарили под вакуумом с получением 5,04 г конечного продукта.

40 δ_{ppm} (CDCl₃): 7,35 (s, 6H, Ar-H), 6,84 (m, 2H, Ar-H), 6,54 (s, 1H, NH), 5,17 (s, 2H, CH₂), 3,2-3,61 (m, 8H, CH₂), 1,93 (m, 2H, CH₂), 1,45 (s, 9H, t-Bu).

45 (е) (R)-[N-3-[3-фтор-4-[N-1-(4-трет-бутоксикарбонил)гомопиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метанол

К N-бензилоксикарбонил-3-фтор-4-[N-трет-бутоксикарбонилгомопиперазинил)анилину (2,5 г, 5,6 ммоль), растворенному в безводном тетрагидрофуране (25 мл), охлажденному до -78°C, добавили бутиллитий (4,8 мл, 15% раствор в гексане, 11,3 ммоль) при давлении азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 часов. Затем добавили R-глицидилбутират (0,89 г, 6,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, а затем при комнатной температуре в течение 18 часов. К смеси добавили 25 мл насыщенного раствора хлористого аммония и реакционную смесь

экстрагировали с помощью EtOAc. Общий органический слой промыли водой и соляным раствором, высушили безводным Na_2SO_4 и выпарили под вакуумом. Сырой продукт (~3 г) очистили в хроматографической колонке (3% MeOH/ CHCl_3) с получением 0,41 г конечного продукта.

5 δ_{ppm} (CDCl_3): 7,38 (d, 1H, ArH), 7,04 (d, 1H, Ar-H), 6,87 (t, 1H, Ar-H), 4,72 (m, 1H, CH), 4,1-3,2 (m, 11H, CH_2), 2,18 (br s, 1H), 1,94 (m, 2H, CH_2), 1,45 (s, 9H, t-Bu).

(f) (R)-[N-3[3-фтор-4-[N-1-(4-трет-бутоксикарбонил)гомопиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилметансульфонат.

10 К (R)-[N-3[3-фтор-4-[N-1-(4-трет-бутоксикарбонил)гомопиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метанолу (1,55 г, 3,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл), охлажденном до 5°C, добавили триэтиламин (0,76 г, 7,6 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,6 г, 5,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем реакционную смесь разбавили дихлорметаном и промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия и соляным раствором. Органический слой высушили безводным сульфатом натрия и выпарили под

15 вакуумом с получением 1,39 г продукта.

δ_{ppm} (CDCl_3): 7,32 (d, 1H, ArH), 7,02 (d, 1H, Ar-H), 6,87 (t, 1H, Ar-H), 4,89 (m, 1H, CH), 4,47 (m, 2H, CH_2), 4,09 (t, 1H, CH), 3,89 (m, 1H, CH), 3,65-3,2 (m, 8H, CH_2), 3,1 (s, 3H, CH_2), 1,94 (m, 2H, CH_2), 1,45 (s, 9H, t-Bu).

20 (g) (R)-[N-3[3-фтор-4-[N-1-(4-трет-бутоксикарбонил)гомопиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилазид.

К соединению (R)-[N-3[3-фтор-4-[N-1-(4-трет-бутоксикарбонил)гомопиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилметансульфонат (1,21 г, 2,5 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) добавили азид натрия (0,81 г, 12 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 5 часов. Отфильтровали твердую фракцию, а фильтрат выпарили под вакуумом.

25 Остаток растворили в хлороформе и промыли водой и соляным раствором. Органический слой высушили безводным Na_2SO_4 и выпарили под вакуумом с получением 1,2 г продукта.

δ_{ppm} (CDCl_3): 7,32 (d, 1H, ArH), 7,04 (d, 1H, Ar-H), 6,87 (t, 1H, Ar-H), 4,75 (m,

1H, CH), 4,02 (t, 1H, CH), 3,8-3,2 (m, 1H, CH_2), 1,92 (M, 2H, CH_2), 1,45 (s, 9H, t-Bu).

30 (h) (R)-N-3-[3-фтор-4-[N-1-(4-трет-бутоксикарбонил)гомопиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метиламин.

К (R)-[N-3[3-фтор-4-[N-1-(4-трет-бутоксикарбонил)гомопиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилазиду (1,1 г, 2,5 ммоль) в метаноле (10 мл) добавили 10% палладий/углерод (0,22 г) и реакционную смесь встряхивали в гидрогенизаторе Парра при давлении водорода 40 фунт/кв. дюйм (~2,8.10⁵ Па) в течение 5 часов. Смесь

35 профильтровали через целит, а фильтрат выпарили под вакуумом с получением 0,9 г продукта. Этот продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки и определения его характеристик.

40 (i) (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1-(4-трет-бутоксикарбонил)гомопиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид.

К (R)-[N-3[3-фтор-4-[N-1-(4-трет-бутоксикарбонил)гомопиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метиламину (0,77 г, 1,9 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили триэтиламин (0,21 г, 2,17 ммоль) и уксусный ангидрид (0,21 г, 2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 минут. Затем реакционную смесь

45 разбавили дихлорметаном и промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия и соляным раствором. Органический слой высушили безводным сульфатом натрия и выпарили под вакуумом. Остаток очистили колоночной хроматографией (2% MeOH/ CHCl_3) с получением 0,48 г конечного продукта.

50 δ_{ppm} (CDCl_3): 7,35 (d, 1H, Ar-H), 7,02 (d, 1H, Ar-H), 6,86 (t, 1H, Ar-H), 5,96 (t, 1H, NH), 4,73 (m, 1H, CH), 3,99 (t, 1H, CH), 3,25-3,8 (m, 1H, CH_2), 2,01 (s, 3H, CH_2), 1,95 (m, 2H, CH_2), 1,44 (s, 9H, t-Bu).

(j) (S)-N-[[3-[3-фтор-4-(N-гомопиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]

метилацетамид

К (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1-(4-трет-бутоксикарбонил)гомопиперазинил]фенил]-2-оксо-5-

оксазолидинил]метил]ацетамиду (0,5 г, 1,11 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавили трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем реакционную смесь выпарили и высушили под вакуумом. К остатку в ацетоне (10 мл) добавили карбонат калия (0,78 г, 5,55 ммоль) и перемешивали 15 минут. Затем

5 реакционную смесь профильтровали, а фильтрат выпарили под вакуумом с получением некоторого количества продукта. Этот продукт использовали на следующей стадии без дальнейшего определения его характеристик.

Соединение №55: (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-формил)метил]}гомопиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

10 Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3[фтор-4-(N-1-гомопиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 2-формил-5-хлорметилфурана с использованием метода А.

δ ppm (CDCl₃): 9,61 (s, 1H, CHO), 7,35 (d, 1H, Ar-H), 7,2 (d, 1H, Ar-H), 7,02 (d, 1H, Ar-H), 6,83 (t, 1H, Ar-H), 6,48 (s, 1H, Ar-H), 5,96 (t, 1H, NH), 4,72 (m, 1H, CH), 4,71 (t, 1H, Ar-H), 4,14 (s, 1H, CH₂), 3,2-3,8 (m., 7H, CH₂), 2,8-3 (m, 4H, CH₂), 2,09 (m, 5H, CH₂, CH₃).

15

Соединение №56: (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-тиенилацетил)]гомопиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

20 Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3[фтор-4-(N-1-гомопиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида и 2-тиофенацетилхлорида с использованием метода А.

δ ppm (CDCl₃): 7,34 (m, 1H, Ar-H), 7,18 (t, 1H, Ar-H), 7,2-6,78 (m, 4H, Ar-H), 6,22 (t, 1H, NH), 4,74 (m, 1H, CH), 4,2-3,52 (m, 10H, CH₂), 3,52-3,15 (m, 4H, CH₂), 2,01 (m, 5H, CH₂, CH₃).

25

Соединение №57: (S)-N[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-тиенил(5-нитро)метил]}гомопиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3[фтор-4-(N-1-гомопиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилацетамида и 5-нитро-2-тиофенкарбоксальдегида с использованием метода В.

30

δ ppm (CDCl₃): 7,78 (s, 1H, Ar-H), 7,35 (d, 1H, Ar-H), 7,04 (m, 1H, Ar-H), 6,87 (m, 2H, Ar-H), 5,99 (t, 1H, Ar-H), 4,75 (m, 1H, CH), 4,0 (t, 1H, CH), 3,85 (s, 2H, CH₂), 3,52-3,8 (m, 3H, CH₂), 3,42 (m, 4H, CH₂), 2,9-2,75 (m, 4H, CH₂), 2,01 (m, 5H, CH₂, CH₃).

Соединение №58: (S)-N[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(3-фурилметил)]гомопиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

35

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3[фтор-4-(N-1-гомопиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида и 3-фуральдегида с использованием метода В.

δ ppm (MeOD): 7,71 (s, 1H, Ar-H), 7,59 (s, 1H, Ar-H), 7,45 (d, 1H, Ar-H), 7,12 (d, 1H, Ar-H), 7,01 (t, 1H, Ar-H), 6,6 (s, 1H, Ar-H), 4,53 (m, 8H, CH₂), 4,1 (m, 2H, CH₂), 3,77 (t, 1H, CH), 3,75-3,45 (m, 5H, CH₂), 2,19 (m, 2H, CH₂), 1,96 (s, 3H, CH₃).

40

СХЕМА II

Соединение №59: Получение (S)-N-[3-[3-фтор-4-[N-1{2-фурил-[4-(5-дифторметил)метил]}пиперазинил]-2-оксо-5-оксазолидинил]-метил]ацетамида.

45 К раствору (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-формил)метил]}пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида (80 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметане (4,0 мл) добавили диэтиламиносератрифторид (58 мг, 0,35 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. ТСХ реакционной смеси показала более быстрое перемещение пятна. Смесь слили в емкость и экстрагировали дихлорметаном. Слой дихлорметана промыли водой, высушили безводным сульфатом

50 натрия. Растворитель удалили. Получили 60 мг вязкого вещества.

δ ppm (CDCl₃): 7,44 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,62 (m, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,12 (bs, 1H), 4,60 (bs, 1H), 3,24-2,95 (m, 6H), 2,74 (bs, 4H), 4,01 (m, 1H), 3,68 (m, 3H), 2,00 (s, 3H).

Соединение №74: Получение (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1{2-фурил-[4-(5-фторметил)метил]}пиперазинил]-2-оксо-5-оксазолидинил]-метил]ацетамида.

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1{2-фурил-[4-(5-гидроксиметил)метил]}пиперазинил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида по упомянутой процедуре.

MS m/z: 449.0(M+H)⁺, 471.2 (M+Na)⁺

Соединение №60: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1-[4-(2-фурил-(5-альдоксим)метил]}пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид.

К раствору производного 5-формилфурила (140 мг, 0,31 ммоль) в безводном пиридине добавили гидроксилламингидрохлорид (26 мг, 0,38 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Контролировали результаты ТСХ реакционной смеси. Наблюдалось более медленно движущееся пятно в сравнении с исходным соединением. Пиридин удалили при пониженном давлении, а следы пиридина удалили толуолом с получением 140 г требуемого соединения.

δ ppm ¹HNMR (DMSO-d⁶): 8,70 (d, 2H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,24-7,11 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,07 (t, 1H), 1,82 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,53-2,88 (m, 9H).

Соединение №61: (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-альдоксим(метил-4-(N-карбоксаминифенилацетат)метил]}пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено с использованием этой процедуры.

MS m/z: 651.0(M+H)⁺, 672 (M+Na)⁺

Соединение №62: (S)-N-[[3-[3-фтор-4[N-1-[4-{2-фурил-(5-гидразон)-метил]}пиперазинил]-фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]-метил]ацетамид

К раствору производного 5-формилфурила (140 мг, 0,31 ммоль) в этаноле (4,0 мл) добавили гидразингидрат (100 мл) и каталитическое количество концентрированной серной кислоты. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 48 часов. ТСХ реакционной смеси не показала изменений. Перемешивание продолжили в течение следующих 12 часов, изменений в результатах ТСХ не обнаружили.

Растворитель выпарили до получения сухой фракции, а твердый остаток экстрагировали эфиром с получением 100 мг требуемого соединения с точкой плавления 78-181°C.

δ ppm (CDCl₃): δ =7,61 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,28 (bs, 2H), 5,60 (bs, 2H), 4,77 (bs, 1H), 4,02 (t, 1H), 3,77-3,61 (m, 8H), 3,10 (bs, 1H), 2,71 (bs, 1H), 2,02 (s, 3H).

Соединение №63: Получение (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1{2-фурил-[4-(5-гидроксиметил)метил]}пиперазинил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида

К раствору производного 5-формила-2- (100 мг, 0,22 ммоль) в этаноле добавили борогидрид натрия (твердый, 17 мг, 0,44 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 60 часов. ТСХ реакционной смеси (хлороформ: метанол = 9:1) показала более медленное перемещение пятна. Растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток растворили в хлороформе и промыли водой, высушили безводным сульфатом натрия, а растворитель удалили с получением 70 г требуемого соединения в виде смолы.

δ ppm (CDCl₃): 745 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,23 (dd, 1H), 6,00 (bs, 1H), 4,70 (bs, 1H), 4,03 (t, 1H), 3,12 (bs, 4H), 2,69 (bs, 4H), 4,62 (s, 2H), 3,76-3,4 (m, 6H), 2,03 (s, 3H).

Соединение №64: (S)-N-([3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-циано)метил]}пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Взяли (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-альдоксим)метил]}пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид (6126, 3,5 г, 0,76 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) и добавили триэтиламин при поддержании температуры реакционной смеси -78°C. После этого по капле добавили ангидрид трифторметансульфокислоты (4,3 г, 1,5 ммоль) в CH₂Cl₂

(2 мл) и позволили реакционной смеси нагреться до комнатной температуры за 2 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Добавили H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×10 мл). Общий органический слой высушили с помощью Na₂SO₄, профильтровали и концентрировали для получения требуемого соединения.

NMR (CDCl₃); 7,44-6,10 (m, 6H), 4,74 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,73-3,62 (m, 5H), 3,09-2,68 (m, 8H), 2,01 (s, 3H).

Соединение №65: (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-карбокси)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Для получения указанного соединения взяли (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-формил)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид в растворе свежеприготовленного Ag₂O и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь отфильтровали, подкислили до pH 5 и экстрагировали с помощью EtOAc, высушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали.

δppm (CDCl₃ + MeOD) 8,01-7,03 (m, 5H), 4,81 (m, 1H), 4,07 (t, 1H), 3,8-3,3v (m, 5H), 3,0 (s, 4H), 2,7 (s, 4H), 2,01 (s, 3H).

Соединение №66: (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[5-(1,3-диоксан)-2-фурилметил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-формил)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида, 1,3-пропандиола и BF₃ эфирата с применением стандартных описанных в литературе процедур.

Соединение №67: (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[5-(формамидо)-2-фурилметил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено реакцией (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурил-(5-карбоксиэтил)метил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида с водным раствором аммиака с последующей экстракцией из раствора этилацетатом.

δppm (CDCl₃ + DMSO-d₆) 7,46-6,37 (m, 6H), 4,7 (m, 1H), 4,0-3,4 (m, 5H), 2,9 (s, 4H), 2,4 (s, 4H), 2,01 (s, 3H).

Соединение №68: (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[5-(морфолин-1-карбонил)-2-фурилметил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено реакцией (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурил-(5-карбоксиэтил)метил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида с морфолином с применением стандартной описанной в литературе процедуры.

¹H NMR (CDCl₃)δ: 7.48 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.08 (t, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 6H), 3.77-3.64 (m, 10H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 4H), 2.03 (s, 3H).

Соединение №69: (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[5-(4-(трет-бутоксикарбонил)аминопиперидин)-2-фурилметил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено реакцией (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурил-(5-карбокси)метил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида с тионилхлоридом и 4-(трет-бутоксикарбонил)аминопиперидином.

¹H NMR (COCl₂)δ: 7.61 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.39 (t, 1H), 5.96 (t, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.79 (bs, 4H), 4.20 (t, 1H), 4.11-3.71 (m, 4H), 3.48-3.46 (m, 2H), 3.35-3.17 (m, 6H), 2.74-2.65 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

Соединение №70: (S)-N-([3-фтор-4-[N-1[4-{(Z)-2-метоксиимино-2-(2-фурил)ацетил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид

Указанное соединение было получено из (S)-N-[[3-[3-фтор-4-(N-1-пиперазинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида и фуран-2-(1-метоксиимино)ацетилхлорида с использованием метода А.

¹H NMR (CDCl₃)δ: 7.54-7.35 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.68-6.50 (m, 1H), 6.11 (t, 1H), 4.79-4.78 (m, 1H), 4.10-3.63 (m, 11H), 3.14-3.01 (m,

4Н), 2.03 (s, 3Н).

Несмотря на то что настоящее изобретение было раскрыто на конкретных примерах осуществления, подразумевается, что его некоторые очевидные для специалистов модификации и эквиваленты входят в объем настоящего изобретения.

5

Формула изобретения

Производные оксазолидинона, выбранные из группы, состоящей из

1. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1-[4-(2-фууроил)пиперазинил]]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил метил]ацетамида;
- 10 2. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-формил)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
3. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурил-(5-карбоксиэтил)метил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
4. (S)-N[[3-фтор-4-[N-1[4-(5-бром-2-фууроил)]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-
- 15 оксазолидинил]метил]ацетамида;
5. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(5-хлорметил-2-фууроил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
6. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(5-нитро-2-фууроил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
- 20 7. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-(2-тиенил)дикарбонил}]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
8. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(3-фууроил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил] метил]ацетамида;
9. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-бром)метил}]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-
- 25 оксазолидинил]метил]ацетамида;
10. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-р4-1[4-{2-тиенил(5-хлор)метил}]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
11. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурилметил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
- 30 12. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-тиенилметил)]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
13. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-тиенилацетил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
14. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-тиенил(4-бром)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-
- 35 оксазолидинил]метил]ацетамида;
15. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил-(5-нитро)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
16. Хлористая соль (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-нитро)метил}]пиперазинил] фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
- 40 17. Цитрат (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-нитро)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
18. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-пирролилметил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
19. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-тиенил(3-метил)метил}]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-
- 45 оксазолидинил]метил]ацетамида;
20. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(3-фурилметил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
21. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-тиенил(5-метил)метил}]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
- 50 22. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-пиррол(1-метил)метил}]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
23. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4{2-тиенил(5-нитро)метил}]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;

24. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-[2-фурил{5-(N-тиоморфолинил)метил}метил]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
25. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-[2-фурил{5-N-морфолинил)метил}метил]]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
- 5 26. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-ацетоксиметил)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
27. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4{2-тиенил(5-бром)метил}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
28. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-(5-нитро-2-фурилметил)пиперазинил]фенил]-2-оксо-
10 оксазолидинил]метил]дихлорацетамида;
29. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-[4-(5-нитро-2-тиенол)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид гидрохлорида;
30. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2',2'-дифенил-2'-гидроксиацетил)]пиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
- 15 31. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-[N-(5-нитро-2-фууроил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
32. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(3-фууроил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
33. (S)-N-[[3-[3фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-бром-2-фууроил)-N-метил]амино]-3-
20 азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
34. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-N-(5-нитро-2-тиенилметил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
35. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-N-(5-нитро-2-фурилметил)-N-метил]амино]-3-
25 азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
36. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-формил-2-фурилметил)-N-метил]аминометил]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
37. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-карбоксиэтил-2-фурилметил)-N-метил]аминометил]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
38. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(2-тиофенацетил)-N-метил]аминометил]-3-
30 азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
39. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-нитро-2-тиенилметил)-N-метил]аминометил]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
40. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-нитро-2-фурилметил)-N-метил]аминометил]-
35 3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
41. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-2фурил(5формил)метиламинопепиридин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида;
42. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-(3,5-дифторбензол)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида;
- 40 43. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-(5-бром-2-фууроил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида;
44. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-(5-нитро-2-фууроил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида;
45. (S)-N-[[3-[4-[4-[N-метил-N-3-фууроил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-
45 оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида;
46. (S)-N-{3-[4-[4-(N-метил, N-2-фууроил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-илметил]ацетамида;
47. (S)-N-{3-[4-[4-(N-метил, 2-тиофенацетил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо оксазолидин-5-ил метил]ацетамида;
- 50 48. (S)-N-[[3-[4-[4-N-метил-N-2фурилметил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида;
49. (S)-N-[[3-[4-[4-N-метил-N-3-фурил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида;

50. (S)-N-[[3-[4-[4-N-метил-N-2-фурил(5-нитро)метил]аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида;
51. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-2-тиенил(5-нитро)метил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида;
- 5 52. (S)-N-[[3-[4-[4-(N-метил-N-2-тиенилметил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида;
53. (S)-N-[[3-[4-[4-N-метил-N-(5-метил-2-тиенилметил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил]метил]ацетамида;
54. (S)-N-{3-[4-[4-(N-метил, 2-(5-бром)тиенилметил)аминопиперидин-1-ил]-3-фторфенил]-2-оксо-оксазолидин-5-ил метил]ацетамида};
- 10 55. (S)-N-[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-формил)метил}}]гомопиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
56. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-тиенилацетил)гомопиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
- 15 57. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4{2-тиенил(5-нитро)метил}}]гомопиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
58. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(3-фурилметил)гомопиперазинил]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
59. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1{2-фурил-[4-(5-диформетил)метил}}]пиперазинил]-2-оксо-5-оксазолидинил]-метил]ацетамида;
- 20 60. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-(2-фурил-(5-альдоксим)метил}}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
61. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-альдоксим(метил-4-(N-карбоксаминифенилацетат)метил}}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
- 25 62. (S)-N-[[3-[3-фтор-4[N-1-[4-{2-фурил-(5-гидразон)-метил}}]-пиперазинил]-фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
63. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1{2-фурил-[4-(5-гидроксиметил)метил}}]пиперазинил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
- 30 64. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1[4{2-фурил(5-циан)метил}}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
65. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{2-фурил(5-карбоксо)метил}}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
66. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[5-(1,3-диоксан)-2-фурилметил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамид
- 35 67. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[5-(формаид)-2-фурилметил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил] метил] ацетамида;
68. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[5-(морфолин-1-карбонил)-2-фурилметил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
- 40 69. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[5-(4-(трет-бутоксикарбонил)аминопиперидин)-2-фурилметил]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
70. (S)-N-[[3-фтор-4-[N-1[4-{(2)-2-мегоксиимино-2-(2-фурил)ацетил}}]пиперазинил]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
71. (S)-[N-[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(2-тиофенацетил)-N α метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
- 45 72. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(5-формил-2-фурилметил)-N-метил]-амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
73. (S)-N-[[3-[3-фтор[4-[3-(1 α ,5 α ,6 α)-6-[N-(3-тиеноил)-N-метил]амино]-3-азабицикло-[3.1.0]гексан]фенил]2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида;
- 50 74. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[N-1{2-фурил-[4-(5-фторметил)метил}}]пиперазинил]-2-оксо-5-оксазолидинил]-метил]ацетамида.