



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003123104/04, 26.12.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.12.2001

(30) Конвенционный приоритет:
26.12.2000 (пп.1-7) IN 1124/MAS/2000

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2005

(45) Опубликовано: 20.04.2008 Бюл. № 11

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 95/07271 A1, 16.03.1995. WO
96/13502 A1, 09.05.1996. JP 11-322729 A,
24.11.1999. WO 97/27188 A1, 31.07.1997. RU
2105003 C1, 20.02.1998.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
28.07.2003

(86) Заявка РСТ:
IN 01/00227 (26.12.2001)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/051819 (04.07.2002)

Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву, рег.№ 590

(72) Автор(ы):

НАТЕСАН Сельвакумар (IN),
ДАС Джагаттаран (IN),
ИКБАЛ Джавед (IN),
МАГАДИ Ситарам Кумар (IN),
МАМИДИ Нага Венката Сриниваса Рао (IN),
РАМАНУДЖАМ Раджагопалан (IN),
СУНДАРАБАБУ Баскаран (IN),
ЛОХРЭЙ Браддж Бхушан (IN)

(73) Патентообладатель(и):

ДР. РЕДДИ`З ЛАБОРАТОРИЗ ЛТД. (IN)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ОКСАЗОЛИДИНОНА, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ) И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

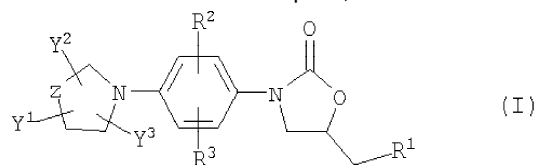
(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению формулы (I), где R¹ представляет собой азидо, OR⁴, NHR⁴, где R⁴ представляет собой атом водорода или незамещенные группы, выбранные из ацила, тиацила, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, (C₃-C₆)циклоалкокситиокарбонила, (C₂-C₆)алкенилоксикарбонила, (C₂-C₆)алкенилкарбонила, (C₁-C₆)алкокситиокарбонила, (C₂-C₆)алкенилокситиокарбонила, -C(=O)-C(=O)-(C₁₋₆)алкокси, -(C=S)-S-(C₁₋₆)алкила, -(C=S)-NH₂, -(C=S)-NH-(C₁₋₆)алкила, -C(=S)-N-((C₁₋₆)алкила)₂, -C(=S)-NH-(C₂₋₆)алкенила, (C=S)-(C=O)-(C₁₋₆)алкокси, тиоморфолинилтиокарбонила; R² и R³ могут быть одинаковыми или различными и

независимо представляют собой водород, атом галогена, (C₁-C₆)алкильную группу, галоген(C₁-C₆)алкил; гетероциклическая часть представляет собой 5-членный гетероцикл, где Z представляет собой S, O или NR^b, где R^b представляет собой водород или незамещенный (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₆)циклоалкил, арил или арил(C₁₋₆)алкил; Y¹ представляет собой =O или =S группу, и Y² и Y³ независимо представляют собой водород; или если Y² и Y³ присутствуют вместе на соседних атомах углерода, они образуют 6-членную ароматическую циклическую структуру, при необходимости замещенную (C₁₋₆)алкилом; или его фармацевтически приемлемой соли. Изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей антибактериальной

активностью, содержащей в качестве активного соединения соединение формулы (I) в эффективном количестве и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель. Изобретение также относится к способам получения соединения формулы (I). Способ получения соединения формулы (I), где R^1 представляет собой группу NHR^4 , и R^4 является ацилом, (C_1-C_6) алкоксикарбонилем, (C_2-C_6) алкенилоксикарбонилем, (C_2-C_6) алкенилкарбонилем, $-C(=O)-C(=O)-$ (C_1-C_6) алкокси и $-(C=S)-S-(C_1-C_6)$ алкилом; включает ацетилирование соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой водород, а все символы являются такими, как определено выше, используя галоид. Способ получения соединения формулы (I), где R^1 представляет собой группу NHR^4 , и R^4 является тиаацилом, (C_3-C_6) циклоалкокситиокарбонилем, (C_1-C_6) алкокситиокарбонилем, (C_2-C_6) алкенилокситиокарбонилем; включает (i) превращение соединения формулы (I), где R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет

собой атом водорода, а все символы являются такими, как определено выше, в соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой изотиоцианатную группу, с помощью реакции с тиофосгеном и (ii) превращение соединения формулы (I), где R^1 представляет собой изотиоцианатную группу, в соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=S)-OR^{4d}$, где R^{4d} представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, а все символы являются такими, как определено выше, с помощью реакции со спиртом. Соединения формулы (I) применяют в способе лечения бактериальной инфекции, включающем введение соединения формулы (I) пациенту, нуждающемуся в этом. Технический результат - соединения оксазолидинона, обладающие антибактериальной активностью. 5 н. и 2 з.п. ф-лы, 1 табл.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 413/10 (2006.01)**C07D 417/10** (2006.01)**A61K 31/422** (2006.01)**A61K 31/427** (2006.01)**A61P 31/04** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003123104/04, 26.12.2001**(24) Effective date for property rights: **26.12.2001**(30) Priority:
26.12.2000 (cl.1-7) IN 1124/MAS/2000(43) Application published: **10.03.2005**(45) Date of publication: **20.04.2008 Bull. 11**(85) Commencement of national phase: **28.07.2003**(86) PCT application:
IN 01/00227 (26.12.2001)(87) PCT publication:
WO 02/051819 (04.07.2002)Mail address:
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu, reg.№ 590**

(72) Inventor(s):

**NATESAN Sel'vakumar (IN),
DAS Dzhagattaran (IN),
IKBAL Dzhaved (IN),
MAGADI Sitaram Kumar (IN),
MAMIDI Naga Venkata Srinivasa Rao (IN),
RAMANUDZhAM Radzhagopalan (IN),
SUNDARABABU Baskaran (IN),
LOKhREhJ Bradzh Bkhushan (IN)**

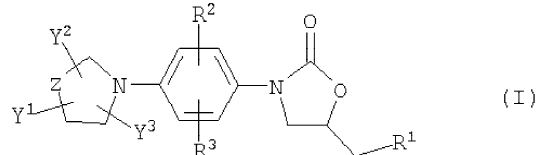
(73) Proprietor(s):

DR. REDDI'Z LABORATORIZ LTD. (IN)(54) **OXAZOLIDINONE COMPOUNDS POSSESSING ANTIBACTERIAL ACTIVITY, METHOD FOR PREPARING (VARIANTS) AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine.

SUBSTANCE: invention relates to compound of the formula (I):



wherein R^1 represents azido, $-OR^4$, $-NHR^4$ wherein R^4 represents hydrogen atom or unsubstituted groups chosen from acyl, thioacyl, (C_1-C_6) -alkoxycarbonyl, (C_3-C_6) -cycloalkoxythiocarbonyl, (C_2-C_6) -alkenyloxycarbonyl, (C_2-C_6) -alkenylcarbonyl, (C_1-C_6) -alkoxythiocarbonyl, (C_2-C_6) -alkenyloxythiocarbonyl, $-C(=O)-C(=O)-(C_1-C_6)$ -alkoxy, $-C(=S)-S-(C_1-C_6)$ -alkyl, $-(C=S)-NH_2$, $-(C=S)-NH-(C_1-C_6)$ -alkyl, $-C(=S)-N((C_1-C_6)-alkyl)_2$, $-C(=S)-NH-(C_2-C_6)$ -alkenyl, $-C(=S)-(C=O)-(C_1-C_6)$ -alkoxy, thiomorpholinylthiocarbonyl; R^2 and R^3 can be similar or different and represent independently hydrogen atom, halogen atom, (C_1-C_6) -alkyl group, halogen- (C_1-C_6) -alkyl; heterocyclic moiety represents 5-membered heterocycle wherein Z

represents sulfur (S), oxygen (O) atom or $-NR^b$ wherein R^b represents hydrogen atom or unsubstituted (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_6) -cycloalkyl, aryl or aryl- (C_1-C_6) -alkyl; Y^1 represents group $=O$ or $=S$; Y^2 and Y^3 represent independently hydrogen atom, and if Y^2 and Y^3 present in common on adjacent carbon atoms then they form 6-membered aromatic cyclic structure substituted if necessary with (C_1-C_6) -alkyl, or to its pharmaceutically acceptable salt. Also invention relates to a pharmaceutical composition possessing antibacterial activity and containing as an active compound the compound of the formula (I) taken in the effective dose and a pharmaceutically acceptable carrier, diluting agent, excipient. Also, invention relates to method for synthesis of compound of the formula (I). Method for synthesis of compound of the formula (I) wherein R^1 represents group $-NHR^4$ wherein R^4 means acyl, (C_1-C_6) -alkoxycarbonyl, (C_2-C_6) -alkenyloxycarbonyl, (C_2-C_6) -alkenylcarbonyl, $-C(=O)-C(=O)-(C_1-C_6)$ -alkoxy and $-(C=S)-S-(C_1-C_6)$ -alkyl involves acetylation of compound of the formula (I) wherein R^1 represents

-NHR⁴ group wherein R⁴ represents hydrogen atom and all symbols are given above and using halide. Method for synthesis of compound of the formula (I) wherein R¹ represents -NHR⁴ group wherein R⁴ means thioacyl, (C₃-C₆)-cycloalkoxythiocarbonyl, (C₁-C₆)-alkoxythiocarbonyl, (C₂-C₆)-alkenyloxythiocarbonyl involves the following steps: (i) conversion of compound of the formula (I) wherein R¹ represents -NHR⁴ wherein R⁴ represents hydrogen atom, and all symbols are given above to compound of the formula (I) wherein R¹ represents isothiocyanate group by reaction with thiophosgene, and (ii) conversion of compound of the formula (I) wherein R¹ represents

isothiocyanate group to compound of the formula (I) wherein R¹ represents -NHR⁴ wherein R⁴ represents -C(=S)-OR^{4d} wherein R^{4d} represents (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₆)-cycloalkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, and all symbols are given above, in reaction with alcohol. Compounds of the formula (I) are used in treatment of bacterial infection that involves administration of compound of the formula (I) in a patient needing in this treatment. Invention provides synthesis of oxazolidinone compounds possessing antibacterial activity.

EFFECT: valuable medicinal properties of compounds and pharmaceutical composition, improved method of synthesis.

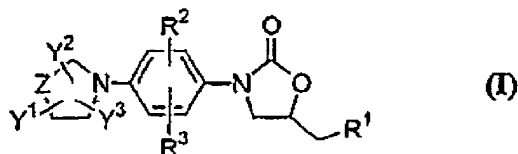
7 cl, 1 tbl, 144 ex

R U 2 3 2 2 4 4 4 C 2

R U 2 3 2 2 4 4 4 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к новым соединениям оксазолидинона, их производным, их аналогам, их таутомерным формам, их стереоизомерам, их полиморфам, их фармацевтически приемлемым солям, их фармацевтически приемлемым сольватам и содержащим их фармацевтическим композициям. Более конкретно, настоящее изобретение относится к новым оксазолидинонам, имеющих общую формулу (I).



их производным, их аналогам, их таутомерным формам, их стереоизомерам, их полиморфам, их фармацевтически приемлемым солям, фармацевтически приемлемым сольватам, а также содержащим их фармацевтическим композициям.

Настоящее изобретение также относится к способу получения названных выше новых соединений, их производных, их аналогов, их таутомерных форм, их стереоизомеров, их полиморфов, их фармацевтически приемлемых солей, их фармацевтически приемлемых сольватов и содержащих их фармацевтических композиций.

Настоящее изобретение также относится к новым промежуточным соединениям, способам их получения и их применения для получения соединений формулы (I).

Оксазолидиноны являются полезными в качестве антибактериальных средств (J. Med. Chem., 1996, 39, 673), антигистаминных и антиаллергических агентов (EP 291244),

противосудорожных средств (DE 3915184), в качестве агентов для лечения заболеваний, связанных с нарушением мышления, в качестве антипсихотропных средств, антитромбоцитных средств, антидепрессантов, седативных средств, снотворных средств, ингибиторов моноаминоксидазы тираминазы (WO 97/13768) и как вспомогательные хиральные средства (Aldrichimica Acta, 1982, 15 23) в асимметричных синтезах.

Уровень техники

Начиная с открытия пенициллина, фармацевтическими компаниями было произведено более сотни антибактериальных агентов, способных противодействовать широкому кругу разнообразных бактериальных инфекций. В последние несколько лет из-за неправильного употребления антибиотиков происходит быстрое появление бактериальной устойчивости по отношению к некоторым из этих антибиотиков. Множественная лекарственная устойчивость среди этих бактериальных болезнетворных микроорганизмов может также обуславливаться мутацией, приводящей к более опасным клиническим проявлениям. Наиболее тревожащей вехой стала приобретенная устойчивость к антибиотику ванкомицин, вообще расцениваемому как агент поколения спасения для серьезных грамположительных инфекций. Этот рост множественной устойчивости недавно вызвал интерес к поиску нового структурного класса антибиотика, который ингибирует или убивает эти бактерии, возможно, с помощью новых механизмов.

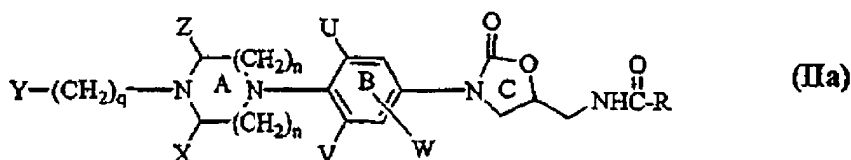
Более крупной проблемой является возрастающая частота выявления более вирулентных и стойких к метициллину *Staphylococcus aureas* (MRSA) в клинических изолятах во всем мире. Как и ванкомицин-устойчивые организмы, многие штаммы MRSA являются стойкими к большинству известных антибиотиков, но штаммы MRSA остались чувствительными к ванкомицину. Однако, ввиду увеличения сообщений об устойчивости к ванкомицину клинических средств и увеличения проблем бактериальной устойчивости, имеется срочная потребность в новых

молекулярных объектах, эффективных против появления и в настоящее время проблематичных грамположительных организмов.

Недавно были обнаружены несколько оксазолидинонов, которые ингибируют протеиновый синтез путем связывания с 50S-рибосомной субъединицей, которая находится близко к сайту связывания хлорамфеникола и линкомицина, но способ действия по своему механизму отличается от этих двух антибиотиков.

Новый класс оксазолидинонов по настоящему изобретению является полезным для лечения множества стойких и чувствительных грамположительных представителей как *in vitro*, так и *in vivo*. Некоторые из известных до настоящего времени соединений описаны в предшествующем уровне техники:

(i) Международная публикация WO 93/23384 раскрывает соединения формулы (IIa)



где Y представляет собой атом водорода, (C₁-C₆)алкил или арил, OH, O(C₁-C₆)алкил, O-винил, O-фенил, O-C(=O)(C₁-C₆)алкил, -O-C(=O)-фенил (фенил может быть замещен 1-3 заместителями, такими как F, Cl, OCH₃, OH, NH₂ или (C₁-C₄)алкил) или O-C(=O)-O-CH₃, S-(C₁-C₆)алкил, SO₂-(C₁-C₆)алкил, -SO₂-N(R³)₂, где R³ является независимо водородом, (C₁-C₄)алкилом или фенилом, который может быть замещен 1-3 заместителями, такими как F, Cl, OCH₃, OH, NH₂ или (C₁-C₄)алкил; -C(=O)-(C₁-C₆)алкил, -C(=O)-O-(C₁-C₆)алкил, -C(=O)-N(R³)₂, -C(=O)-CH(R⁴)N(R³)₂, -C(=O)-CH(R⁴)-NH-C(NH)-NH₂ (где R⁴ является боковой цепью аминокислоты); -N(R³)₂, -N(CH₂)_m (где m имеет значение 2-6 и образует циклическую структуру с атомом азота и где один или больше атомов углерода могут быть замещены S, O или NR³), -C(CH₃)=N-OR или Y представляет собой любую из групп, представленных ниже:



10

35

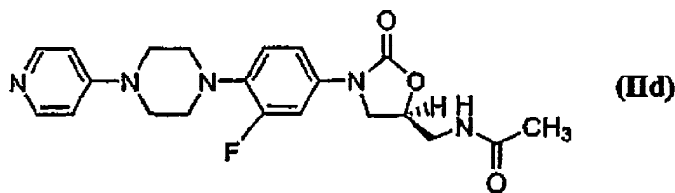


(ii)

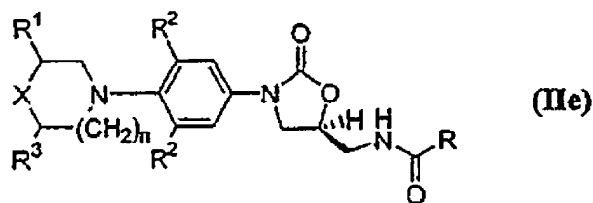


где R^1 представляет собой $-NHC(=O)R^a$, где R^a представляет собой (C_1-C_4) алкил; R^2 и R^3 представляют собой водород или фтор; R^4 и R^5 являются независимо водородом или метилом; R^6 представляет собой пиридил, необязательно замещенный заместителями, выбранными из (C_1-C_4) алкила (необязательно замещенного), галогена, трифторметила, (C_1-C_4) алкила- $S(O)_n$ - (где n имеет значение 0, 1 или 2), (C_1-C_4) алкила SO_2 амино, (C_1-C_4) алканоиламино, карбокси, гидроксид, амино, (C_1-C_4) алкиламино, ди- (C_1-C_4) алкиламино, (C_1-C_4) алкоксикарбонила, карбамоила, N -(C_1-C_4)алкилкарбамоила, ди-(N -(C_1-C_4)алкил)карбамоила (где (C_1-C_4) алкильная группа в составе последних двух упомянутых карбамоильных групп является необязательно замещенной гидроксид, (C_1-C_4) алкоксид или (C_1-C_4) алкоксикарбонилем), (C_2-C_4) алкенил (необязательно замещенный карбоксид или (C_1-C_4) алкоксикарбонилем), (C_1-C_4) алкоксид, циано или нитрогруппа.

Пример этого класса соединений представлен формулой (IIId)



(iii) Международная заявка WO 95/07271 раскрывает соединения формулы (IIe)

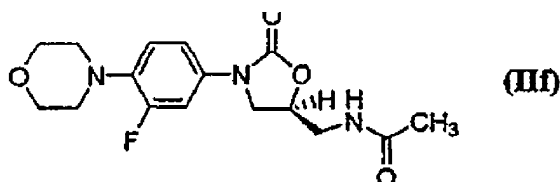


где X представляет собой O , S , SO , SO_2 , SNR^{10} или $SONR^{10}$; R представляет водород, (C_1-C_8) алкил, необязательно замещенный одним или более следующими заместителями: F , Cl , гидроксид, (C_1-C_8) алкоксид, (C_1-C_8) ацилоксид или $-OCH_2Ph$, или R представляет (C_3-C_6) циклоалкил, амино, (C_1-C_8) алкиламино, (C_1-C_8) диалкиламино или (C_1-C_8) алкоксид; R^1 представляет собой водород кроме случаев, когда X является O , тогда R^1 может быть водородом, CH_3 , циано, $-CO_2H$, CO_2R или $(CH_2)_mR^{11}$ (m имеет значение 1 или 2); R^2

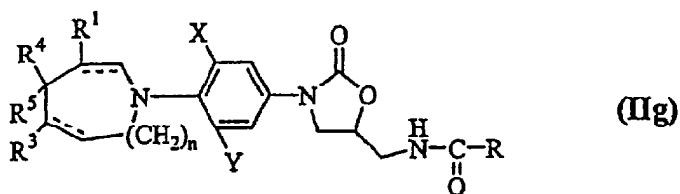
представляет независимо водород, F или Cl; R^3 представляет собой водород или CH_3 ; R^{10} независимо представляет собой водород, (C_1-C_4) алкил (необязательно замещенный

хлором, фтором, гидроксигруппой, (C_1-C_8) алкокси, аминной, (C_1-C_8) алкиламиной или (C_1-C_8) диалкиламиной) или *p*-толуолсульфонил; R^{11} представляет водород, гидроксигруппу, OR, OCOR, NH_2 , NHCOR или $N(R^{10})_2$; и *n* имеет значение 0, 1 или 2.

Пример этого класса соединений представлен формулой (III)



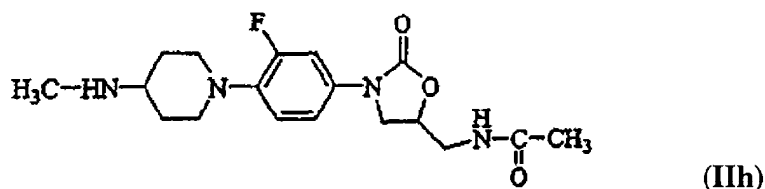
(iv) Международная заявка WO 95/25106 раскрывает соединения формулы (IIg)



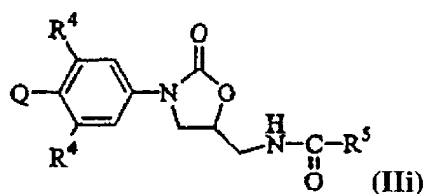
где R является атомом водорода, (C_1-C_8) алкилом, (C_3-C_6) циклоалкилом, аминной, (C_1-C_8) алкиламиной, (C_1-C_8) диалкиламиной, (C_1-C_8) алкокси или (C_1-C_8) галогеналкилом; R^1 и R^3 каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, (C_1-C_8) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, $-(CH_2)_m-OR^{11}$ или $-C(=O)-R^{41}$; X и Y каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена; R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой атом водорода, (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) алкокси, C_1-C_8 алкилтио, $-(CH_2)_m-OR^{51}$, $-O-(CH_2)_m-OR^{51}$, $-NR^{42}R^{52}$, $-N=CH-NR^{44}R^{55}$, $-C(=O)-NR^{42}R^{52}$ или $-(CH_2)_m-C(=A)-R^{41}$ или они могут объединяться вместе с образованием $=O$, $=NR^{43}$, $=S$, $CR^{44}R^{54}$ или необязательно замещенного, ненасыщенного или насыщенного 5- или 6-членного гетерокольца, имеющего 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы; R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой атом водорода, (C_1-C_8) алкил или метоксиметил; R^{41} является атомом водорода, $-(CH_2)_m-OH$, $(C_1-$

C_8)алкилом, (C_1-C_8) алкокси, $-O-CH_2-O-C(=O)-R^{11}$ или $-(CH_2)_m-C(=O)-OR^{11}$; R^{42} и R^{52}
 каждый независимо представляет собой атом водорода, $-(CH_2)_m-OR^{11}$, (C_1-C_8) алкил,
 5 $-C(=O)-R^{41}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_p$ -фенил, тиазол-2-ил или они могут вместе
 объединяться, чтобы образовать пирролидиновую группу, пиперидиновую группу,
 10 пиперазиновую группу, морфолиновую группу или тиоморфолиновую группу, каждая из
 которых может быть замещена (C_1-C_8) алкилом или $-(CH_2)_m-OH$; R^{43} является атомом
 водорода, $-OR^{51}$, (C_1-C_8) алкилом, (C_1-C_8) алкокси, $-(CH_2)_p$ -фенилом, $NR^{42}R^{52}$, $-NH-C(=NH)-$
 15 NH_2 , [1,2,4]триазол-4-илом или циано; R^{44} и R^{55} каждый независимо представляет собой
 атом водорода, (C_1-C_8) алкил, $-C(=O)-R^{41}$ или $-(CH_2)_p$ -фенил; R^{51} является атомом
 водорода, (C_1-C_8) алкилом, замещенным одним или больше гидроксигрупп; (C_2-C_8) алкенилом,
 20 (C_1-C_8) галогеналкилом, $-(CH_2)_m-OR^{11}$, $-(CH_2)_m-C(=O)-R^{41}$, $-C(=O)-(CH_2)_m-OR^{41}$ или тозиллом;
 А является атомом кислорода или этиленкеталем; --- представляет собой двойную связь
 25 или простую связь; m каждый независимо имеет значение 0,1 или 2; n имеет значение 0
 или 1; p каждый является независимо 1,2,3 или 4.

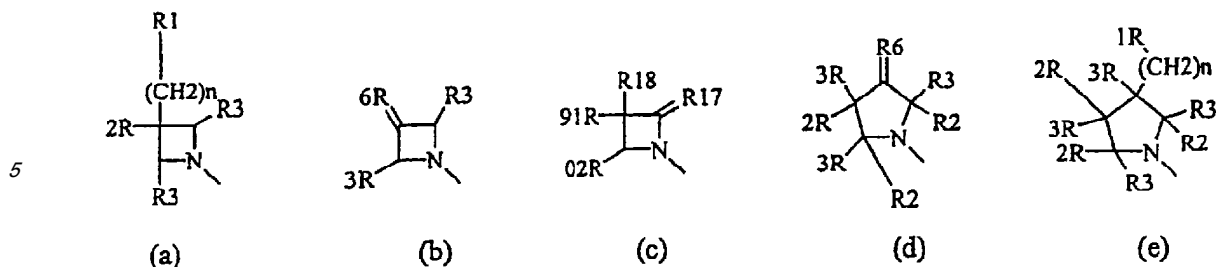
Пример этого класса соединений представлен формулой (IIIh)



(v) Международная заявка WO 96/13502 раскрывает соединения формулы (IIIi)



Q является выбранным из структур (a), (b), (c), (d) и (e);

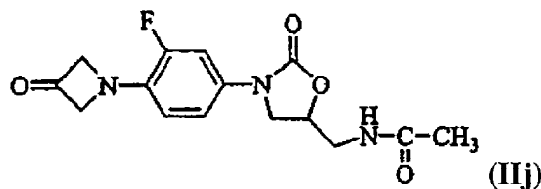


10

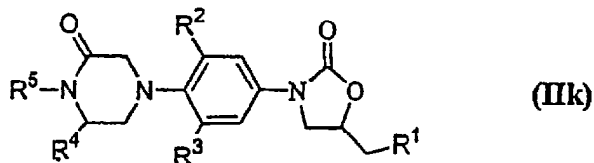
R^1 представляет собой H или F, OR^7 , SR^7 , NR^8R^9 , CN, (C_1-C_4) алкоксикарбонил, карбоксаид, (C_1-C_4) ацил, необязательно замещенный одним или больше из следующих заместителей: фтор, гидроксид, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) ацилокси; $NHO(C_1-C_6)$ алкил или $NHOCH_2Ph$, NSO_2R , где R представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним или больше F, Cl, (C_1-C_6) алкокси или фенилом; R^2 является независимо выбранным из водорода или фтора, гидроксид, OR, где R представляет собой (C_1-C_6) алкил; (C_1-C_4) алкил или Ph; R^3 является независимо выбранным из H, фенила, пиридила или (C_1-C_3) алкила, который может быть необязательно замещен F, Cl, гидроксид, (C_1-C_3) алкоксикарбонил, (C_1-C_3) ацилокси, (C_1-C_3) алкокси или $N(C_1-C_4)$ алкил $_2$; R^4 является независимо H, OCH_3 , F или Cl; R^5 является водородом, (C_1-C_8) алкилом, необязательно замещенным одним или более из следующих заместителей: F, Cl, гидроксид, (C_1-C_8) алкокси, (C_1-C_8) ацилокси; (C_3-C_6) циклоалкил, амин, (C_1-C_8) алкиламин, (C_1-C_8) диалкиламин, (C_1-C_8) алкокси; R^6 представляет собой O, S, NR^{10} , $CR^{11}R^{12}$, $(OR)_2$, где R представляет собой (C_1-C_6) алкил; $O(CH_2)_m$ O, $(SR)_2$, где R представляет собой (C_1-C_6) алкил; $S(CH_2)_m$ S; R^7 представляет собой H, (C_1-C_8) алкил, необязательно замещенный одним или более из следующих заместителей: F, Cl, -CN, OH, (C_1-C_8) алкокси, (C_1-C_8) ацилокси, (C_1-C_8) алкоксикарбонил, фенил; (C_1-C_8) ацил, необязательно замещенный одним или больше из следующих заместителей: гидроксид, (C_1-C_8) алкокси, (C_1-C_8) ацилокси; (C_1-C_8) алкоксикарбонил, карбоксаид, необязательно замещенный (C_1-C_4) алкилом или фенилом на карбоксаидном азоте; фенил, необязательно замещенный одним или больше из следующих заместителей: галоген, CN, (C_1-C_3) алкокси, $(C_1-$

(C_3) алкоксикарбонил, (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенного одним или больше из F
или (C_1-C_3) алкокси; R^8 и R^9 являются независимо выбранными из H, (C_1-C_8) алкила,
5 необязательно замещенного одним или более из следующих заместителей: F, Cl, -CN, OH,
 (C_1-C_8) алкокси, (C_1-C_8) ацилокси, (C_1-C_8) алкоксикарбонил, фенил; (C_1-C_8) ацила,
10 необязательно замещенного одним или больше из следующих заместителей: гидрокси,
 (C_1-C_8) алкокси, (C_1-C_8) ацилокси, amino, (C_1-C_4) ациламино, amino (C_1-C_4) ациламино;
бензоила, необязательно замещенного одним или более из следующих заместителей: F, Cl,
15 гидрокси, (C_1-C_8) алкокси, (C_1-C_8) ацилокси, amino, (C_1-C_4) ациламино, (C_1-C_4)
алкоксикарбониламино; (C_1-C_8) алкоксикарбонила, бензилоксикарбонила,
третбутоксикарбонила; карбоксамида, необязательно замещенного (C_1-C_4) алкилом или
20 фенилом на карбоксамидном азоте; трифторацетила, CO (C_1-C_6) алкил); R^{10} представляет
собой H, OR⁷, NHR⁷, (C_1-C_8) алкил, необязательно замещенный фенилом; R^{11} и R^{12}
25 являются независимо выбранными из H, F, (C_1-C_4) алкила, необязательно замещенного
галогеном, гидрокси, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкоксикарбонилем, фенилом; (C_1-C_8) ацила,
 (C_1-C_4) алкоксикарбонила, CN; R^{17} представляет собой O или S; R^{18} и R^{19} являются
30 независимо выбранными из H, (C_1-C_4) алкила, необязательно замещенного галогеном,
гидрокси, (C_1-C_4) алкокси; OH, (C_1-C_4) алкокси, необязательно замещенного гидрокси или
35 (C_1-C_4) алкокси; NR⁸R⁹, -OC(O) (C_1-C_4) алкила; R^{20} представляет собой H, CH₃; n имеет
значение 0 или 1; m имеет значение 2 или 3.

Пример этого класса соединений представлен формулой (II j)



(vi) Международная заявка WO 97/27188 раскрывает соединения и формулы (II k)

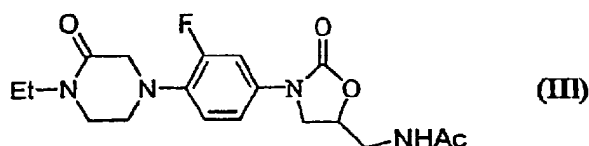


5

10 R^1 имеет формулу $-NHC(=O)(C_1-C_4)$ алкил, $-NHS(O)_n(C_1-C_4)$ алкил, где n имеет значение 0, 1 или 2, или R^1 представляет собой гидроксильную группу; R^2 и R^3 независимо являются водородом или фтором; R^4 является водородом, метилом, этилом или оксо; R^5 является водородом, (C_1-C_6) алкилом, (C_2-C_6) алкенилом, (C_2-C_6) алкинилом или имеет формулу $R^6(CH_2)_m$, где m имеет значение 1-4, и R^6 представляет собой трифторметил, дифторметил, фторметил, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкил, $S(O)_p$, где p имеет значение 0, 1 или 2, (C_1-C_6) алканойлокси, ди-
20 $(N-(C_1-C_4)$ алкил)амино, $N-((C_1-C_4)$ алкил) (C_1-C_4) алканойламино, циано, карбокси, (C_1-C_4) алкоксикарбонил, карбамоил, ди- $(N-(C_1-C_4)$ алкил)карбамоил, $N-((C_1-C_4)$ алкил) (C_1-C_4) алкансульфонамидо, $N^1-((C_1-C_4)$ алкил)-ди- $(N^3-(C_1-C_4)$ алкил)уреидо или формулу $-OC(=O)NR(R^8)$ или $N(R^9)SO_2NR^7(R^8)$, где R^7 и R^8 являются независимо водородом или (C_1-C_4) алкилом, и R^9 представляет собой (C_1-C_4) алкил; или m имеет значение 2-4, и R^6 представляет собой гидроксильную группу, (C_1-C_4) алканойламино, амино, (C_1-C_4) алкиламино, (C_1-C_4) алкансульфонамидо, уреидо, ди- $(N^3-(C_1-C_4)$ алкил)уреидо или формулу $NHSO_2NR^7(R^8)$.

35

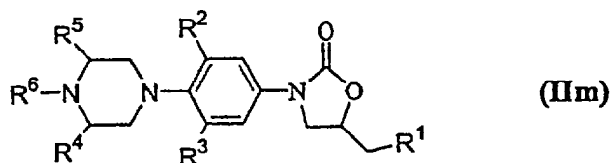
Пример этого соединения представлен формулой III



40

(vii) Международная заявка WO 98/01446 раскрывает соединения формулы (IIm)

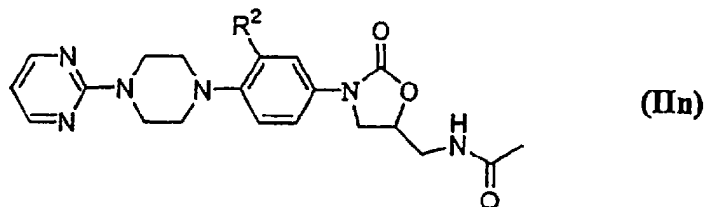
45



50

R^1 имеет формулу $-NHC(=O)R^a$, где R^a представляет собой (C_1-C_4) алкил; R^2 и R^3 являются независимо водородом или фтором; R^4 и R^5 являются независимо водородом или метилом; R^6 представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2 или 3 атома азота в качестве единственного в кольце гетероатома и необязательно замещенных заместителями, выбранными из (C_1-C_4) алкила (необязательно замещенного), галогена, трифторметила, (C_1-C_4) алкилS(O)_n (где n имеет значение 0,1 или 2), (C_1-C_4) алкилS(O)₂ amino, (C_1-C_4) алканоиламино, карбокси, гидроксид, амино, (C_1-C_4) алкиламино, ди (C_1-C_4) алкиламино, (C_1-C_4) алкоксикарбонила, карбамоила, N- (C_1-C_4) алкилкарбамоила, -ди-(N- (C_1-C_4) алкил)карбамоила (где (C_1-C_4) алкильная группа или группы в составе последних двух упомянутых карбамоильных заместителей являются необязательно замещенными гидроксидом, (C_1-C_4) алкоксидом или (C_1-C_4) алкоксикарбонилем), (C_2-C_4) алкенила (необязательно замещенный карбоксидом или (C_1-C_4) алкоксикарбонилем), (C_1-C_4) алкоксидом, циано или нитро/

Пример этого соединения представлены формулой Пп



Сущность изобретения

С целью разработки новых соединений, эффективных против множества человеческих и животных болезнетворных микроорганизмов, включая грамположительные аэробные бактерии, такие как MRSA, стрептококки и энтерококки, также как анаэробные организмы, такие как *Bacteroides spp*, *Clostridia spp*. разновидности и кислотостойкие организмы, такие как *Mycobacterium tuberculosis* *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium spp.*, были проведены исследования, чтобы создать новые соединения,

эффективные против названных выше организмов. Усилия в этом направлении привели к получению соединений, имеющие общую формулу (I) как определено выше.

Настоящее изобретение обеспечивает новые оксазолидиноны общей формулы (I), как определено выше, и их производные, их аналоги, их таутомерные формы, их стереоизомеры, их полиморфы, их фармацевтически приемлемые соли, их фармацевтически приемлемые сольваты и фармацевтические композиции, содержащие их или их смеси, имеющие повышенную активность, не имеющие токсичности или с низкой токсичностью.

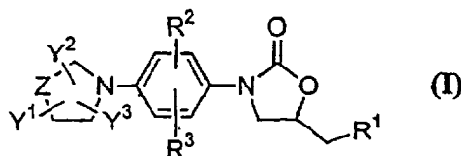
Способ получения новых оксазолидинонов формулы (I), как определено выше, и их производных, их аналогов, их таутомерных форм, их стереоизомеров, их полиморфных форм, их фармацевтически приемлемых солей и их фармацевтически приемлемых сольватов также описан.

Одним из аспектов настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических композиций, содержащих соединения, имеющих общую формулу (I), их аналоги, их производные, их таутомеры, их стереоизомеры, их полиморфные формы, их соли, сольваты или их смеси в комбинации с подходящими носителями, растворителями, разжижителями и другими средами, обычно используемыми при получении таких композиций.

Новые промежуточные соединения формул (VI), (VII), (X), (XVI), (XVIII) и способ их получения, и их применение для получения соединений формулы (I) также представлены.

Детальное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



где R^1 представляет собой галоген, ази́до, тиоспирт, изотиоцианат, OR^4 , NHR^4 или $N(R^4)_2$,

где R^4 представляет собой атом водорода или замещенные или незамещенные группы,

5 выбранные из ацила, тиа́цила, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, цикло (C_3-C_6) алкокситиокарбонила, (C_2-C_6) алкенилоксикарбонила, (C_2-C_6) алкенилкарбонила, арилоксикарбонила, (C_1-C_6) алкокситиокарбонила, (C_2-C_6) алкенилокситиокарбонила, 10 арилокситиокарбонила, $-C(=O)-C(=O)-(C_1-C_6)$ алкила, $-C(=O)-C(=O)$ -арила, $-C(=O)-C(=O)-(C_1-C_6)$ алкокси, $-C(=O)-C(=O)$ -арилокси, $-(C=S)-S-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C=S)-NH_2$, $-(C=S)-NH-$ 15 (C_1-C_6) алкила, $-C(=S)-N-((C_1-C_6)$ алкила) $_2$, $-C(=S)-NH-(C_2-C_6)$ алкенила, $(C=S)-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C=S)-(C=O)$ -арилокси, $-C(=S)-O-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкила, $C(=S)-C(=S)-(C_1-$ 20 $C_6)$ алкила, $-C(=S)-C(=S)$ -арила, тиоморфолинилтиокарбонила или пирролидинилтиокарбонила; R^2 и R^3 могут быть одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, атом галогена, (C_1-C_6) алкильную группу, 25 галоген (C_1-C_6) алкил, циано, нитро, SR^a , NR^a , OR^a , где R^a представляет собой замещенную или незамещенную (C_1-C_6) алкильную группу или галоген (C_1-C_6) алкил; Z представляет собой S, O, $=CH$ или NR^b , где R^b представляет собой водород или замещенный или 30 незамещенный (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_1-C_6) циклоалкил, (C_1-C_6) алкокси, арил, аралкил, арилокси, (C_1-C_6) алкилкарбонил, арилкарбонил, (C_1-C_6) алкоксикарбонил или арилоксикарбонил; Y^1 представляет собой $=O$ или $=S$ группу, и Y^2 и Y^3 независимо 35 представляют водород, галоген, циано, нитро, формил, гидроксид, амин, $=O$, $=S$ группу или замещенные или незамещенные группы, выбранные из (C_1-C_6) алкила, гидроксид (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкоксид (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, карбоксид (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкилсульфонила, (C_1-C_6) алкилкарбониламино (C_1-C_6) алкила, 40 арилкарбониламино (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкилкарбонилоксид (C_1-C_6) алкила, амин (C_1-C_6) алкила, моно (C_1-C_6) алкиламино, ди (C_1-C_6) алкиламино, ариламино, (C_1-C_6) алкокси, арила, арилокси, аралкила, гетероарила, гетероаралкила, гетероциклила или 50 гетероциклоалкила; Y^2 и Y^3 , когда присутствуют вместе на соседних атомах углерода,

могут также образовать замещенную или незамещенную 5- или 6-членную ароматическую или неароматическую циклическую структуру, необязательно содержащую один или два гетероатома; их производные, их аналоги, их таутомерные формы, их стереоизомеры, их полиморфные формы, их фармацевтически приемлемые соли или их фармацевтически приемлемые сольваты.

Подходящие группы, представленные R^4 , могут быть выбраны из атома водорода, (C_1-C_7) ацильной группы, такой как $-C(=O)H$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)(CH_2)_2CH_3$, $-C(=O)(CH_2)_3CH_3$, $-C(O)(CH_2)_4CH_3$, $-C(=O)(CH_2)_5CH_3$, $-C(=O)Ph$ и им подобных, ацильная группа может быть замещена; тιο (C_1-C_7) ацильной группы, такой как $-C(=S)H$, $-C(=S)CH_3$, $-C(=S)CH_2CH_3$, $-C(=S)Ph$ и им подобных, тиацильная группа может быть замещена; (C_1-C_6) алкоксикарбонильной группы, содержащей (C_1-C_6) алкильную группу, которая может быть линейной или разветвленной, такой как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил и им подобных, (C_1-C_6) алкоксикарбонильная группа может быть замещена; цикло (C_3-C_6) алкокситиокарбонильной группы, такой как циклопропокситиокарбонил, циклобутокситиокарбонил и им подобных, цикло (C_3-C_6) алкокситиокарбонил может быть замещен; (C_2-C_6) алкенилкарбонила, такого как этенилкарбонил, пропенилкарбонил, бутенилкарбонил и им подобных, (C_2-C_6) алкенилкарбонил может быть замещен; (C_2-C_6) алкенилоксикарбонильной группы, такой как этенилоксикарбонил, пропенилоксикарбонил, бутенилоксикарбонил и им подобных, (C_2-C_6) алкенилоксикарбонил может быть замещен; арилоксикарбонильной группы, такой как феноксикарбонил, бензилоксикарбонильная группа и им подобных, арилоксикарбонильная группа может быть замещена; (C_1-C_6) алкокситиокарбонильной группы, такой как $CH_3O-C(=S)-$, $C_2H_5O-C(=S)-$, $C_3H_7O-C(=S)-$ и им подобных, которая может быть замещена; (C_2-C_6) алкенилокситиокарбонильной группы, такой как этенилокситиокарбонил, пропенилокситиокарбонил, бутенилокситиокарбонил и им

подобных, (C_2-C_6) алкенилокситиокарбонильная группа может быть замещена; арилокситиокарбонильной группы, такой как фенилО- $C(=S)-$, бензилО- $C(=S)-$ и им

5 подобных, которая может быть замещена; $-C(=O)-C(=O)-(C_1-C_6)$ алкильной группы, такой как $-C(=O)-C(=O)$ метил, $-C(=O)-C(=O)$ этил, $-C(=O)-C(=O)$ пропил и им подобных, которая

10 может быть замещена; $-C(=O)-C(=O)$ -арильной группы, такой как $-C(=O)-C(=O)$ фенил, $-C(=O)-C(=O)$ нафтил и им подобных, которая может быть замещена; $-C(=O)-C(=O)-(C_1-C_6)$ алкокси группой, такой как $-C(=O)-C(=O)$ метокси, $-C(=O)-C(=O)$ этокси, $-C(=O)-$

15 $C(=O)$ пропилокси и им подобных, которая может быть замещена; $-C(=O)-C(=O)$ -арилоксигруппы, такой как $-C(=O)-C(=O)$ фенилокси, $-C(=O)-C(=O)$ бензилокси, которая может быть замещена; $-(C=S)-S-(C_1-C_6)$ алкила, такого как $-(C=S)-S$ -метил, $-(C=S)-S$ -этил,

20 $-(C=S)-S$ -пропил и им подобные, который может быть замещен; $-(C=S)-NH_2$; $-(C=S)-NH-$ (C_1-C_6) алкила, такого как $-(C=S)-NH$ -метил, $-(C=S)-NH$ -этил, $-(C=S)-NH$ -пропил и им

25 подобных, который может быть замещен; $-C(=S)-N-((C_1-C_6)алкила)_2$, такого как $-C(=S)-N$ -(метил) $_2$, $-C(=S)-N$ -(этил) $_2$, $-C(=S)-N$ -(пропил) $_2$ и им подобных, который может быть замещен; $-C(=S)-NH-(C_2-C_6)$ алкенила, такого как $-C(=S)-NH$ -этенил, $-C(=S)-NH$ -пропенил,

30 $-C(=S)-NH$ -бутенил и им подобных, который может быть замещен; $-(C=S)-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкокси, такого как $-(C=S)-(C=O)$ -метокси, $-(C=S)-(C=O)$ -этокси, $-(C=S)-(CO)$ -пропокси

35 и им подобных, который может быть замещен; $-(C=S)-(C=O)$ -арилокси, такого как $-(C=S)-(C=O)$ -фенилокси, $-(C=S)-(C=O)$ -нафтилокси и им подобных, который может быть замещен; $-C(=S)-O-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкила, такого как $-C(=S)-O-(C=O)$ -метил, $-C(=S)-O$

40 $-(C=O)$ -этил, $-C(=S)-O-(C=O)$ -пропил и им подобных, который может быть замещен; $-C(=S)-C(=S)-(C_1-C_6)$ алкильной группы, такой как $-C(=S)-C(=S)$ метил, $-C(=S)-C(=S)$ этил,

45 $-C(=S)-C(=S)$ пропил и им подобных, которая может быть замещена; $-C(=S)-C(=S)$ арильной группы, такой как $-C(=S)-C(=S)$ фенил, $-C(=S)-C(=S)$ нафтил и им подобных, которая может быть замещена; тиоморфолинилтиокарбонила или пирролидинилтиокарбонила.

50

Когда группы, представленные R^4 , являются замещенными, заместители могут быть выбраны из атома галогена, такого как хлор, фтор, бром и йод; гидрокси, amino, моно(C_1 - C_6)алкиламино, такого как метиламино, этиламино, пропиламино и им подобных, ди(C_1 - C_6)алкиламино, такого как диметиламино, диэтиламино, метилэтиламино, дипропиламино, этилпропиламино и им подобных, циано, нитро, алкокси, арила, гидроксарила, пиридила, гидроксильного алкила, алкоксарила или карбоксила и их производных.

Подходящие группы, представленные R^2 и R^3 , могут быть выбраны из водорода, атома галогена, такого как фтор, хлор или бром; (C_1 - C_6)алкильной группы, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил, н-гексил и им подобных; галоген(C_1 - C_6)алкильной группы, такой как галогенметил, галогенэтил, галогенпропил, тригалогенметил и им подобных, где галогеновая группа является выбранной из фтора, хлора, брома или йода; циано; нитро; SR^a , NR^a , OR^a , где R^a представляет собой замещенную или незамещенную (C_1 - C_6)алкильную группу, такую как метил, этил, пропил, изопропил и им подобные; галоген(C_1 - C_6)алкил, такой как галогенметил, галогенэтил, галогенпропил, галогенизопропил и им подобные, где галогеновая группа является выбранной из фтора, хлора, брома или йода.

Заместители R^a выбирают из гидрокси, галогена, нитро, amino, алкокси, карбоксила или циано.

Подходящие группы, представленные Z, могут быть выбраны из S, O, =CH или NR^b , где R^b представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C_1 - C_6)алкил, такой как метил, этил, пропил и им подобные, который может быть замещен; (C_2 - C_6)алкенил, такой как этенил, пропенил, бутенил и им подобные, который может быть замещен; (C_1 - C_6)циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил и им подобные, который может быть замещен; (C_1 - C_6)алкокси, такой как метокси, пропокси, изопропокси и им подобные, который может быть замещен; арильную группу, такую как фенил,

нафтил и им подобные, которая может быть замещена; аралкил, такой как бензил, фенэтил
и им подобные, который может быть замещен; арилокси группу, такую как фенилокси,
5 нафтилокси и им подобные, которая может быть замещена; (C₁-C₆)алкилкарбонил, такой
как метилкарбонил, этилкарбонил, пропилкарбонил и им подобные, который может быть
замещен; арилкарбонил, такой как фенилкарбонил, нафтилкарбонил и им подобные,
10 который может быть замещен; (C₁-C₆)алкоксикарбонил, такой как метоксикарбонил,
этоксикарбонил, пропоксикарбонил и им подобные, который может быть замещен; или
15 арилоксикарбонил, такой как фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил и им подобные,
который может быть замещен.

20 Заместители R^b выбирают из гидроксид, галоген, пирролидинилтиокарбонил,
нитро, амина, алкокси, карбоксила или циано.

Y¹ представляет собой =O или =S группу, Y² и Y³ выбирают из водорода, галогена,
25 такого как фтор, хлор, бром или йод; циано, нитро, формил, гидроксид, амина, =O, =S
группы, замещенного или незамещенного (C₁-C₆)алкила, такого как метил, этил, н-пропил,
изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил и им подобные; гидроксид(C₁-C₆)алкила, такого
30 как гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксипропил и им подобные, который может быть
замещен; (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкильной группы, такой как метоксиметил, метоксипропил,
35 этоксипропил, пропоксипропил, пропоксипропил и им подобные,
которая может быть замещена; (C₁-C₆)алкоксикарбонильной группы, такой как
метоксикарбонил, этоксикарбонил и им подобных, которая может быть замещена;
40 карбокси(C₁-C₆)алкила, такого как CH₃-COOH, CH₃-CH₂-COOH и им подобных, который
может быть замещен; (C₁-C₆)алкилсульфонильной группы, такой как метилсульфонил,
45 этилсульфонил и им подобных, которая может быть замещена; (C₁-
C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкильной группы такой как метилкарбониламинометил,
этилкарбониламинометил, метилкарбониламиноэтил, этилкарбониламиноэтил и им
50 подобных, которая может быть замещена; арилкарбониламино(C₁-C₆)алкила, такого как

фенилкарбониламинометил, фенилкарбониламиноэтил, нафтилкарбониламинометил, нафтилкарбониламиноэтил и им подобных, который может быть замещен; (C₁-C₆)алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкильной группы, такой как метилкарбонилоксиметил, 5 этилкарбонилоксиметил, метилкарбонилоксиэтил, пропилкарбонилоксиметил, пропилкарбонилоксиэтил, пропилкарбонилоксипропил и им подобных, который может 10 быть замещен; амино(C₁-C₆)алкила, такого как аминометил, аминоэтил, аминопропил и им подобных, который может быть замещен; моно(C₁-C₆)алкиламино, такого как 15 метиламино, этиламино, пропиламино и им подобных, который может быть замещен; ди(C₁-C₆)алкиламино, такого как диметиламино, диэтиламино, метилэтиламино, дипропиламино, этилпропиламино и им подобных, который может быть замещен; 20 ариламино, такой как фениламино, бензиламино и им подобных, который может быть замещен; (C₁-C₆)алкоксигруппы, такой как метокси, этокси, пропокси, изопропокси и им 25 подобных, которая может быть замещена; арильной группы, такой как фенил, нафтил и им подобных, которая может быть замещена; арилоксигруппы, такой как фенокси, нафтилокси и им подобных, арилоксигруппа может быть замещена; аралкила, такого как 30 бензил, фенэтил, C₆H₅CH₂CH₂CH₂, нафтилметил и им подобных, аралкильная группа может быть замещена; гетероарильных групп, таких как пиридил, тиенил, фурил, пирролил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, имидазолил, оксадиазолил, тетразолил, 35 бензопиранил, бензофуранил и им подобные, которые могут быть замещены; гетероаралкила, такого как имидазолметил, имидазолэтил, пиридилметил, фурил метил, 40 оксазолметил, имидазолил и им подобных, который может быть замещен; гетероциклической группы, такой как пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил и им подобных; гетероциклоалкильных групп, таких как пирролидинметил, 45 пиперидинметил, морфолинметил, пиперазинметил и им подобных, которые могут быть замещены. 50

Когда группы, представленные Y^2 и Y^3 , являются замещенными, заместители могут быть выбраны из гидроксигруппы, нитро, циано, амина, (трет-бутилдиметилсилилокси) TBSO, атома галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкила, арильной группы, такой как фенил, нафтил и им подобных, бензилокси, ацильной группы, такой как формил, ацетил и им подобных, карбоксильной или ацилокси групп, таких как формилокси, ацетилокси и им подобных.

Подходящие циклические структуры, образованные Y^2 и Y^3 , когда те присутствуют на соседних атомах углерода, к которым они присоединены, могут быть выбраны из замещенного или незамещенного бензола, пиридина, пирролидина, фурана, тиафена, морфолина, пиперазина, пиррола и им подобных.

Фармацевтически приемлемые соли, составляющие часть настоящего изобретения, включают соли, полученные из неорганических оснований, таких как Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn; соли органических оснований, таких как N,N'-диацетилэтилендиамин, бетаин, кофеин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гидрабамин, изопропиламин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин, диэтанолламин, меглумин, этилендиамин, N,N'-дифенилэтилендиамин, N,N'-дибензилэтилендиамин, N-бензилфенилэтиламин, холин, гидроксид холина, дициклогексиламин, метформин, бензиламин, фенилэтиламин, диалкиламин, триалкиламин, тиамин, аминопиримидин, аминопиридин, пурин, спермидин и им подобные; хиральные основания, подобные алкилфениламину, глицинолу, фенилглицинолу и им подобным, соли природных аминокислот, таких как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, норлейцин, тирозин, цистин, цистеин, метионин, пролин, гидроксипролин, гистидин, орнитин, лизин, аргинин, серин, треонин, фенилаланин; неприродные аминокислоты, такие как D-изомеры или замещенные аминокислоты; гуанидин, замещенный гуанидин, где заместители выбираются из нитро,

амино, алкила, такого как метил, этил, пропил и им подобных; алкенила, такого как
 этенил, пропенил, бутенил и им подобных; алкинила, такого как этинил, пропинил и им
 5 подобных; аммония или замещенных солей аммония и солей алюминия. Соли могут
 включать кислотно-аддитивные соли, если они являются подходящими, которыми
 являются сульфаты, нитраты, фосфаты, перхлораты, бораты, галоиды, ацетаты, тартраты,
 10 малеаты, цитраты, сукцинаты, пальмоаты, метансульфонаты, бензоаты, салицилаты,
 гидроксинафтоаты, бензолсульфонаты, аскорбаты, глицерофосфаты, кетоглютораты и им
 15 подобные. Фармацевтически приемлемые сольваты могут быть гидратами или содержать
 другие растворители кристаллизации, такие как спирты. Особенно полезные соединения в
 соответствии с настоящим изобретением включают:

20 (5R)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-оксазолан-2-он
 или его соли;

25 (5R)-3-[3-фтор-4-(2-тиоксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-оксазолан-2-
 он или его соли;

30 (5R)-3-[3-фтор-4-(2-тиоксо-1,3-тиазолан-3-ил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-оксазолан-
 2-он или его соли;

35 (5R)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-
 оксазолан-2-он или его соли;

3-{2-фтор-4-[(5R)-5-гидроксиметил-2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-2,3-дигидробензо
 40 [d][1,3]оксазол-2-он или его соли;

3-{2-фтор-4-[(5R)-5-гидроксиметил-2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-6-метил-2,3-
 дигидробензо[d][1,3]оксазол-2-он или его соли;

45 3-{2-фтор-4-[(5R)-5-гидроксиметил-2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-5-метил-2,3-
 дигидробензо[d][1,3]оксазол-2-он или его соли;

50 (5R)-5-гидроксиметил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-
 оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-3-[2-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-оксазолан-2-он
или его соли;

5 (5R)-3-[3,5-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-оксазолан-
2-он или его соли;

10 (5R)-5-гидроксиметил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его
соли;

15 3-{4-[(5R)-5-гидроксиметил-2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-2,3-дигидробензо[d][1,3]
оксазол-2-он или его соли;

(5R)-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-
оксазолан-2-он или его соли;

20 (5R)-3-{3-фтор-4-[3-(4-метоксибензил)-4-оксо-1-имидазолидинил]фенил}-5-
гидроксиметил-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

25 (5R)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-
оксазолан-2-он или его соли;

30 (5R)-5-гидроксиметил-3-[4-(3-метил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он
или его соли;

(5R)-5-гидроксиметил-3-[4-(3-бензил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-оксазолан-2-
он или его соли;

40 (5R)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-3-фенил-1-имидазолидинил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-
оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-3-{3-фтор-4-[3-(фторфенил)-2-оксо-1-имидазолидинил]фенил}-5-
гидроксиметил-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

45 (5R)-азидометил-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он
или его соли;

50 (5R)-азидометил-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-
оксазолан-2-он или его соли;

3-{4-[(5R)-5-азидометил-2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]-2-фторфенил}-6-метил-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-2-он или его соли;

5 3-{4-[(5R)-5-азидометил-2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]-2-фторфенил}-5-метил-2,3-дигидро бензо[d][1,3]оксазол-2-он или его соли;

10 (5R)-5-азидометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-5-азидометил-3-[2-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он
15 или его соли;

(5R)-азидометил-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он
20 он или его соли;

(5R)-5-азидометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его
25 соли;

3-{4-[(5R)-5-азидометил-2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-2,3-дигидробензо[d][1,3]
оксазол-2-он или его соли;

30 (5R)-5-азидометил-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-5-азидометил-3-[3-фтор-4-(3-фенил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-
35 оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-5-азидометил-3-{3-фтор-4-[3-(4-фторфенил)-2-оксо-1-имидазолидинил]фенил}-
40 1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-аминометил-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он
или его соли;

45 (5R)-аминометил-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

50 (5R)-5-аминометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-5-аминометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

5 (5R)-5-аминометил-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

10 (5R)-5-аминометил-3-[3-фтор-4-(3-бензил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

N- {(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1, 3-оксазолан -3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} метанамид или его соли;

N-{(5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} метанамид или его соли;

N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} ацетамид или его соли;

25 N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1, 3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} пропанамид или его соли;

30 N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1, 3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1, 3-оксазолан-5-илметил} бутанамид или его соли;

35 N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} пентанамид или его соли;

40 N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} гептанамид или его соли;

N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} акриламид или его соли;

45 N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}-2,2,2-трифторацетамид или его соли;

50 этил(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметилкарбамоилметаноат или его соли;

N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-тиоксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} ацетамид или его соли;

5 N1-{(5S)-2-оксо-3-[4-(2-тиоксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-5-илметил} ацетамид или его соли;

10 N1-{(5S)-2-оксо-3-[3-фтор-4-(2-тиоксо-1,3-тиазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-5-илметил} ацетамид или его соли;

15 N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} ацетамид или его соли;

20 N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} ацетамид или его соли;

N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(6-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} ацетамид или его соли;

25 N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(5-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} ацетамид или его соли;

30 N1-{(5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-5-илметил} ацетамид или его соли;

35 N1-{(5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-5-илметил} пропанамид или его соли;

40 N1-{(5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-5-илметил} гептанамид или его соли;

45 N1-{(5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-5-илметил} акриламид или его соли;

N1-{(5S)-3-[2-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} ацетамид или его соли;

50 N1-{(5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} ацетамид или его соли;

N1-{(5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}пропанамид или его соли;

5 N1-{(5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-5-илметил}ацетамид или его соли;

10 N1-{(5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-5-илметил}ацетамид или его соли;

15 N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}ацетамид или его соли;

N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(3-бензил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}ацетамид или его соли;

20 N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}ацетамид или его соли;

25 N1-{(5S)-3-[4-(3-метил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}ацетамид или его соли;

30 N1-{(5S)-3-[4-(3-бензил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}ацетамид или его соли;

35 N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(3-фенил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}ацетамид или его соли;

N1-((5S)-3-{3-фтор-4-[3-(4-фторфенил)-2-оксо-1-имидазолидинил]фенил}-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

40 (5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

45 (5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-(3,3,3-трифтор-1-тиоксопропиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

50 (5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

3-{2-фтор-4-[(5S)-2-оксо-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-2-он или его соли;

5 (5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

10 (5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-(1-тиоксопропиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

25 (5S)-3-[3-фтор-4-(3-фенил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

30 N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}метилкарбамат или его соли;

35 N1-{(5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-5-илметил}метилкарбамат или его соли;

N1-{(5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}метилкарбамат или его соли;

45 N1-{(5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}метилкарбамат или его соли;

N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}метилкарбамат или его соли;

50 (5S)-5-метилтиокси (тиоксо)метиламинометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

N1-((5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}метилдитиокарбамат или его соли;

5 N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}метилтиокарбамат или его соли;

10 N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}этилтиокарбамат или его соли;

15 N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}трифторацетокситиокарбамат или его соли;

(5S)-5-циклогексилокси (тиоксо)метиламинометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

20 N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(2-тиоксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}метилтиокарбамат или его соли;

25 N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}этилтиокарбамат или его соли;

30 N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}-1-пропилтиокарбамат или его соли;

35 N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}метилтиокарбамат или его соли;

40 N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}-2-пропилтиокарбамат или его соли;

45 N1-((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-5-илметил}метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-5-илметил}этилтиокарбамат или его соли;

50 N1-((5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}метилтиокарбамат или его соли;

N1-{(5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}

метилтиокарбамат или его соли;

5 N1-{(5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-

илметил}этилтиокарбамат или его соли;

10 N1-{(5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}-1-

пропилтиокарбамат или его соли;

(5S)-5-[2,2,2-трифторэтилокси(тиоксо)метиламинометил]-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-

15 3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-5-[2-гидроксиэтилокси(тиоксо)метиламинометил]-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)

20 фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-5-[2-метоксиэтилокси(тиоксо)метиламинометил]-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-

ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

25 N1-{(5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}

аллилтиокарбамат или его соли;

30 N1-{(5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}-2-

пропилтиокарбамат или его соли;

N1-{(5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-3-ил)фенил]-1,3-

35 оксазолан-5-илметил}метилтиокарбамат или его соли;

N1-{(5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-3-ил)фенил]-1,3-

40 оксазолан-5-илметил}этилтиокарбамат или его соли;

N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-

45 5-илметил}метилтиокарбамат или его соли;

N1-{(5S)-3-[4-(3-метил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-

илметил}метилтиокарбамат или его соли;

50 N1-{(5S)-3-[4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-

илметил}метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-[4-(3-бензил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-[4-(3-бензил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)этилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-фенил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-фенил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)этилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-{3-фтор-4-[3-(4-фторфенил)-2-оксо-1-имидазолидинил]фенил}-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-{3-фтор-4-[3-(4-фторфенил)-2-оксо-1-имидазолидинил]фенил}-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)этилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-{3-фтор-4-[3-(4-фторфенил)-2-оксо-1-имидазолидинил]фенил}-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)-2-пропилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-{3-фтор-4-[3-метоксиметил-4-оксо-1-имидазолидинил]фенил}-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-{3-фтор-4-[3-бензил-4-оксо-1-имидазолидинил]фенил}-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-{3-фтор-4-[3-бензил-4-оксо-1-имидазолидинил]фенил}-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)этилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-{4-[2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)-(N,N-диметиламино)этилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-{3-фтор-4-[3-(4-метоксибензил)-4-оксо-1-имидазолидинил]фенил}-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-{3-фтор-4-[3-бензил-4-оксо-1-имидазолидинил]фенил}-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)изопропилтиокарбамат или его соли;

5 N1-((5S)-3-{3-фтор-4-[3-гидроксиметил-4-оксо-1-имидазолидинил]фенил}-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

10 N1-((5S)-3-{3-фтор-4-[4-оксо-1-имидазолидинил]фенил}-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

15 N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} метилтиокарбамат или его соли;

(5S)-5-[(2S)-2-гидроксиметилазолан-1-ил(тиоксо)метиламинометил]-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

20 (5S)-5-диэтиламино(тиоксо)метиламинометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

25 (5S)-5-аллиламино(тиоксо)метиламинометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

30 (5S)-5-бензиламино(тиоксо)метиламинометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

35 (5S)-5-[4-метоксибензиламино(тиоксо)метиламинометил]-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-[2-пиридилметиламино(тиоксо)метиламинометил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

40 (5S)-5-метиламино(тиоксо)метиламинометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

45 (5S)-5-[2-гидроксиэтиламино(тиоксо)метиламинометил]-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

50 (5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-[1,4-тиазинан-4-ил(тиоксо)метиламинометил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-[2-пиридиламино(тиоксо)метиламино
метил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-5-амино(тиоксо)метиламинометил-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-
ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-метиламино(тиоксо)
метиламинометил-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

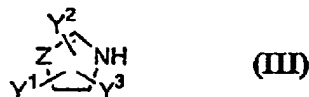
(5S)-5-амино(тиоксо)метиламинометил-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-
ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-метиламино(тиоксо)метил
аминометил-1,3-оксазолан-2-он или его соли и

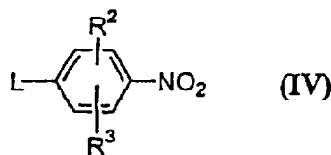
N1-((5S)-3-{4-[2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)-(N,N-
диметиламино)этилтиокарбамат гидрохлорид.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения
формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой атом
водорода, и все другие символы определены ранее, включающий:

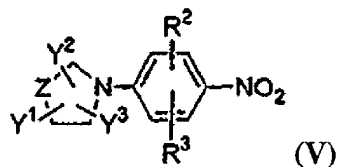
(i) взаимодействие соединения формулы (III)



где все символы определены ранее, с соединением формулы (IV)

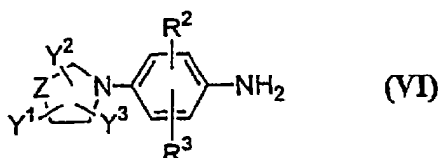


где L представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, алкокси,
сульфонильные группы и им подобные; R^2 и R^3 имеют значения, определенные ранее для
получения соединения формулы (V)



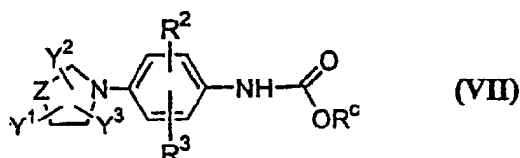
где Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее,

(ii) восстановление соединения формулы (V) с образованием соединения формулы (VI)



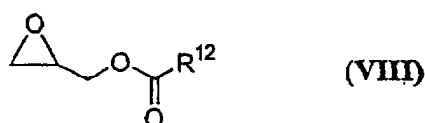
где Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее,

(iii) взаимодействие соединения формулы (VI) с алкилхлорформиатом, чтобы получить соединение формулы (VII)

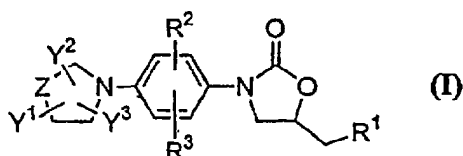


где R^c представляет собой (C_1-C_8) алкильную группу, такую как метильную, этильную, пропильную, бензильную, аллильную группы и им подобные; Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее,

(iv) взаимодействие соединения формулы (VII) с соединением формулы (VIII)

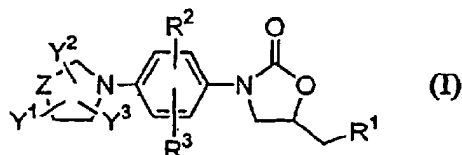


где R^{12} представляет собой (C_1-C_3) алкильную группу, такую как метил, этил или пропил, в присутствии основания для получения соединения формулы (I)



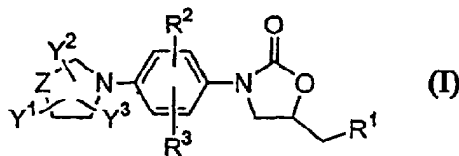
где R^1 представляет собой гидроксигруппу; Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее,

(v) взаимодействие соединения формулы (I) с алкилсульфонилхлоридом или арилсульфонилхлоридом для получения соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой алкилсульфонил или арилсульфонил, который, в свою очередь, реагирует с NaN_3 для получения соединения формулы (I)



где R^1 представляет собой азидогруппу; Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее и

(vi) восстановление соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой азидогруппу для получения соединения формулы (I)



где R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой атом водорода; Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее.

Взаимодействие соединения формулы (III) с соединением формулы (IV) с образованием соединения формулы (V) может быть проведено при использовании основания, такого как KOH, NaOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaNH, KN, триэтиламин, диизопропилэтиламин и им подобных. Реакция может быть проведена при использовании растворителя, такого как ДМСО, ДМФА, ТГФ, ацетонитрил, хлороформ и им подобных или их смесей. Реакция может быть осуществлена в инертной атмосфере, которую поддерживают за счет использования инертных газов, таких как N_2 или Ar. Реакция может быть осуществлена в интервале температур $20^\circ C \div 100^\circ C$, предпочтительно в

интервале температур от комнатной до 80°C. Время реакции может колебаться в пределах от 1 до 15 часов, предпочтительно в интервале от 6 до 12 часов.

5 Восстановление соединения формулы (V) с образованием соединения формулы (VI) может быть осуществлено в присутствии газообразного водорода и катализатора, такого как Ru, Pd, Rh, Pt, Ni на твердых подложках, таких как активированный уголь, оксид алюминия, асбест и им подобных. Восстановление может быть проведено в присутствии растворителя, такого как диоксан, уксусная кислота, этилацетат, ТГФ, спирта, такого как метанол, этанол и им подобных или их смесей. Давление между атмосферным и давлением до 60 пси может быть использовано. Реакция может быть проведена в интервале температур 25°C ÷ 60°C, предпочтительно при комнатной температуре. Время реакции колеблется в пределах от 2 до 48 часов. Восстановление может также быть осуществлено с помощью металла в минеральных кислотах, таких как Sn/HCl, Fe/HCl, Zn/HCl, Zn/CH₃CO₂H и им подобных.

 Превращение соединения формулы (VI) в соединение формулы (VII) может быть совершено с помощью алкилхлорформиатов, таких как метилхлорформиат, этилхлорформиат, пропилахлорформиат, бензилхлорформиат и им подобных. Растворитель для реакции может быть выбран из воды, ацетона, тетрагидрофурана, ацетонитрила, дихлорметана (DCM) и им подобных или их смесей. Реакция может быть проведена в присутствии основания, такого как K₂CO₃, Na₂CO₃, NaN, KOH, триэтиламин и им подобных. Температура реакции может находиться в интервале от 0 ÷ 60°C, предпочтительно в интервале от 0°C до комнатной температуры. Время реакции может находиться в пределах 1-12 часов, предпочтительно в пределах 1-4 часов.

45 Взаимодействие соединения формулы (VII) с соединением формулы (VIII) с образованием соединения формулы (I), в которой R¹ представляет собой гидроксильную группу, определенную выше, может быть проведено в присутствии основания, такого как гидриды щелочных металлов, подобные NaN или KN, или литийорганических, подобных

CH_3Li , BuLi , LDA и им подобные, или металлалкоголятов, таких как NaOMe , NaOEt , трет-
 BuOK . Реакция может быть проведена в присутствии растворителей, таких как ТГФ,
5 диоксан, ДМФА, ДМСО, DME и им подобных или их смесей. Гексаметилфосфамид
(HMPA) может быть использован в качестве соразтворителя. Температура реакции может
10 колебаться в пределах $-78^\circ\text{C} \div 150^\circ\text{C}$, предпочтительно в интервале температур $-78^\circ\text{C} \div$
 30°C . Продолжительность реакции может колебаться в пределах от 3 до 12 часов.

Соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой OH , превращают в
15 соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой алкилсульфонил или
арилсульфонил, путем обработки алкилсульфонилхлоридом или арилсульфонилхлоридом,
такими как метансульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид и им подобными. Реакция
20 может быть проведена в присутствии хлороформа, дихлорметана, ТГФ, диоксана и им
подобных или их смесей. Основание, использованное в реакции, может быть выбрано из
25 Et_3N , диизопропилэтиламина, Na_2CO_3 , K_2CO_3 и им подобных. Температура реакции может
находиться в пределах от 0 до 50°C , предпочтительно в пределах от 0 до комнатной
температуры. Время реакции должно быть сохранено в пределах от 1-12 часов,
30 предпочтительно в пределах от 1-4 часов. Соединение формулы (I), в которой R^1
представляет собой алкилсульфонил или арилсульфонил, превращают в соединение
35 формулы (I), в которой R^1 представляет собой азидогруппу, путем обработки NaN_3 .
Растворитель, использованный в реакции, может быть выбран из диметилформамида
(ДМФА), диметилсульфоксида (ДМСО), метилцианида и им подобных. Температура
40 реакции может находиться в пределах от комнатной температуры до 120°C ,
предпочтительно в интервале от комнатной температуры до 80°C . Время реакции может
45 находиться в пределах от 1-12 часов, предпочтительно 1-4 часов.

Восстановление соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой
азидогруппу с образованием соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой
50 NHR^4 , где R^4 представляет собой атом водорода, может быть осуществлено в присутствии

газообразного водорода и катализатора, такого как Ru, Pd, Rh, Pt, Ni, на твердых подложках, таких как активированный уголь, оксид алюминия, асбест и им подобных.

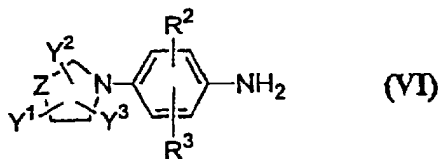
Восстановление может быть проведено в присутствии растворителя, такого как диоксан, уксусная кислота, этилацетат, ТГФ, спирт, такой как метанол, этанол и им подобные или их смесей. Может быть использовано давление от атмосферного давления до 60 пси.

Реакция может быть проведена в интервале температур $25^{\circ}\text{C} \div 60^{\circ}\text{C}$, предпочтительно при комнатной температуре. Время реакции колеблется в пределах от 2 до 48 часов.

Восстановление может также быть проведено при использовании PPh_3 в воде.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает осуществление другого способа получения соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой гидроксильную группу, и все символы являются теми, как определены ранее, который включает:

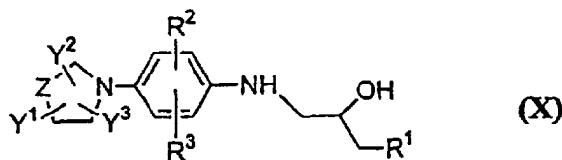
(i) взаимодействие соединения формулы (VI)



где все символы являются теми, как определены ранее, с соединением формулы (IX)



где R^1 представляет собой гидроксильную группу для получения соединения формулы (X)



где R^1 представляет собой гидроксильную группу; Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее, и

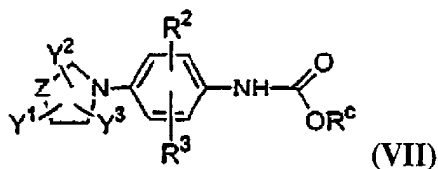
(ii) карбонилирование соединения формулы (X) пригодным агентом карбонилирования, чтобы получить соединение формулы (I), в которой R¹ представляет собой гидроксильную группу, и все другие символы являются теми, как определено выше.

Взаимодействие соединения формулы (VI), определенного выше, с соединением формулы (IX), определенным выше, для получения соединения формулы (X) может быть проведено в присутствии или в отсутствии основания, такого как K₂CO₃, NaN, трет-BuOK и им подобных или их смесей. Реакция может быть проведена в присутствии растворителя, такого как ДМФА, толуол, ТГФ, CH₃CN и им подобных или их смесей. Реакция может также быть проведена в присутствии кислот Льюиса, таких как BF₃·OEt₂, ZnCl₂, Ti(OiPr)₄, лантаноидных комплексов металлов и им подобных, в присутствии ДСЕ, ДМФА, ТГФ и им подобных или их смесей. Температура реакции может находиться в интервале 0 ÷ 120°C, предпочтительно в интервале температур 0 ÷ 100°C. Время реакции может колебаться в пределах от 3 до 24 часов, предпочтительно в интервале от 4 до 12 часов.

Превращение соединения формулы (X) в соединение формулы (I) может быть осуществлено при использовании агента карбонилирования, такого как диалкилкарбонат, дигалоген-карбонил, 1,1'-карбонилдиимидазол и им подобных в присутствии или в отсутствии основания. Основание может быть выбрано из триэтиламина, трибутиламина, диизопропилэтиламина, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена (DBU), 1,1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), алкоксидов, подобных NaOMe, NaOEt и им подобных или неорганических оснований, таких как NaOH, KOH и им подобных. Реакция может быть проведена в присутствии растворителя, такого как дихлорметан, ТГФ, ДМФА, этилацетат и им подобных или их смесей. Температура реакции может находиться в интервале -20°C ÷ 135°C, предпочтительно в интервале температур 15°C ÷ 80°C. Время реакции может колебаться в пределах от 2 до 72 часов, предпочтительно в интервале от 2 до 50 часов.

В еще одном воплощении настоящее изобретение обеспечивает осуществление
 другого способа получения соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой
 5 азидо, и все другие символы определены ранее, который включает:

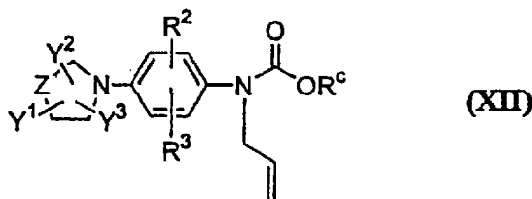
(i) взаимодействие соединения формулы (VII)



15 где R^c представляет собой (C_1-C_8) алкильную группу, такую как метильную, этильную, пропильную, бензильную, аллильную группы и им подобные; и все другие символы определены ранее, с соединением формулы (XI)

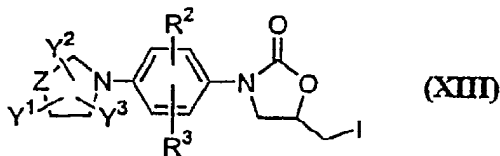


25 где L представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, алкокси, сульфонильные группы и им подобные, для получения соединения формулы (XII)



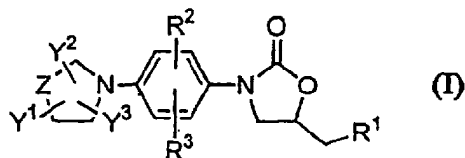
35 где R^c , Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее,

(ii) превращение соединения формулы (XII), определенного выше, в соединение
 40 формулы (XIII)



где Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее, и

50 (iii) превращение соединения формулы (XIII), определенного выше, в соединение формулы (I) при взаимодействии с органическим или неорганическим азидом,



где R^1 представляет собой азидогруппу; Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее.

Взаимодействие соединения формулы (VII) с соединением формулы (XI) может быть проведено в присутствии основания, такого как NaH, KN, K_2CO_3 , трет-BuOK, LDA, NaOMe в присутствии или без катализатора фазового переноса, такого как галоген-тетрабутиламмония и ему подобного. Реакция может быть проведена в присутствии подходящего растворителя, такого как ТГФ, ДМФА, ДМСО, бензол и им подобных или их смесей. Реакция может быть проведена в интервале температур $-78^\circ C + 120^\circ C$, предпочтительно в интервале $-78^\circ C + 60^\circ C$. Время реакции может колебаться в пределах от 2 до 20 часов, предпочтительно в интервале от 4 до 10 часов.

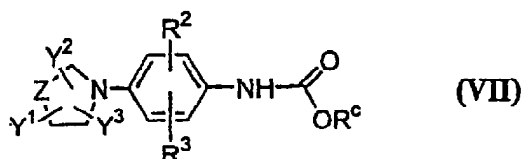
Превращение соединения формулы (XII) в соединение формулы (XIII), определенного выше, может быть осуществлено в присутствии реагентов, таких как I_2 , KI или NaI. Реакция может быть проведена в присутствии растворителя, такого как $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , ТГФ, ДМФА, ДМСО, ацетонитрил и им подобных или их смесей. Температура реакции может находиться в интервале 0 до $100^\circ C$, предпочтительно при температуре окружающей среды. Время реакции может колебаться в пределах от 2 до 24 часов, предпочтительно в интервале от 2 до 12 часов.

Превращение соединения формулы (XIII) в соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой азидогруппу, может быть осуществлено в присутствии одного или больше эквивалентов азиды металла, такого как LiN_3 , NaN_3 или триалкилсилилазид. Реакция может быть проведена в присутствии растворителя, такого как ТГФ, ацетон, ДМФА, ДМСО и им подобных или их смесей. Реакция может быть проведена в инертной атмосфере, которую поддерживают за счет использования N_2 или Ar. Реакция может быть

проведена в интервале температур от температуры окружающей среды до температуры кипения с обратным холодильником растворителя, предпочтительно в интервале температур 50°C ÷ 80°C. Время реакции может колебаться в пределах от 0,5 до 18 часов, предпочтительно в интервале от 1 до 4 часов.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает осуществление способа получения соединения формулы (I), в которой R¹ представляет собой гидроксильную группу, и все другие символы определены ранее, который включает:

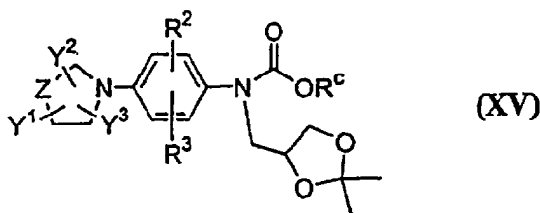
(i) взаимодействие соединения формулы (VII)



где все символы являются теми, как определены ранее, с соединением формулы (XIV)



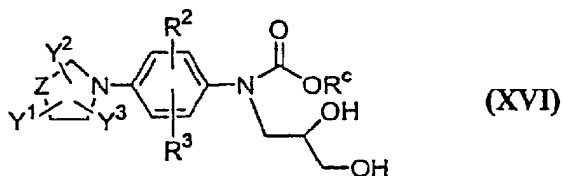
где L представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, алкокси, сульфонильные группы и им подобные, для получения соединения формулы (XV)



где R^c, Y¹, Y², Y³, R², R³ и Z имеют значения, определенные ранее,

(ii) гидролиз ацетонидного соединения с получением соединения формулы (XV),

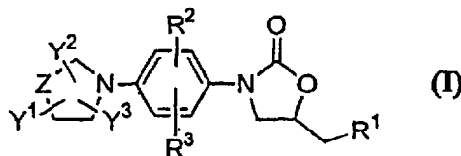
используя обычные способы для получения соединения формулы (XVI)



где R^c , Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее, и

(iii) циклизацию соединения формулы (XVI) в присутствии или отсутствии основания в

соединение формулы (I)



где R^1 представляет собой гидроксигруппу, и все другие символы определены ранее.

Взаимодействие соединения формулы (VII) с соединением формулы (XIV) с образованием соединения формулы (XV) может быть проведено в присутствии основания.

Применяемое основание может быть выбрано из K_2CO_3 , NaH, трет-BuOK, LDA и им подобных. Реакция может быть проведена в присутствии растворителя, такого как ДМФА, ТГФ, ДМСО, EtOH и им подобных. Реакция может быть проведена в интервале температур $-78^\circ C + 120^\circ C$, предпочтительно в интервале температур $-78^\circ C + 100^\circ C$. Время реакции может колебаться в пределах от 2 до 24 часов, предпочтительно в интервале от 2 до 20 часов.

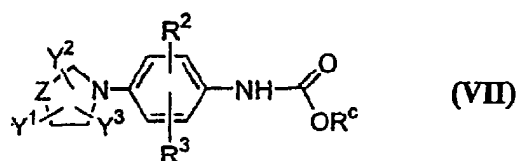
Гидролиз соединения формулы (XV) с образованием соединения формулы (XVI) может быть осуществлен, используя разбавленную неорганическую кислоту, такую как HCl, H₂SO₄ и им подобных, органические кислоты, такие как водные растворы уксусной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты и им подобных. Реакция может быть проведена в присутствии подходящих растворителей, таких как вода, метанол, ТГФ, диоксан и им подобных или их смесей. Реакция может быть проведена в интервале температур 30°C ÷ 100°C, предпочтительно в интервале температур 30°C ÷ 60°C. Время реакции может колебаться в пределах от 10 минут до 5 часов, предпочтительно в интервале от 30 минут до 2,5 часов.

Превращение соединения формулы (XVI) в соединение формулы (I), в которой R¹ представляет собой гидроксильную группу, может быть осуществлено при использовании

основания, такого как NaOMe, K₂CO₃, NaN и им подобных, в присутствии растворителя, такого как MeOH, ДМФА, ТГФ и им подобных. Продолжительность и температуру реакции сохраняют в пределах от 2 до 4 часов и от комнатной температуры до 150°C соответственно.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает осуществление способа получения соединения формулы (I), где R¹ представляет собой азидогруппу, и все другие символы определены ранее, который включает:

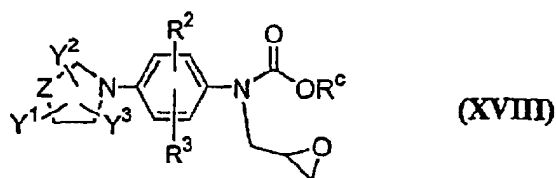
(i) взаимодействие соединения формулы (VII)



где все символы являются теми, как определены ранее, с соединением формулы (XVII)

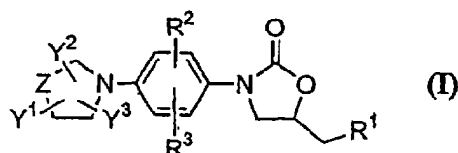


где L представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, алкокси, сульфонильные группы и им подобные, для получения соединения формулы (XVIII)



где R^c, Y¹, Y², Y³, R², R³ и Z имеют значения, определенные ранее, и

(ii) превращение соединения формулы (XVIII), определенного выше, в соединение формулы (I) реакцией с органическим или неорганическим азидом,



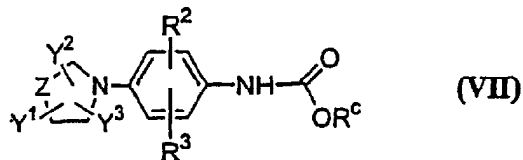
где R^1 представляет собой азидогруппу; Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее,

5 Взаимодействие соединения формулы (VII), определенного выше, с соединением формулы (XVII), определенного выше, может быть проведено в присутствии основания, такого как $NaNH$, $NaOMe$, K_2CO_3 , $n-BuLi$, LDA и им подобных. Реакция может быть
10 проведена в присутствии растворителя, такого как ДМФА, ТГФ, ДМСО, бензол и им подобных или их смесей. Реакция может быть проведена в интервале температур $-78^\circ C \div 70^\circ C$, предпочтительно в интервале температур $-78^\circ C \div 50^\circ C$. Время реакции может колебаться в пределах от 1 до 15 часов, предпочтительно в интервале от 1 до 10 часов.

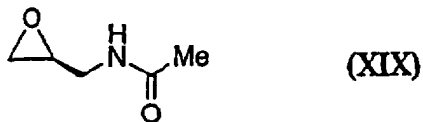
20 Превращение соединения формулы (XVIII) в соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой азидогруппу, может быть осуществлено в присутствии одного или большего числа эквивалентов азиды металла, такого как LiN_3 , NaN_3 или
25 триалкилсилилазида. Реакция может быть проведена в присутствии растворителя, такого как ТГФ, ацетон, ДМФА, ДМСО и им подобных или их смесей. Реакция может быть проведена в инертной атмосфере, которая может поддерживаться при использовании N_2
30 или Ar . Реакция может быть проведена в интервале температур - от температуры окружающей среды до температуры кипения с обратным холодильником растворителя, предпочтительно в интервале температур $50^\circ C \div 80^\circ C$. Время реакции может колебаться в
35 пределах от 0,5 до 18 часов, предпочтительно в интервале от 1 до 4 часов.

40 Кроме того, в еще одном воплощении настоящее изобретение обеспечивает осуществление другого способа получения соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой ацетильную группу, и все другие
45 символы являются теми, как определены ранее, который включает:

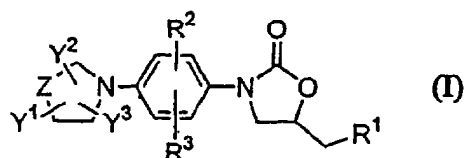
(i) взаимодействие соединения формулы (VII)



где все символы являются теми, как определены ранее, с соединением формулы (XIX)



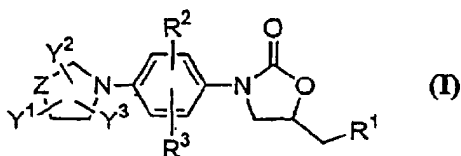
для получения соединения формулы (I)



где R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой ацетильную группу; и Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее.

Соединение формулы (VII), определенное выше, может быть превращено в соединение формулы (I), определенное выше, с помощью реакции с соединением формулы (XIX) в присутствии основания, такого как NaH, LDA, BuLi и им подобных. Реакция может быть проведена в интервале температур $-78^\circ\text{C} \div 100^\circ\text{C}$, предпочтительно в интервале от -78°C до 80°C . Время реакции может колебаться в пределах от 3 до 10 часов.

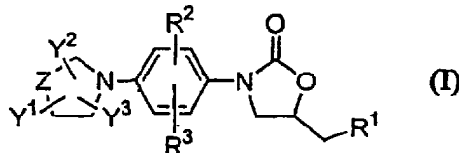
В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает осуществление способа получения соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой формильную группу, из соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой атом водорода,



где все другие символы определены ранее.

Взаимодействие соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой атом водорода, для получения соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой формильную группу, может быть проведено в присутствии алкилформиатов, таких как метилформиат, этилформиат и им подобных. Продолжительность реакции может колебаться в пределах от 4 до 48 часов, предпочтительно в интервале от 12 до 24 часов. Реакция может быть проведена в интервале температур $60^\circ\text{C} \div 120^\circ\text{C}$, предпочтительно при температуре кипения с обратным холодильником.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает осуществление способа получения соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=O)-R^{4a}$, где R^{4a} представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_6) алкенил, галоген (C_3-C_6) алкил, арилокси, (C_2-C_6) алкенилокси, арилоксикарбонил или (C_1-C_6) алкоксикарбонил, из соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой атом водорода,

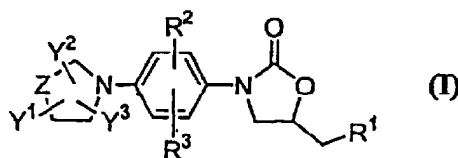


где все другие символы являются теми, как определены ранее.

Соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=O)-R^{4a}$, где R^{4a} представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_6) алкенил, галоген (C_1-C_6) алкил, арилокси, (C_2-C_6) алкенилокси, арилоксикарбонил или (C_1-C_6) алкоксикарбонил, может быть получено из соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой атом водорода, путем обработки подходящим галоидом, таким как ацетилхлорид, подобным ацетилхлориду, пропионилхлориду и им подобным; алкилхлорформиатом, подобным метилхлорформиату, этилхлорформиату и им подобным; аралкилхлорформиатом,

подобным бензилхлорформиату и им подобным. Реакция может быть проведена в присутствии растворителя, такого как CH_2Cl_2 , CHCl_3 , толуол, ТГФ и им подобных или их смесей. Реакция может быть проведена в присутствии основания, подобного Et_3N , диизопропилэтиламину, K_2CO_3 , NaN , KOt-Bu и им подобным. Реакция может быть проведена в интервале температур $-20^\circ\text{C} + 60^\circ\text{C}$, предпочтительно в интервале температур от 0°C до комнатной температуры. Время реакции может колебаться в пределах от 1 до 12 часов, предпочтительно в интервале от 1 до 4 часов.

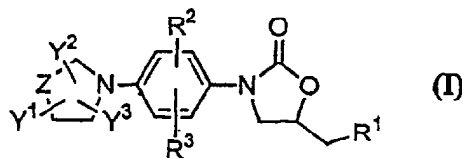
Альтернативно соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой ацетильную группу, может быть получено при взаимодействии соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой азидогруппу, при обработке тиоуксусной кислотой.



Соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой азидогруппу, может быть превращено в соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой ацетильную группу, используя тиоуксусную кислоту, как с использованием, так и без использования растворителя, такого как ТГФ, ДМФА, толуол и им подобных. Реакция может быть проведена в интервале температур $25^{\circ}C \div 40^{\circ}C$, предпочтительно при комнатной температуре. Время реакции может колебаться в пределах от 3 до 24 часов, предпочтительно в интервале от 4 до 12 часов.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает осуществление способа получения соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=S)-R^{4b}$, где R^{4b} представляет собой (C_1-C_6) алкил, галоген (C_1-C_6) алкил, $-C(=O)-(C_1-C_6)$ алкокси, $-C(=O)$ -арилокси, $-C(=S)-(C_1-C_6)$ алкил или $-C(=S)$ -арил.

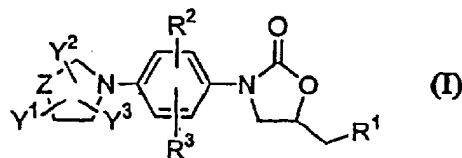
из соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=O)-R^{4b}$, где R^{4b} представляет собой (C_1-C_6) алкил, галоген (C_1-C_6) алкил, $C(=O)-(C_1-C_6)$ алкокси, $-C(=O)$ -арилокси, $-C(=S)-(C_1-C_6)$ алкил или $-C(=S)$ -арил



где все символы являются теми, как определены ранее.

Превращение соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=O)-R^{4b}$, где R^{4b} представляет собой (C_1-C_6) алкил, галоген (C_1-C_6) алкил, $-C(=O)-(C_1-C_6)$ алкокси, $-C(=O)$ -арилокси, $-C(=S)-(C_1-C_6)$ алкил или $-C(=S)$ -арил; в соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=S)-R^{4b}$, где R^{4b} представляет собой (C_1-C_6) алкил, галоген (C_1-C_6) алкил, $-C(=O)-(C_1-C_6)$ алкокси, $-C(=O)$ -арилокси, $-C(=S)-(C_1-C_6)$ алкил или $-C(=S)$ -арил, может быть проведено при использовании раствора амида и реагента Лавессона (Lawesson's) (2,4-бис(метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид) в сухом диоксане, толуоле, ТГФ, ДМФА и им подобным. Реакция может быть проведена в интервале температур от комнатной температуры до 130°C , предпочтительно в интервале температур $55^\circ\text{C} \div 90^\circ\text{C}$.
Время реакции может колебаться в пределах от 3 до 24 часов, предпочтительно в интервале от 3 до 10 часов.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает осуществление способа получения соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=S)-SR^{4c}$, где R^{4c} представляет собой (C_1-C_6) алкильную группу;
из соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой атом водорода,

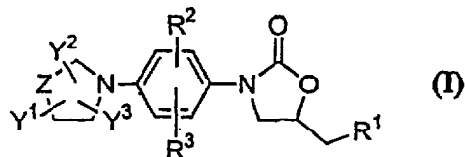


где все другие символы определены ранее.

Соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=S)-SR^{4c}$, где R^{4c} представляет собой (C_1-C_6) алкильную группу, может быть получено из соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой атом водорода, используя CS_2 в присутствии основания, такого как Et_3N , диизопропилэтиламин, K_2CO_3 , NaN , $KOt-Bu$ и им подобных, затем с последующей обработкой подходящим алкилгалогенидом, таким как метилйодид, этилбромид, пропилбромид и им подобных. Реакция может быть проведена в присутствии растворителя, такого как вода, этанол, метанол, изопропанол, CH_3CN и им подобных или их смесей. Реакция может быть проведена в интервале температур от комнатной температуры до $60^\circ C$, предпочтительно при комнатной температуре. Время реакции может колебаться в пределах от 6 до 24 часов.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает осуществление способа получения соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=S)-OR^{4d}$, R^{4d} представляет собой (C_1-C_6) алкил, цикло (C_3-C_6) алкил, $-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкильную группу, замещенную фтором; арил, галоген (C_1-C_6) алкил, гидроксиг (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил или (C_2-C_6) алкенил, который включает:

(i) превращение соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой атом водорода, в соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой изотиоцианатную группу,



(I)

где все другие символы определены ранее,

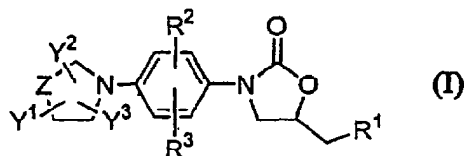
(ii) превращение соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой изотиоцианатную группу, в соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=S)-OR^{4d}$, где R^{4d} представляет собой (C_1-C_6) алкил, цикло (C_3-C_6) алкил, $-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкильную группу, замещенную фтором; арил, галоген (C_1-C_6) алкил, гидроксиг (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкоксиг (C_1-C_6) алкил или (C_2-C_6) алкенильную группу, и все другие символы определены ранее.

Соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой изотиоцианатную группу, может быть получено из соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой атом водорода, используя тиофосген в присутствии основания, такого как Et_3N , K_2CO_3 , $NaOH$ и им подобных. Реакция может быть проведена в присутствии растворителя, такого как этанол, метанол, изопропанол, CH_2Cl_2 , CH_3CN и им подобных. Реакция может быть проведена в интервале температур $0^\circ C \div 60^\circ C$, предпочтительно при $0^\circ C$. Реакция может быть проведена в инертной атмосфере, используя аргон или любой другой инертный газ. Время реакции может колебаться в пределах от 3 до 24 часов.

Соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=S)-OR^{4d}$, где R^{4d} представляет собой (C_1-C_6) алкил, цикло (C_3-C_6) алкил, $-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкильную группу, замещенную фтором; арил, галоген (C_1-C_6) алкил, гидроксиг (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкоксиг (C_1-C_6) алкил или (C_2-C_6) алкенил, получают из соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой изотиоцианатную группу, используя соответствующий спирт, такой как метанол, этанол, пропанол, циклогексанол и им подобных, в присутствии основания, такого как $NaNH$, KH и им

подобных Реакция может быть проведена в присутствии растворителя, такого как ТГФ, толуол, ДМФА и им подобных. Реакция может быть проведена в интервале температур от комнатной температуры до 130°C, предпочтительно при температуре кипения используемого растворителя. Время реакции может колебаться в пределах от 6 до 24 часов.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает осуществление способа получения соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=S)-N(R'R'')$, где R' представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, замещенный или незамещенный аралкил, гетероаралкил, гидрокси (C_1-C_6) алкил, R'' представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил или обе группы R' и R'' вместе образуют 5- или 6-членную циклическую структуру, содержащую один или два гетероатома, из соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой изотиоцианатную группу,



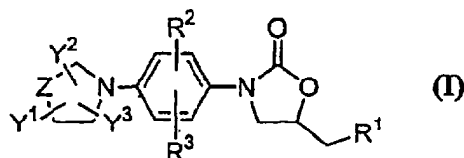
где все другие символы определены ранее.

Соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=S)-N(R'R'')$, где R' и R'' независимо представляют водород, получают путем пропускания газообразного аммиака через раствор соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой изотиоцианатную группу, используя растворитель, такой как ТГФ, толуол и им подобный. Реакция может быть проведена в интервале температур от -10°C до комнатной температуры, предпочтительно при -10°C . Время реакции может колебаться в пределах от 20 минут до 4 часов, предпочтительно 30 минут.

Соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=S)-N(R'R'')$, R' представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, $(C_2-$

С₆)алкенил, замещенный или незамещенный аралкил, гетероаралкил, гидроксис(С₁-С₆)алкил, R" представляет собой водород или (С₁-С₆)алкил или R' и R" группы вместе образуют 5- или 6-членные циклические структуры, содержащие один или два гетероатома, получают путем обработки соединения формулы (I), в которой R¹ представляет собой изотиоцианатную группу, используя подходящий амин, такой как метиламин, этиламин, диметиламин, диэтиламин, бензиламин, анилин, пролин, морфолин, тиоморфолин, пиридилметиламин и им подобный, в присутствии растворителя, такого как ТГФ, ДМФА, толуол и им подобный. Реакция может быть проведена в интервале температур от комнатной температуры до 140°C, предпочтительно в интервале от 60°C до 100°C. Время реакции может колебаться в пределах от 1 до 24 часов, предпочтительно 4 до 12 часов.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает осуществление способа получения соединения формулы (I), в которой Z представляет собой NR^b, где R^b представляет собой водород, Y¹ представляет собой '=O' группу, Y² и Y³ независимо представляют собой атом водорода, из соединения формулы (I), в которой Z представляет собой NR^b, где R^b представляет собой (С₁-С₆)алкильную группу, замещенную гидроксильной группой, Y¹ представляет собой '=O' группу, Y² и Y³ независимо представляют собой атом водорода,

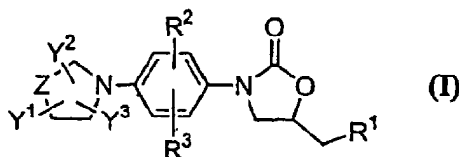


где все другие символы определены ранее.

Соединение формулы (I), в которой Z представляет собой NR^b, где R^b представляет собой водород, Y¹ представляет собой '=O' группу, Y² и Y³ независимо представляют собой атом водорода, из соединения формулы (I), в которой Z представляет собой NR^b, где R^b представляет собой (С₁-С₆)алкильную группу, замещенную гидроксильной группой

в α -положении, Y^1 представляет собой =O группу', Y^2 и Y^3 независимо представляют собой атом водорода, может быть получено путем обработки основанием, таким как триэтиламин, диизопропиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, пиперидин, 4-диметиламинопиридин (DMAP), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU), диизопропиламид лития (LDA), калий бис-(триметил силил)амид, BuLi, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOH, KOH, NaOMe, NaOEt, NaOiPr, трет-BuOK, NaNH₂, KNH₂ и им подобным. Растворители, использованные в реакции, могут быть выбраны из ТГФ, эфира, диоксана, толуола, бензола, ДМФА, ДМСО, метилцианида и им подобных. Температура реакции может поддерживаться в интервале -20°C ÷ 150°C, предпочтительно в интервале -10°C ÷ 100°C. Продолжительность реакции может быть в пределах от 0.2 до 64 часов, предпочтительно в пределах от 1 до 48 часов.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает осуществление способа получения соединения формулы (I), в которой Z представляет собой NR^b , где R^b представляет собой замещенный или незамещенный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил или аралкил, Y^1 представляет собой '=O' группу, Y^2 и Y^3 независимо представляют собой атом водорода, из соединения формулы (I), где Z представляет собой NR^b , где R^b представляет собой водород, Y^1 представляет собой '=O' группу, Y^2 и Y^3 независимо представляют собой атом водорода,

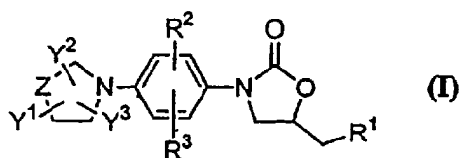


где все другие символы определены ранее.

Соединение формулы (I), в которой Z представляет собой NR^b, где R^b представляет собой замещенный или незамещенный (C₁-C₆)алкил или аралкил, Y¹ представляет собой 'O группу, Y² и Y³ независимо представляют собой атом водорода, из соединения формулы (I), в которой Z представляет собой NR^b, где R^b представляет собой водород, Y¹

представляет собой '=O' группу, Y² и Y³ независимо представляют собой атом водорода, может быть получено в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, пиперидин, DMAP, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), диизопропиламид лития (LDA), калий бис-(триметилсилил)амид, BuLi, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOH, KOH, NaOMe, NaOEt, NaOiPr, трет-BuOK, NaN, KN и им подобных, с последующим взаимодействием с алкилгалогенидом, таким как метилиодид, метоксиметилхлорид, аллилбромид, бензилбромид и им подобных. Растворитель, использованный в реакции, может быть выбран из ДМФА, ДМСО, ТГФ, диоксана, бензола, толуола и им подобных. Температуру реакции поддерживают в интервале -5°C ÷ 150°C, предпочтительно в интервале 0°C ÷ температура кипения растворителя. Продолжительность реакции может быть в пределах от 0,2 до 48 часов, предпочтительно, в пределах от 0,5 до 24 часов.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает осуществление способа получения соединения формулы (I), в которой R¹ представляет собой галоген, из соединения формулы (I), в которой R¹ представляет собой гидроксильную группу,

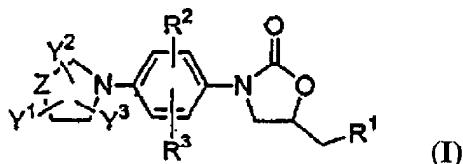


где все другие символы являются теми, как определено выше.

Получение соединения формулы (I), в которой R¹ представляет собой галоген, из соединения формулы (I), в которой R¹ представляет собой гидроксильную группу, может быть осуществлено путем обработки тетрагалогенметановой группой, такой как CBr₄, CCl₄ и им подобных, в присутствии PPh₃, P(алкил)₃ и им подобных. Реакция может быть проведена в присутствии растворителя, такого как сухой дихлорметан, хлороформ, тетрахлорметан, бензол, ДМФА, ДМСО, ТГФ и им подобных. Температуру реакции поддерживают в диапазоне 0 ÷ 60°C, предпочтительно - комнатную температуру.

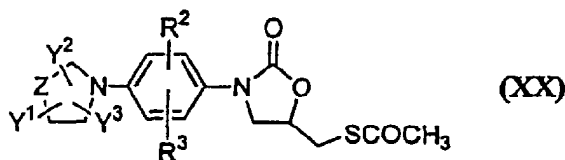
Продолжительность реакции может быть в пределах от 2 до 24 часов, предпочтительно от 8 до 13 часов.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает осуществление способа получения соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой 'SH', из соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой атом галогена,



где все другие символы являются теми, как определено выше, который включает:

(i) взаимодействие соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой атом галогена для получения соединения формулы (XX),



где все другие символы определены ранее, с основанием и тиоуксусной кислотой,

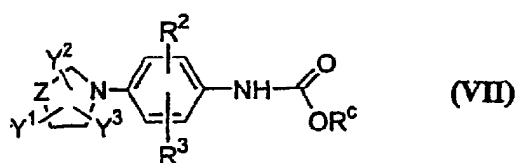
(ii) взаимодействие соединения формулы (XX) с образованием соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой 'SH' группу, и все другие символы определены ранее, с основанием.

Соединение формулы (XX) получают из соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой гидроксильную группу, используя тиоуксусную кислоту в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, пиперидин, DMAP, 1,8-диазбицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), диизопропиламид лития (LDA), калий бис-(триметилсилил)амид, BuLi, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOH, KOH, NaOMe, NaOEt, NaOiPr, трет-BuOK, NaNH₂, KNH₂ и им подобного. Растворитель, использованный в реакции, может быть выбран из ТГФ, бензола, диоксана и им подобного. Температура реакции может находиться в пределах от комнатной температуры до температура кипения растворителя, предпочтительно, при температуре

кипения растворителя. Продолжительность реакции может находиться в пределах от 2 до 24 часов, предпочтительно 6 часов.

Соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой 'SH' группу, получают из соединения формулы (XX) при реакции с основанием, таким как K_2CO_3 , NaOH, KOH, BuLi и им подобным. Реакция может быть проведена в интервале температур от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Продолжительность реакции может быть в пределах от 1 до 24 часов.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает получение нового промежуточного соединения формулы (VII)

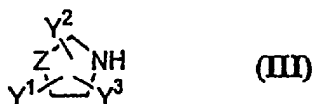


где R^c представляет собой (C_1-C_8) алкильную группу, такую как метил, этил, пропил, бензил, аллильную группу и им подобную; R^2 и R^3 могут быть одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, атом галогена, (C_1-C_6) алкильную группу, галоген (C_1-C_6) алкил, циано, нитро, SR^a , NR^a , OR^a , где R^a представляет собой замещенную или незамещенную (C_1-C_6) алкильную группу или галоген (C_1-C_6) алкил; Z представляет собой S, O, =CH или NR^b , где R^b представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_1-C_6) циклоалкил, (C_1-C_6) алкокси, арил, аралкил, арилокси, (C_1-C_6) алкилкарбонил, арилкарбонил, (C_1-C_6) алкоксикарбонил или арилоксикарбонил; Y^1 представляет собой =O или =S группу; Y^2 и Y^3 независимо представляют собой водород, галоген, циано, нитро, формил, гидроксид, амино, =O, =S группу или замещенные или незамещенные группы, выбранные из (C_1-C_6) алкила, гидроксид (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, карбокси (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкилсульфонила, (C_1-C_6) алкилкарбониламино (C_1-C_6) алкила, арилкарбониламино (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкилкарбонилокси (C_1-C_6) алкила,

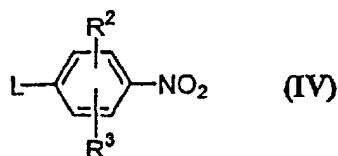
амино(C₁-C₆)алкила, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, ариламино, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, аралкила, гетероарила, гетероаралкила, гетероциклила или гетероциклоалкила; Y² и Y³, когда вместе присутствуют на соседних атомах углерода, могут также образовывать замещенную или незамещенную 5- или 6-членную ароматическую или неароматическую циклическую структуру, необязательно содержащую один или два гетероатома.

Новое промежуточное соединение формулы (VII) может быть получено с помощью способа, который включает:

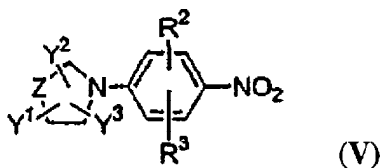
(i) взаимодействие соединения формулы (III)



где все символы являются теми, как определены ранее, с соединением формулы (IV)

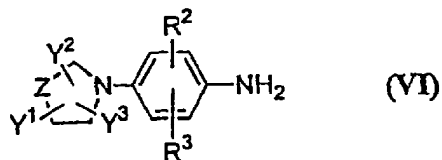


где L представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, алкокси, сульфонильные группы и им подобные; R² и R³ имеют значения, определенные ранее, для получения соединения формулы (V)



где Y¹, Y², Y³, R², R³ и Z имеют значения, определенные ранее,

(ii) восстановление соединения формулы (V) с образованием соединения формулы (VI)

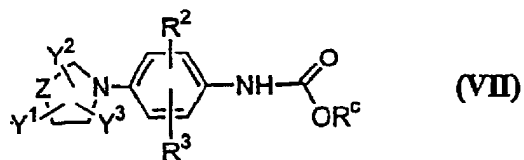


5

где Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее,

10

(iii) взаимодействие соединения формулы (VI) с алкилхлорформиатом с образованием соединения формулы (VII)



15

где R^c , Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z являются теми, как определено выше.

20

Взаимодействие соединения формулы (III) с соединением формулы (IV) с образованием соединения формулы (V) может быть проведено при использовании основания, такого как KOH, NaOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaN, KN, триэтиламин, диизопропилэтиламин и им подобных. Реакция может быть проведена при использовании растворителя, такого как ДМСО, ДМФА, ТГФ, ацетонитрил, хлороформ и им подобного или их смеси. Реакция может быть проведена в инертной атмосфере, которая может поддерживаться за счет использования инертных газов, таких как N_2 или Ar. Реакция может быть проведена в интервале температур $20^\circ C \div 100^\circ C$, предпочтительно, в интервале температур от температуры окружающей среды до $80^\circ C$. Время реакции может колебаться в пределах от 1 до 15 часов, предпочтительно, в интервале от 6 до 12 часов.

40

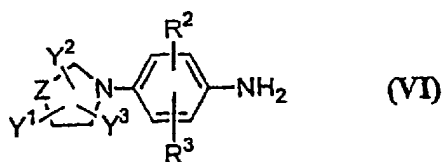
Восстановление соединения формулы (V) с образованием соединения формулы (VI) может быть осуществлено в присутствии газообразного водорода и катализатора, такого как Ru, Pd, Rh, Pt, Ni на твердых подложках, таких как активированный уголь, оксид алюминия, асбест и им подобных. Восстановление может быть проведено в присутствии растворителя, такого как диоксан, уксусная кислота, этилацетат, ТГФ, спирт, такой как метанол, этанол и им подобный или их смесей. Может быть использовано

50

давление между атмосферным давлением до 60 пси. Реакция может быть проведена при температуре от 25°C до 60°C, предпочтительно при комнатной температуре. Время реакции колеблется в пределах от 2 до 48 часов. Восстановление может также быть осуществлено при использовании металла в минеральных кислотах, таких как Sn/HCl, Fe/HCl, Zn/HCl, Zn/CH₃CO₂H и им подобных.

Превращение соединения формулы (VI) в соединение формулы (VII) может быть осуществлено с помощью алкилхлорформиата, такого как метилхлорформиат, этилхлорформиат, пропилхлорформиат, бензилхлорформиат и им подобного. Растворитель для реакции может быть выбран из воды, ацетона, тетрагидрофурана (ТГФ), ацетонитрила, дихлорметана и им подобного или их смесей. Реакция может быть проведена в присутствии основания, такого как K₂CO₃, Na₂CO₃, NaNH, KOH, триэтиламин и им подобного. Температура реакции может находиться в интервале 0 + 60°C, предпочтительно, в интервале от 0°C до комнатной температуры. Время реакции может находиться в пределах от 1-12 часов, предпочтительно в пределах от 1-4 часов.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает получение нового промежуточного соединения формулы (VI)

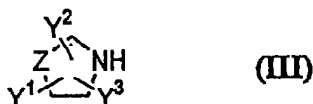


где R² и R³ могут быть одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, атом галогена, (C₁-C₆)алкильную группу, галоген(C₁-C₆)алкил, циано, нитро, SR^a, NR^a, OR^a, где R^a представляет собой замещенную или незамещенную (C₁-C₆)алкильную группу или галоген(C₁-C₆)алкил; Z представляет собой S, O, =CH или NR^b, где R^b представляет собой водород или замещенный, или незамещенный (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₁-C₆)циклоалкил, (C₁-C₆)алкокси, арил, аралкил, арилокси, (C₁-C₆)алкилкарбонил, арилкарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбонил или арилоксикарбонил; Y¹

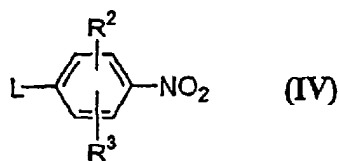
представляет собой =O или —S группу; Y² и Y³ независимо представляют собой водород, галоген, циано, нитро, формил, гидроксид, амино, =O, =S группу или замещенные или незамещенные группы, выбранные из (C₁-C₆)алкила, гидроксид(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, карбокси(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкилсульфонила, (C₁-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкила, арилкарбониламино(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкила, амино(C₁-C₆)алкила, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, ариламино, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, аралкила, гетероарила, гетероаралкила, гетероциклила или гетероциклоалкила; любой из двух Y² и Y³, когда присутствуют на соседних атомах углерода вместе, могут также образовать замещенную или незамещенную 5- или 6-членную ароматическую или неароматическую циклическую структуру, необязательно содержащую один или два гетероатома.

Новое промежуточное соединение формулы (VI) может быть получено с помощью способа, который включает:

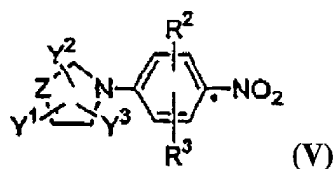
(i) взаимодействие соединения формулы (III),



где все символы являются теми, как определены ранее, с соединением формулы (IV)

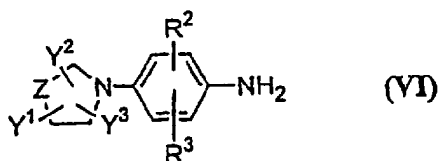


где L представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, алкокси, сульфонильные группы и им подобную; R² и R³ имеют значения, определенные ранее для получения соединения формулы (V)



где Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее, и

(ii) восстановление соединения формулы (V) с образованием соединения формулы (VI)



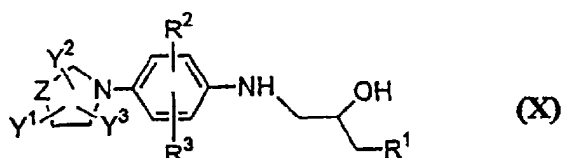
где Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее.

Взаимодействие соединения формулы (III) с соединением формулы (IV) с образованием соединения формулы (V) может быть проведено при использовании основания, такого как KOH, NaOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaNH, KN, триэтиламин, диизопропилэтиламин и им подобного. Реакция может быть проведена при использовании растворителя, такого как ДМСО, ДМФА, ТГФ, ацетонитрил, хлороформ и им подобного или их смеси. Реакция может быть проведена в инертной атмосфере, которую поддерживают за счет использования инертных газов, таких как N_2 или Ar. Реакция может быть проведена в интервале температур $20^{\circ}C + 100^{\circ}C$, предпочтительно в интервале температур от температуры окружающей среды до $80^{\circ}C$. Время реакции может колебаться в пределах от 1 до 15 часов, предпочтительно в интервале от 6 до 12 часов.

Восстановление соединения формулы (V) с образованием соединения формулы (VI) может быть осуществлено в присутствии газообразного водорода и катализатора, такого как Ru, Pd, Rh, Pt, Ni на твердых подложках, таких как активированный уголь, оксид алюминия, асбест и им подобных. Восстановление может быть проведено в присутствии растворителя, такого как диоксан, уксусная кислота, этилацетат, ТГФ, спирт, такой как метанол, этанол и им подобный, или их смеси. Может быть использовано давление между атмосферным и до 60 пси. Реакция может быть проведена при

температуре от 25°C до 60°C, предпочтительно при комнатной температуре. Время реакции колеблется в пределах от 2 до 48 часов. Восстановление может также быть осуществлено при использовании металла в минеральных кислотах, таких как Sn/HCl, Fe/HCl, Zn/HCl, Zn/CH₃CO₂H и им подобных.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает получение нового промежуточного соединения формулы (X)



где R¹ представляет собой галоген, азидо, тиоспирт, изотиоцианат, OR⁴, NHR⁴ или N(R⁴)₂,

где R⁴ представляет собой атом водорода или замещенные или незамещенные группы,

выбранные из ацила, тиаацила, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, (C₃-

C₆)циклоалкокситиокарбонила, (C₂-C₆)алкенилоксикарбонила, (C₂-C₆)алкенилкарбонила,

арилоксикарбонила, (C₁-C₆)алкокситиокарбонила, (C₂-C₆)алкенилокситиокарбонила,

арилокситиокарбонила, -C(=O)-C(=O)-алкила, -C(=O)-C(=O)-арила, -C(=O)-C(=O)-

алкокси, -C(=O)-C(=O)-арилокси, -(C=S)-S-алкила, -(C=S)-NH₂, -(C=S)-NH-алкила, -(C=S)-

N-(алкил)₂, -(C=S)-NH-алкенила, (C=S)-(C=O)-алкокси, -(C=S)-(C=O)-арилокси, -(C=S)-O-

(C=O)-алкила, C(=S)-C(=S)-алкила, -C(=S)-C(=S)-арила, тиоморфолинилтиокарбонила или

пирролидинилтиокарбонила; R² и R³ могут быть одинаковыми или различными и

независимо представляют собой водород, атом галогена, (C₁-C₆)алкильную группу,

галоген(C₁-C₆)алкил, циано, нитро, SR^a, NR^a, OR^a, где R^a представляет собой замещенную

или незамещенную (C₁-C₆)алкильную группу или галоген(C₁-C₆)алкил; Z представляет

собой S, O, =CH или NR^b, где R^b представляет собой водород или замещенный или

незамещенный (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₁-C₆)циклоалкил, (C₁-C₆)алкокси, арил,

аралкил, арилокси, (C₁-C₆)алкилкарбонил, арилкарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбонил или

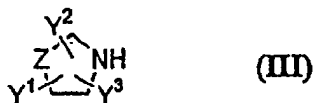
арилоксикарбонил; Y¹ представляет собой =O или =S группу и Y² или Y³ представляют

собой водород, галоген, циано, нитро, формил, гидроксид, амино, =O, =S группу или

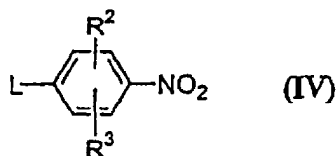
замещенные или незамещенные группы, выбранные из (C₁-C₆)алкила, гидроксигруппы (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, карбокси(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкилсульфонила, (C₁-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкила, арилкарбониламино(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкила, амино(C₁-C₆)алкила, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, ариламино, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, аралкила, гетероарила, гетероаралкила, гетероциклила или гетероциклоалкила; Y² и Y³, когда вместе присутствуют на соседних атомах углерода, могут также образовать замещенную или незамещенную 5- или 6-членную ароматическую или неароматическую циклическую структуру, необязательно содержащую один или два гетероатома.

Новое промежуточное соединение формулы (X) может быть получено с помощью способа, который включает:

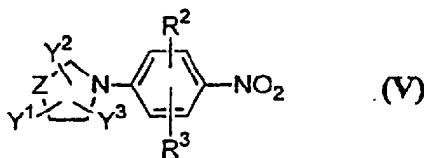
(i) взаимодействие соединения формулы (III)



где все символы являются теми, как определены ранее, с соединением формулы (IV)

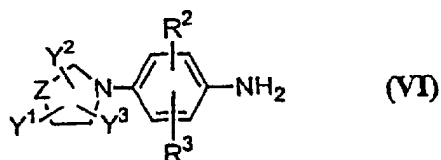


где L представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, алкокси, сульфонильные группы и им подобную; R² и R³ имеют значения, определенные ранее, для получения соединения формулы (V)



где Y¹, Y², Y³, R², R³ и Z имеют значения, определенные ранее,

(ii) восстановление соединения формулы (V) с образованием соединения формулы (VI)

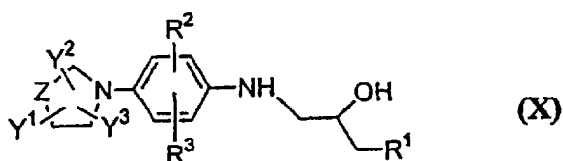


где Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, определенные ранее, и

(iii) взаимодействие соединения формулы (VI) с соединением формулы (IX)



где R^1 представляет собой NHR^4 или $N(R^4)_2$, где R^4 представляет собой атом водорода, или замещенные или незамещенные группы, выбранные из ацила, тиацила, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, (C_3-C_6) циклоалкокситиокарбонила, (C_2-C_6) алкенилоксикарбонила, (C_2-C_6) алкенилкарбонила, арилоксикарбонила, (C_1-C_6) алкокситиокарбонила, (C_2-C_6) алкенилокситиокарбонила, арилокситиокарбонила, $-C(=O)-C(=O)$ -алкила, $-C(=O)-C(=O)$ -арила, $-C(=O)-C(=O)$ -алкокси, $-C(=O)-C(=O)$ -арилокси, $-(C=S)-S$ -алкила, $-(C=S)-NH_2$, $-(C=S)-NH$ -алкила, $-C(=S)-N$ -(алкил) $_2$, $-C(=S)-NH$ -алкенила, $(C=S)-(C=O)$ -алкокси, $(C=S)-(C=O)$ -арилокси, $-C(=S)-O-(C=O)$ -алкила, $C(=S)-C(=S)$ -алкила, $-C(=S)-C(=S)$ -арила, тиоморфолинилтиокарбонила или пирролидинилтиокарбонила, для получения соединения формулы (X)



где Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z являются теми, как определены ранее.

Взаимодействие соединения формулы (III) с соединением формулы (IV) с образованием соединения формулы (V) может быть проведено, используя основание, такое как KOH, NaOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaNH, KN, триэтиламин, диизопропилэтиламин и им подобное.

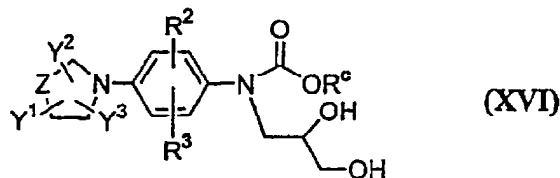
Реакция может быть проведена при использовании растворителя, такого как ДМСО, ДМФА, ТГФ, ацетонитрил, хлороформ и им подобного или их смеси. Реакция может быть проведена в инертной атмосфере, которую поддерживают за счет использования инертных газов, таких как N₂ или Ar. Реакция может быть проведена в интервале температур 20°C÷100°C, предпочтительно, в интервале температур от температуры окружающей среды до 80°C. Время реакции может колебаться в пределах от 1 до 15 часов, предпочтительно в интервале от 6 до 12 часов.

Восстановление соединения формулы (V) с образованием соединения формулы (VI) может быть осуществлено в присутствии газообразного водорода и катализатора, такого как Ru, Pd, Rh, Pt, Ni на твердых подложках, таких как активированный уголь, оксид алюминия, асбест и им подобных. Восстановление может быть проведено в присутствии растворителя, такого как диоксан, уксусная кислота, этилацетат, ТГФ, спирт, таких как метанол, этанол и им подобного или их смеси. Может быть использовано давление между атмосферным давлением и до 60 пси. Реакция может быть проведена при температуре 25 ÷ 60°C, предпочтительно при комнатной температуре. Время реакции колеблется в пределах от 2 до 48 часов. Восстановление может также быть осуществлено при использовании металла в минеральных кислотах, таких как Sn/HCl, Fe/HCl, Zn/HCl, Zn/CH₃CO₂H и им подобных.

Взаимодействие соединения формулы (VI), определенного выше, с соединением формулы (IX), определенным выше, для получения соединения формулы (X) может быть проведено в присутствии или в отсутствии основания, такого как K₂CO₃, NaNH₂, трет-BuOK и им подобного или их смесей. Реакция может быть проведена в присутствии растворителя, такого как толуол, ДМФА, ТГФ, CH₃CN. Реакция также может быть проведена в присутствии кислот Льюиса, таких как BF₃·OEt₂, ZnCl₂, Ti(OiPr)₄, лантанидных металлических комплексов и им подобных в присутствии DCE, ДМФА, ТГФ или им подобных или их смесей. Температура реакции может находиться в интервале от 0

до 120°C, предпочтительно в интервале температур 0 ÷ 100°C. Время реакции может колебаться в пределах от 3 до 24 часов, предпочтительно в интервале от 4 до 12 часов.

В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает получение нового промежуточного соединения формулы (XVI)

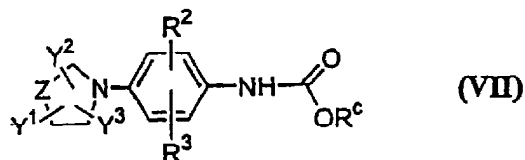


где R^c представляет собой (C₁-C₈)алкильную группу, такую как метил, этил, пропил, бензил, аллильную группу и им подобную; R² и R³ могут быть одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, атом галогена, (C₁-C₆)алкильную группу, галоген(C₁-C₆)алкил, циано, нитро, SR^a, NR^a, OR^a, где R^a представляет собой замещенную или незамещенную (C₁-C₆)алкильную группу или галоген(C₁-C₆)алкил; Z представляет собой S, O, =CH или NR^b, где R^b представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₁-C₆)циклоалкил, (C₁-C₆)алкокси, арил, аралкил, арилокси, (C₁-C₆)алкилкарбонил, арилкарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбонил или арилоксикарбонил; Y¹ представляет собой =O или =S группу и Y² или Y³ представляют собой водород, галоген, циано, нитро, формил, гидроксид, амино, =O, =S группу или замещенные или незамещенные группы, выбранные из (C₁-C₆)алкила, гидроксид(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, карбокси(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкилсульфонила, (C₁-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкила, арилкарбониламино(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкила, амино(C₁-C₆)алкила, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, ариламино, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, аралкила, гетероарила, гетероаралкила, гетероциклила или гетероциклоалкила; Y² и Y³, когда присутствуют вместе на соседних атомах углерода, также могут образовывать замещенную или незамещенную 5- или 6-членную ароматическую

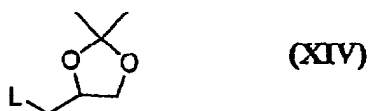
или неароматическую циклическую структуру, необязательно содержащую один или два гетероатома.

Новое промежуточное соединение формулы (XVI) может быть получено с помощью способа, который включает:

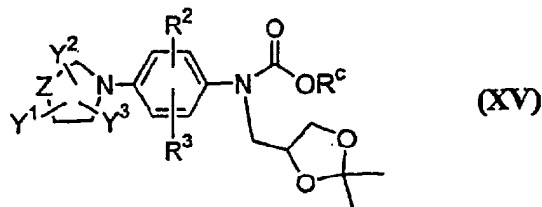
(i) взаимодействие соединения формулы (VII),



где все символы являются теми, как определены ранее, с соединением формулы (XIV)

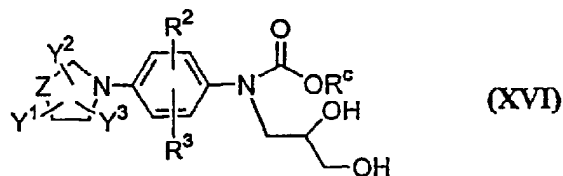


где L представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, алкокси, сульфонильные группы и им подобную, для получения соединения формулы (XV)



где R^c, Y¹, Y², Y³, R², R³ и Z имеют значения, определенные ранее, и

(ii) гидролиз ацетонидного прооизводного до соединения формулы (XV), используя обычные способы для получения соединения формулы (XVI)



где R^c, Y¹, Y², Y³, R², R³ и Z имеют значения, определенные ранее.

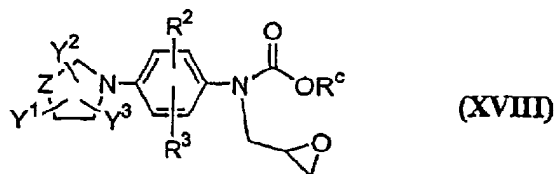
Взаимодействие соединения формулы (VII) с соединением формулы (XIV) с образованием соединения формулы (XV) может быть проведено в присутствии основания.

Применяемое основание может быть выбрано из K_2CO_3 , NaN, трет-BuOK, LDA и им подобного. Реакция может быть проведена в присутствии растворителя, такого как ДМФА, ТГФ, ДМСО, EtOH и им подобного. Реакция может быть проведена в интервале температур $-78^\circ C \div 120^\circ C$, предпочтительно в интервале температур $78^\circ C \div 100^\circ C$. Время реакции может колебаться в пределах от 2 до 24 часов, предпочтительно в интервале от 2 до 20 часов.

Гидролиз соединения формулы (XV) с образованием соединения формулы (XVI) может быть осуществлен, используя разбавленную минеральную кислоту, такую как HCl, H_2SO_4 и им подобную, органические кислоты, такие как водный раствор уксусной кислоты, п-толуолсульфоновую кислоту, камфоросульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту и им подобные. Реакция может быть проведена в присутствии подходящего растворителя, такого как вода, метанол, ТГФ, диоксан и им подобного или их смеси.

Реакция может быть проведена в интервале температур $30 \div 100^\circ C$, предпочтительно, при температуре в интервале $30 \div 60^\circ C$. Время реакции может колебаться в пределах от 10 минут до 5 часов, предпочтительно в пределах от 30 минут до 2,5 часов.

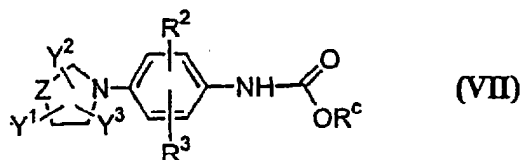
В другом воплощении настоящее изобретение обеспечивает получение нового промежуточного соединения формулы (XVIII)



где R^c представляет собой $-(C_1-C_8)$ алкильную группу, такую как метил, этил, пропил, бензил, аллильную группу и им подобную; R^2 и R^3 могут быть одинаковыми или

различными и независимо представляют собой водород, атом галогена, (C₁-C₆)алкильную группу, галоген(C₁-C₆)алкил, циано, нитро, SR^a, NR^a, OR^a, где R^a представляет собой замещенную или незамещенную (C₁-C₆)алкильную группу или галоген(C₁-C₆)алкил; Z представляет собой S, O, =CH или NR^b, где R^b представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₁-C₆)циклоалкил, (C₁-C₆)алкокси, арил, аралкил, арилокси, (C₁-C₆)алкилкарбонил, арилкарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбонил или арилоксикарбонил; Y¹ представляет собой =O или =S группу и Y² или Y³ представляет собой водород, галоген, циано, нитро, формил, гидроксильную, аминную, =O, =S группу или замещенные или незамещенные группы, выбранные из (C₁-C₆)алкила, гидроксильного(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, карбокси(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкилсульфонила, (C₁-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкила, арилкарбониламино(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкила, аминного(C₁-C₆)алкила, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, ариламино, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, аралкила, гетероарила, гетероаралкила, гетероциклила или гетероциклоалкила; Y² и Y³, когда присутствуют вместе на соседних атомах углерода, также могут образовывать замещенную или незамещенную 5- или 6-членную ароматическую или неароматическую циклическую структуру, необязательно содержащую один или два гетероатома.

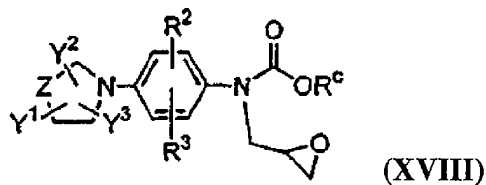
Новое промежуточное соединение формулы (XVIII) может быть получено с помощью способа, который включает взаимодействие соединения формулы (VII)



где все символы являются теми, как определены ранее, с соединением формулы (XVII)



где L представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, алкокси, сульфонильные группы и им подобные, для получения соединения формулы (XVIII)



10 где R^c, Y¹, Y², Y³, R², R³ и Z имеют значения, определенные ранее.

Взаимодействие соединения формулы (VII), определенного выше, с соединением
 15 формулы (XVII), определенным выше, может быть проведено в присутствии основания, такого как NaN, NaOMe, K₂CO₃, n-BuLi; LDA и им подобного. Реакция может быть проведена в присутствии растворителя, такого как ДМФА, ТГФ, ДМСО, бензол и им
 20 подобного или их смеси. Реакция может быть проведена в интервале температур -78°C ÷ 70°C, предпочтительно в интервале температур -78°C ÷ 50°C. Время реакции может
 25 колебаться в пределах от 1 до 15 часов, предпочтительно 1 до 10 часов.

Принято во внимание, что в любой из упомянутых выше реакций любая
 30 реагирующая группа в молекуле субстрата может быть защищена в соответствии с обычной химической практикой. Подходящими защитными группами в любой из названных выше реакций являются третичный бутилдиметилсилил, метоксиметил,
 35 трифенил метил, бензилоксикарбонил, тетрагидропиран и так далее, чтобы защитить гидроксильную или фенольную гидроксильную группу; N-трет-бутоксикарбонил (N-Boc), N-бензилоксикарбонил (N-Cbz), N-9-флуоренилметоксикарбонил (-N-FMOC),
 40 бензофенонемин, пропаргилоксикарбонил (POC) и так далее для защиты amino или анилиногруппы, ацетальная защита для альдегида, кетальная защита для кетона и им
 45 подобные. Способами создания и удаления таких защитных групп являются обычные подходящие способы, чтобы обеспечить защиту молекулы.

Энантиомеры могут быть получены с помощью использования реагентов в их
 50 отдельной энантиомерной форме в подходящем способе или с помощью проведения

реакции в присутствии реагентов или катализаторов в их отдельной энантиомерной форме. Отдельные энантиомеры также могут быть получены с помощью расщепления рацемической смеси обычными способами. Стереои́зомеры соединений, составляющие часть настоящего изобретения, могут быть получены с помощью использования реагентов в их отдельный энантиомерной форме в способе, где это возможно, или при проведении реакции в присутствии реагентов или катализаторов в их отдельной энантиомерной форме, или при расщеплении смеси стереоизомеров обычными способами. Некоторые из предпочтительных способов включают использование микробного расщепления, расщепления диастереомерных солей, образованных с применением хиральных кислот, таких как миндальная кислота, камфоросульфоновая кислота, винная кислота, молочная кислота и им подобных, или хиральных оснований, таких как бруцин, хинные алкалоиды и их производные и им подобных. Обычно используемые способы описаны Jaques и др. в "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981). Там, где возможно, соединения формулы (I) могут расщепляться с помощью обработки хиральными аминами, аминокислотами, аминоспиртами, полученными из аминокислот; для превращения кислоты в амид могут использоваться обычные условия реакции; диастереомеры могут выделяться с помощью фракционной кристаллизации или хроматографии и стереоизомеры соединения формулы (I) могут быть получены гидролизом чистого диастереомерного амида.

Фармацевтически приемлемые соли получают реакцией использующихся соединений формулы (I) с от 1 до 4 эквивалентами основания, такого как гидроксид натрия, метоксид натрия, гидрид натрия, трет-бутоксид калия, гидроксид кальция, гидроксид магния и им подобного, в растворителе, подобном эфиру, THF, метанолу, трет-бутанолу, диоксану, изопропанолу, этанолу и им подобном. Может использоваться смесь растворителей. Могут также использоваться органические основания, подобные лизину, аргинину, диэтаноламину, холину, трометамину, гуанидину и их производным и так

далее. Альтернативно, использующиеся кислотные аддитивные соли получают с помощью обработки кислотами, такими как соляная кислота, бромоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, салициловая кислота, гидроксинафтойная кислота, аскорбиновая кислота, пальмитиновая кислота, янтарная кислота, бензойная кислота, бензолсульфоновая кислота, винная кислота и им подобными, в растворителях, подобных этилацетату, эфиру, спиртам, ацетону, THF, диоксану и так далее. Может также использоваться смесь растворителей. Соли аминокислотных групп и других групп могут быть получены реакцией соединения формулы (I) с соответствующей группой в растворителе, таком как спирты, кетоны, эфир и им подобном. Может использоваться смесь растворителей.

Различные полиморфы соединения общей формулы (I), составляющих часть настоящего изобретения, могут быть получены кристаллизацией соединения формулы (I) в различных условиях. Например, используя различные обычно применяющиеся растворители или их смеси для перекристаллизации; кристаллизации при различных температурах; различные способы охлаждения: колебание от очень быстрого до очень медленного охлаждения во время кристаллизации. Нагревание или плавление соединения с последующим постепенным или быстрым охлаждением может также обеспечить получение полиморфов. Присутствие полиморфов может быть определено с помощью ЯМР спектроскопии твердой пробы, ИК спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии, рентгеновской дифракции на порошке или другими приемами.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения общей формулы (I), как определено выше, их производным, их аналогам, их таутомерным формам, их стереоизомерам, их полиморфам, их фармацевтически приемлемым солям или их фармацевтически приемлемым сольватам в

комбинации с обычными фармацевтически применяемыми носителями, разжижителями и им подобными. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением
5 могут использоваться для лечения бактериальных инфекций. Они могут также использоваться для лечения бактериальных инфекций, связанных с множественной устойчивостью.

10 Фармацевтически приемлемые сольваты соединения формулы (I), составляющие часть настоящего изобретения, могут быть получены обычными способами, такими как растворение соединений формулы (I) в растворителях, таких как вода, метанол, этанол и
15 так далее, предпочтительно вода, и перекристаллизация с помощью использования различных технических способов кристаллизации.

20 Фармацевтические композиции могут находиться в обычно применяемых формах, таких как таблетки, капсулы, порошки, сиропы, растворы, суспензии и им подобных, могут содержать вкусовые добавки, подсластители и так далее; в подходящих твердых
25 или жидких носителях или разжижителях или в подходящей стерильной среде для образования впрыскиваемых растворов или суспензий. Такие композиции обычно содержат от 1 до 20%, предпочтительно от 1 до 10% от веса активного соединения,
30 остальную часть композиции составляют фармацевтически приемлемые носители, разжижители или растворители.

35 Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают твердые наполнители или разжижители и стерильный водный раствор или органические растворы. Активные соединения присутствуют в таких фармацевтических композициях в
40 количествах, достаточных для обеспечения желательной дозировки в пределах, описанных выше. Соответственно, для орального введения соединения могут быть объединены с подходящим твердым, жидким носителем или разжижителем для
45 образования капсул, таблеток, порошков, сиропов, растворов, суспензий и им подобных. Фармацевтические композиции могут, при необходимости, содержать дополнительные
50

компоненты, такие как вкусовые добавки, подсластители, наполнители и им подобные.

Для парентерального введения соединения могут быть объединены со стерильным водным раствором или органической средой для образования впрыскиваемых растворов или суспензий. Например, могут использоваться растворы в кунжутном или арахисовом масле, водные растворы пропиленгликоля и им подобные, а также водные растворы растворимых в воде фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей или солей с основанием соединений. Впрыскиваемые растворы, полученные этим способом, могут затем вводиться внутривенно, внутривенно, подкожно или внутримышечно, предпочтительным для людей является внутримышечное введение.

В дополнение к соединениям формулы (I) фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут также содержать или совместно вводиться с одним или более известным лекарственным средством, выбранным из других клинически полезных антибактериальных агентов, таких как β -лактамы или аминогликозиды. Они могут включать пенициллины, такие как оксациллин или флуклоксациллин и карбапенемы, такие как меропенем или имифенем, для расширения терапевтической эффективности против, например, метициллин-стойкого стафилококка. Соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут также содержать или совместно вводиться с продуктом бактерицидного, повышающего проницаемость, протеина (BPI) или ингибиторами насоса истечения для повышения активности против грам-отрицательных бактерий и бактерий, стойких к антимикробным агентам.

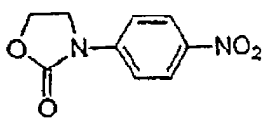
Соединения формулы (I), как определено выше, клинически вводят перорально, включая человека, либо перорально, либо парентеральным путем. Введение перорально является предпочтительным, так как оно является более удобным и позволяет избегать причинения боли и раздражения при инъекции. Однако в обстоятельствах, когда пациент не может глотать медикаменты или абсорбция после перорального введения ухудшает состояние пациента, например, в случае имеющегося

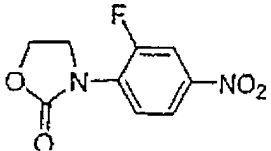
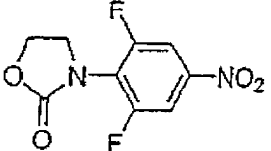
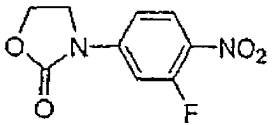
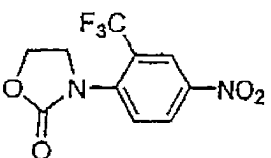
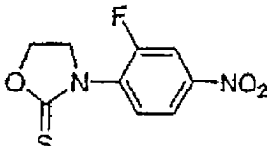
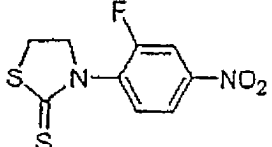
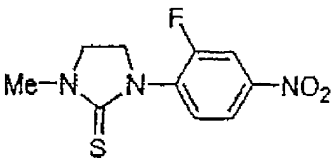
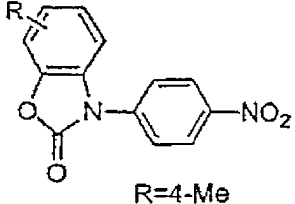
заболевания или других нарушений, возможно введение лекарственного средства парентерально. При любом способе дозировка находится в пределах от около 5 мг/кг до около 20 мг/кг вес тела субъекта в день, вводимых одинарной или раздельной дозой. Тем не менее, оптимальная дозировка для индивидуального субъекта, находящегося на излечении, будет определяться с помощью человека, ответственного за лечение. Как правило, изначально вводят небольшие дозы и после этого приступают к их увеличению, чтобы определить наиболее подходящую дозу.

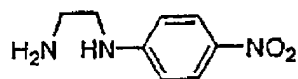
Настоящее изобретение представлено подробно в примерах, представленных ниже, которые служат только для иллюстрации, и поэтому не должны быть рассмотрены как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Общая процедура получения 1-9:

Смесь подходящего нитро соединения, такого как 4-фторнитробензол и ему подобного, 5-членная гетероциклическая группа, содержащая два гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и замещенная с помощью =O или =S группы, гетероцикл может быть также сконденсирован с замещенной или незамещенной фенильной группой (1.1 эквивалент) и безводным K_2CO_3 (2.0 эквивалента) в сухом ДМФА перемешивают при температуре в интервале 0 до 100 °C (в зависимости от подложки) в течение ночи. К реакционной смеси добавляют холодную воду и образовавшееся твердое вещество фильтруют. Отфильтрованные твердые вещества высушивают, чтобы получить чистое соединение. Выход: 50-85%.

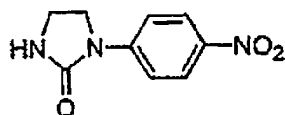
Соединение, номер	Приготовление	Аналитические данные
1		^1H ЯМР ($CDCl_3$, 200 МГц): δ 8.25 (д, $J=9.2$ гц, 2H), 7.72 (д, $J=9.2$ гц, 2H), 4.57 (т, $J=7.3$ гц, 2H), 4.18 (т, $J=7.3$ гц, 2H). Масс (CI способ): 209.

2		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 8.12-7.93 (м, 3H), 4.56 (т, $J=7.3$ гц, 2H), 4.23 (т, $J=7.3$ гц, 2H). Масс (СИ способ): 227.
3		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.92 (д, $J=7.8$ гц, 2H), 4.64 (т, $J=7.4$ гц, 2H), 4.07 (т, $J=7.4$ гц, 2H). Масс (СИ способ): 245, 215.
4		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 8.00 (м, 1H), 7.15 (м, 2H), 4.56 (т, $J=7.4$ гц, 2H), 4.06 (т, $J=7.4$ гц, 2H). Масс (СИ способ): 226, 180, 164, 152, 135, 109, 94.
5		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 8.64-8.48 (м, 2H), 7.69 (д, $J=8.8$ гц, 1H), 4.60 (т, $J=7.3$ гц, 2H), 4.01 (т, $J=7.3$ гц, 2H). Масс (СИ способ): 276, 232, 217, 171, 144.
6		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 8.14-8.04 (м, 2H), 7.90 (т, $J=7.6$ гц, 1H), 4.76 (т, $J=8.4$ гц, 2H), 4.23 (т, $J=8.4$ гц, 2H). Масс (СИ способ): 242, 223, 167, 121, 94.
7		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 8.14-8.07 (м, 2H), 7.72 (т, $J=7.6$ гц, 1H), 4.43 (т, $J=7.6$ гц, 2H), 3.57 (т, $J=7.6$ гц, 2H). Масс (СИ способ): 258, 239, 212, 193, 108.
8		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 8.11-8.02 (м, 2H), 7.96 (т, $J=7.8$ гц, 1H), 4.09-3.83 (м, 4H), 3.27 (с, 2H). Масс (СИ способ): 255, 236, 209, 190.
9	 R=4-Me	^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 8.23 (м, 2H), 7.81 (т, $J=7.4$ гц, 1H), 7.22 (т, $J=7.4$ гц, 1H), 7.03 (д, $J=8.4$ гц, 1H). Масс (СИ способ): 288, 258, 243, 197, 94.

Приготовление 10: N1-2(-аминоэтил)-4-нитроанилина

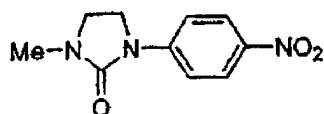
Раствор 4-фторнитробензола (5 г, 35,4 ммоль) в CH₃CN (250 мл) перемешивают при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Полученный остаток суспендируют в петролейном эфире и фильтруют. Твердые вещества собирают, чтобы получить нитросоединение (4,1 г, 64%) в виде кристаллов желтого цвета.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆+CDCl₃, 200 МГц): δ 7.97 (д, J=9.3 гц, 2H), 7.09 (уширенный синглет, 1H), 6.62 (д, J=9.3 гц, 2H), 2.80-3.40 (м, 6H). Масс(СІ способ): 181,152,135,105.

Приготовление 11: I-(4-нитрофенил)-2-имидазолидинон

Раствор фосгена (20% в толуоле, 13 мл, 26.5 ммоль) в толуоле добавляют по каплям к раствору диамина (4 г, 22 ммоль) (полученного в приготвлении 10) и Et₃N (7.6 мл, 55 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C в атмосфере аргона. После перемешивания при той же самой температуре в течение часа реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют дихлорметаном (4x150 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой, рассолом и высушивают. Полученный остаток выпаривают, растворитель пропускают через колонку из силикагеля, чтобы получить продукт (3 г, 66%) в виде твердого вещества желтого цвета.

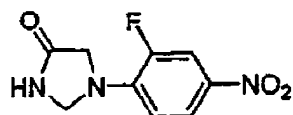
¹H ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 8.17 (д, J=9.3 гц, 2H), 7.75 (д, J=9.2 гц, 2H), 7.07 (уширенный синглет, 1H), 4.00 (т, J=8.8 гц, 2H), 3.59 (т, J=8.8 гц, 2H). Масс(СІ способ): 207,151,105.

Приготовление 12: I-Метил-3-(4-нитрофенил)-2-имидазолидинон

Гидрид натрия (60% в масле, 138 мг, 5.3 ммоль) добавляют одной порцией к раствору нитросоединения (1 г, 4.8 ммоль) (полученного в приготовлении 11) в сухом ДМФА (15 мл) в атмосфере аргона при 0°C. Перемешивают реакционную смесь при той же самой температуре в течение 15 минут. Добавляют йодистый метил (0.68 г, 4.8 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение часа. Затем к ней добавляют кусочки льда и образованное твердое вещество отфильтровывают, чтобы получить продукт (900 мг, 84%) в виде кристаллов желтого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 8.19 (д, J=9.3 гц, 2H), 7.70 (д, J=9.3 гц, 2H), 3.88 (т, J=8.8 гц, 2H), 3.54 (т, J=8.8 гц, 2H), 2.93 (с, 3H). Масс(СI способ): 222.

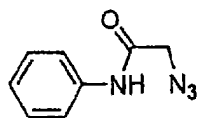
Приготовление 13: 1-(3-фтор-4-нитрофенил)-4-имидазолидинон



Раствор 4-имидазолидинона (9.5 г, 110.5 ммоль), 3,4-дифторнитробензола (12.2 мл, 110.5 ммоль) и диизопропилэтиламина (28.6 мл, 165 ммоль) в сухом ДМФА (80 мл) нагревают до температуры 60°C в течение ночи в атмосфере аргона. Реакционной смеси дают возможность остыть до комнатной температуры и затем добавляют кусочки льда. Образованное твердое вещество фильтруют и промывают водой. Твердое вещество высушивают на воздухе, чтобы получить нитросоединение (19.5 г, 78.5%) в виде кристаллов желтого цвета.

¹H ЯМР (DMSO, 200 МГц): δ 8.81 (уширенный синглет, 1H), 8.07-7.96 (м, 2H), 6.82 (т, J=8.8 гц, 1H), 4.97 (с, 2H), 4.06 (с, 2H). Масс (СI способ): 226,185,152.

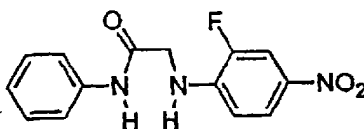
Приготовление 14: N1-фенил-2-азидоацетамида



Хлороацетилхлорид (5.1 мл, 64.5 ммоль) добавляют по каплям к раствору анилина (5 г, 53.7 ммоль) и Et₃N (18.7 мл, 134.3 ммоль) в дихлорметане (150 мл) при 0°C в

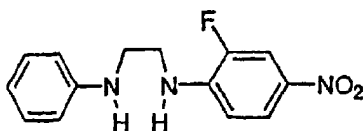
атмосфере аргона. После завершения реакции (TLC (тонкослойная хроматография) контроль) реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (300 мл). Полученную смесь промывают водой, рассолом и высушивают. Остаток, полученный после выпаривания растворителя, помещают в сухой ДМФА (40 мл), добавляют NaN₃ (6.15 г, 94.6 ммоль) и полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают водой, рассолом и высушивают. Остаток, полученный после выпаривания растворителя, хроматографируют на силикагеле, чтобы получить азид (6 г, 63%).

Приготовление 15: N1-фенил-2-(2-фтор-4-нитроанилино)ацетамид



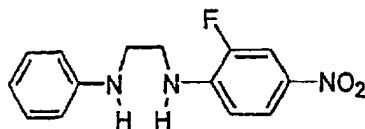
Раствор азид (6 г, 34 ммоль), полученного в приготвлении 14, помещают в MeOH (60 мл), и полученный раствор гидрируют над 10% Pd на активированном угле (2.5 г) в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через подушку из целита, и фильтрат концентрируют. К этому остатку добавляют сухой ДМФА (40 мл), затем диизопропилэтиламин (16.7 мл, 93.8 ммоль) и 3,4-дифторнитробензол (3.8 мл, 37.5 ммоль). Полученный раствор оставляют при температуре 80°C в течение ночи при непрерывном контролировании с помощью ТСХ. К реакционной смеси добавляют ледяную воду, и выделенное твердое вещество фильтруют, чтобы получить нитросоединение в виде твердого вещества желтого цвета (6 г, 61 %).

¹H ЯМР (DMCO+CDCl₃, 200 МГц): δ 9.74 (уширенный синглет, 1H), 7.84-8.00 (м, 2H), 7.58 (д, J=8.3 гц, 2H), 7.30 (д, J=8.3 гц, 2H), 7.08 (м, 1H), 6.66 (т, J=8.8 гц, 1H), 6.45 (уширенный синглет, 1H), 4.09 (д, J=5.4 гц, 2H). Масса (CI Способ): 290.

Приготовление 16: N1-(2-анилиноэтил)-2-фтор-4-нитроамин

К раствору нитросоединения (4.5 г, 15.5 ммоль) (полученного в приготвлении 15) в сухом ТГФ (30 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляют по каплям 1М раствор $\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$ (45 мл, 45 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем осторожно добавляют воду, чтобы погасить избыток борана. Летучие вещества удаляют из реакционной смеси под вакуумом, и остаток помещают в этилацетат (400 мл). Органический слой промывают водой, рассолом и высушивают. Полученный остаток выпаривают, растворитель пропускают через колонку, чтобы получить продукт (4 г, 93 %).

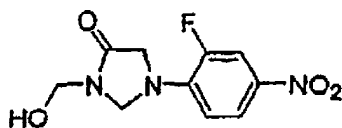
^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 8.02-7.86 (м, 2H), 7.26-7.18 (м, 2H), 6.82-6.62 (м, 4H), 4.94 (уширенный синглет, 1H), 3.83 (уширенный синглет, 1H), 3.51 (с, 4H). Масса.(CI способ): 274.

Приготовление 17: 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-3-фенил-2-имидазолидинон

Раствор фосгена (20% в толуоле, 7.4 мл, 14.7 ммоль) добавляют по каплям к раствору диамина (4 г, 14.5 ммоль) (полученного в приготвлении 16) и Et_3N (5.6 мл, 40.4 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Перемешиваемую в течение 2 часов при той же самой температуре реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (300 мл) и промывают водой, рассолом и высушивают. Полученные после упаривания растворителя кристаллы суспендируют в петролейном эфире и фильтруют. Продукт выделяют в виде кристаллов желтого цвета (4 г, 91.4 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 8.10-7.11 (м, 8H), 4.22-4.00 (м, 4H). Масса (CI Способ): 302, 106.

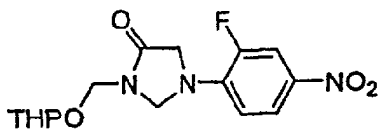
Приготовление 18: 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-3-гидроксиметил-4-имидазолидинон



Смесь 1-(3-фтор-4-нитрофенил)-4-имидазолидинона (9 г, 40 ммоль) (полученного в приготвлении 13) и 40% раствор формальдегида (100 мл) нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционной смеси дают возможность остыть до комнатной температуры, а затем добавляют смесь воды со льдом. Твердый осадок фильтруют и высушивают, что дает продукт в виде твердого вещества желтого цвета (8.5 г, 83% выход).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 200 МГц): δ 8.10-7.95 (м, 2H), 6.90-6.80 (м, 1H), 6.20 (т, $J = 6.8$ гц, 1H), 5.13 (д, $J = 2.9$ гц, 2H), 4.77 (д, $J = 7.3$ гц, 2H), 4.19 (с, 2H). Масса (CI способ): 226.

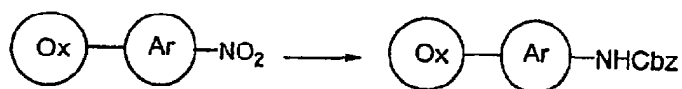
Приготовление 19: 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-3-гидроксиметил-4-имидазолидинон



Раствор 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-3-гидроксиметил-4-имидазолидинона (6.7 г, 26.2 ммоль) (полученного в приготвлении 18), п-толуолсульфонат пиридиния (PPTS) (65 мг, 0.39 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (3.6 мл, 39.4 ммоль) в дихлорметане (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (400 мл), промывают полунасыщенным рассолом (2x100 мл) и высушивают. Полученный остаток выпаривают, растворитель пропускают через колонку из силикагеля, чтобы получить продукт в виде твердого вещества желтого цвета (7 г, 79%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 8.05-7.85 (м, 2H), 6.60-6.45 (м, 1H), 5.30-4.70 (м, 5H), 4.17 (с, 2H), 4.20-3.30 (м, 4H), 2.00-1.40 (м, 6H). Масса (CI способ): 340, 256, 237.

Приготовление 20: Общая процедура превращения

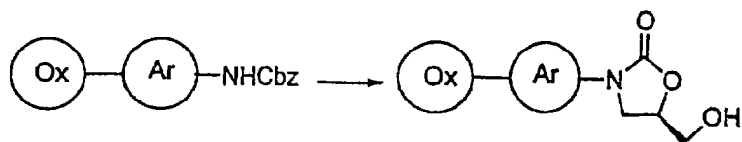


где 'Ox' представляет собой пятичленную гетероциклическую группу, содержащую два гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и замещенную с помощью =O или =S группы, гетероцикл может быть также сконденсирован с замещенной или незамещенной фенильной группой и 'Ar' представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо.

Раствор нитросоединения в ТГФ гидрируют над 10% Pd на активированном угле (каталитическое количество) в течение ночи. После полного расхода исходного продукта добавляют 5% раствор Na_2CO_3 (2.2 эквивалента) в воде, затем бензилхлорформинат (1.2 эквивалента) при 0°C . После перемешивания реакционной смеси в течение 3 часов при комнатной температуре ее фильтруют через подушку из целита и промывают этилацетатом. Органический слой выделяют из фильтрата и промывают дважды водой, затем рассолом. Органический экстракт высушивают, выпаривают и очищают на колонке из силикагеля.

Примеры:

А. Общая процедура превращения

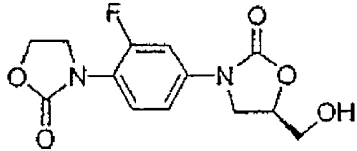
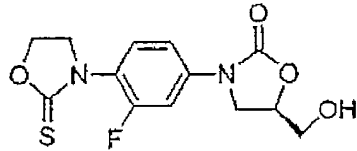
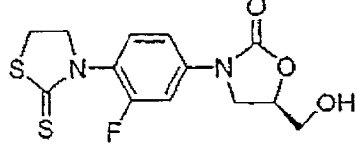


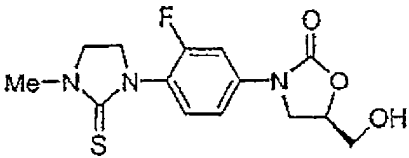
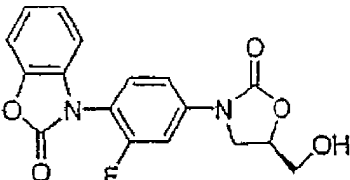
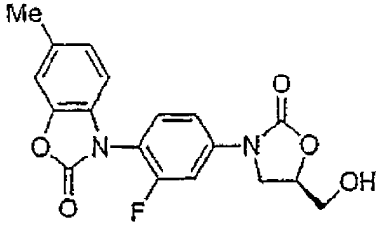
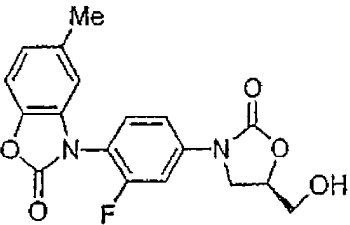
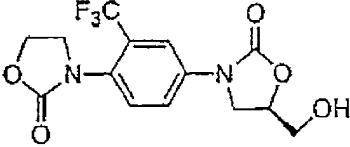
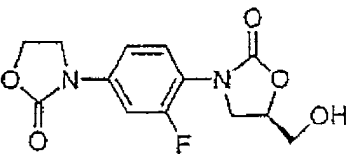
где 'Ox' представляет собой пятичленную гетероциклическую группу, содержащую два гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы и замещенных с помощью =O или =S группы, гетероцикл может быть также сконденсирован с замещенной или

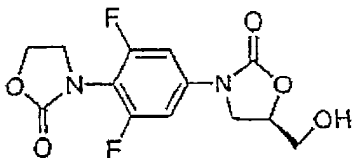
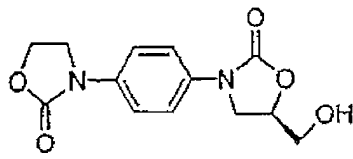
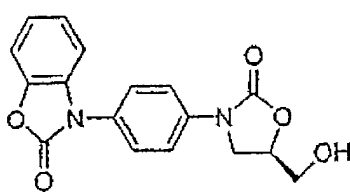
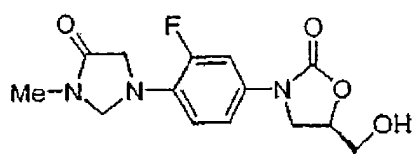
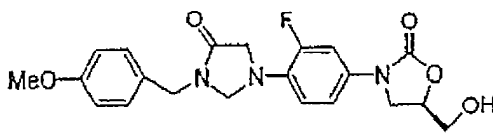
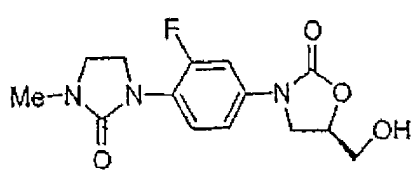
незамещенной фенильной группой, и 'Ar' представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо.

К раствору начального продукта в сухом ТГФ при -78°C в атмосфере аргона добавляют по каплям 1.6М BuLi (1.2 эквивалента). Реакционную смесь перемешивают в течение 45 минут при той же самой температуре, а затем добавляют R-глицидил бутират (1.2 эквивалента). Перемешивание продолжают в течение часа при -78°C . Затем ледяную баню удаляют при контролировании ТСХ. Через 3-12 часов реакционную смесь гасят насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают водой, рассолом и высушивают. Полученный после упаривания растворителя остаток хроматографируют на силикагеле, чтобы получить продукт.

Соединения по примерам 1-19 были получены в соответствии с общей процедурой А

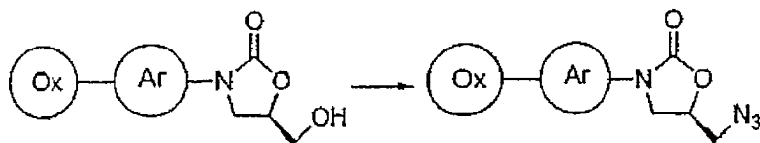
Пример №	Структура	Аналитические данные
1		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 200 МГц): δ 7.68-7.50 (м, 2H), 7.38 (д, $J=8.8$ гц, 1H), 5.23 (т, $J=5.8$ гц, 1H), 4.73-4.72 (м, 1H), 4.47 (т, $J=7.4$ гц, 2H), 4.14-3.80 (м, 4H), 3.68-3.56 (м, 2H).
2		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.73 (д, $J=1.6$ гц, 1H), 7.52 (т, $J=8.8$ гц, 1H), 7.29 (д, $J=8.8$ гц, 1H), 4.89 (уширенный синглет, 1H), 4.76 (т, $J=8.4$ гц, 2H), 4.17 (т, $J=8.8$ гц, 2H), 3.93-3.68 (м, 4H).
3		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.70 (дд, $J=12.7$ гц и 2.2 гц, 1H), 7.44-7.26 (м, 2H), 4.75-4.68 (м, 2H), 4.37 (т, $J=7.8$ гц, 2H), 4.04-3.56 (м, 4H), 3.48 (т, $J=7.8$ гц, 2H).

5	4		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.62 (дд, J = 2.4 гц и 12.7 гц, 1H), 7.47 (т, J = 8.4 гц, 1H), 7.24-7.20 (м, 1H), 4.77-4.69 (м, 1H), 4.10-3.81 (м, 5 H), 3.77-3.68 (м, 4H), 3.23 (с, 3H).
10	5		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.85-7.79 (м, 1H), 7.58 (т, J = 8.0 гц, 1H), 7.46-7.42 (м, 1H), 7.30-7.18 (м, 4H), 6.90-6.87 (м, 1H), 4.90-4.75 (м, 1 H), 4.15-4.07 (м, 3H), 3.87-3.81 (м, 1H).
20	6		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.76 (дд, J=2.4 гц и 12.2 гц, 1H), 7.53-7.26 (м, 2H), 7.11 (с, 1H), 6.97 (д, J=8.4 гц, 1H), 6.72 (д, J = 7.8 гц, 1H), 4.81-4.65 (м, 1H), 4.09-3.82 (м, 4 H), 2.41 (с, 3H), 2.09 (максимум, 1H).
30	7		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.77 (д, J = 10.4 гц, 1H), 7.57 -7.26 (м, 3H), 6.96 (д, J=7.8 гц, 1H), 6.64 (с, 1H), 4.82-4.71 (м, 1H), 4.14-4.05 (м, 3 H), 3.84-3.78 (м, 2H), 2.35 (с, 3H).
40	8		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.92-7.89 (м, 2H), 7.44 (д, J = 7.8 гц, 1H), 7.80-7.71 (м, 1H), 4.54 (т, J = 7.2 гц, 2 H), 4.08-3.89 (м, 6H), 2.16 (с, 1H).
45	9		¹ H ЯМР (CDCl ₃ +DMCO-d ₆ , 200 МГц): δ 7.69-7.48 (м, 2H), 7.23 (д, J = 8.8 гц, 1H), 4.81-4.72 (м, 1H), 4.54 (т, J = 7.4 гц, 2H), 4.13-3.69 (м, 6 H).

10		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.29 (д, J = 10.8 гц, 2H), 4.80-4.73 (м, 1H), 4.57 (т, J = 15.6 гц, 2H), 4.00-3.73 (м, 6H), 2.30 (уширенный синглет, 1H).
11		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.59 (с, 4H), 5.24 (т, J = 5.4 гц, 1H), 4.67 (уширенный синглет, 1H), 4.45 (т, J = 7.4 гц, 2H), 4.13-4.02 (м, 3H), 3.88-3.54 (м, 3H).
12		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.79 (д, J = 9.2 гц, 2H), 7.72 (д, J = 9.2 гц, 2H), 7.59-7.03 (м, 4H), 5.18 (т, J = 5.8 гц, 1H), 4.80-4.71 (м, 1H), 4.18-4.02 (м, 2H), 3.98-3.68 (м, 2H).
13		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.2 (м, 2H), 6.8 (м, 1H), 4.8 (с, 2H), 4.7 (м, 1H), 3.9 (м, 6H), 4.1 (м, 1H), 2.9 (с, 3H).
14		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.4 (дд, J = 2 гц и 15.4 гц, 1H), 7.2 (д, J = 8.8 гц, 2H), 7.0 (д, J = 9.4 гц, 1H), 6.85 (д, J = 8.4 гц, 2H), 6.5 (т, J = 9.2 гц, 1H), 4.75 (с, 3H), 4.50 (с, 2H), 3.95 (м, 6H), 3.8 (с, 3H).
15		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.55 (дд, J = 2.4 гц и 3.4 гц, 1H), 7.45 (т, J = 8.8 гц, 1H), 7.10 (дд, J = 2.2 гц и 13.0 гц, 1H), 4.66 (м, 1H), 3.81 (м, 6H), 3.47 (т, 2H), 2.8 (с, 3H).

16		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.5 (м, 4H), 4.7 (м, 1H), 3.8-3.4 (м, 8H), 2.8 (с, 3H).
17		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.7-7.2 (м, 9H), 4.8-4.6 (м, 1H), 4.5 (с, 2H), 4.1-3.7 (м, 6H). 3.4 (т, J=8.8 гц, 2H)
18		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.5-7.7 (м, 4H), 7.3-7.4 (м, 2H), 7.2 (д, J= 8.8 гц, 1H), 7.1 (м, 4H), 4.7 (м, 1H), 3.9-4.1 (м, 6H), 3.9 (с, 1H), 3.7 (м, 1H).
19		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.5 (м, 4H), 7.2 (м, 1H), 7.0 (м, 2H), 4.7 (м, 2H), 4.0 (м, 7H), 3.8 (м, 1H).

В. Общая процедура превращения



где 'Ох' представляет собой пятичленную гетероциклическую группу, содержащую два гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы и замещенных с помощью =O или =S группы, гетероцикл может быть также сконденсирован с замещенной или незамещенной фенильной группой, и 'Ar' представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо.

К раствору спирта, триэтиламина (2.2 эквивалента) в сухом дихлорметане добавляют при 0°C в атмосфере аргона метансульфонилхлорид (1.1 эквивалент). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры в течение более 2 часов, а затем разбавляют дихлорметаном. Органический слой промывают водой, рассолом и высушивают. Полученный остаток вышаривают, растворитель помещают в сухой ДМФА,

ДМФА, а затем добавляют при комнатной температуре NaN₃ (1.5 эквивалента).

Полученную смесь нагревают до температуры 80°C в течение 2-5 часов при

контролировании с помощью TLC. Реакционной смеси дают возможность достичь

комнатной температуры, затем добавляют воду и экстрагируют этилацетатом.

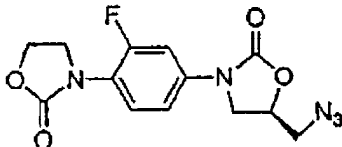
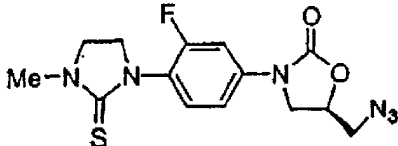
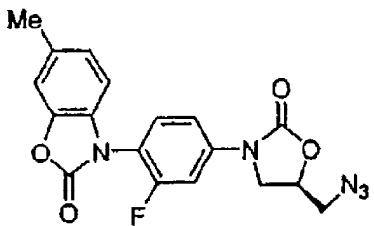
Объединенные органические экстракты промывают водой (3 раза), рассолом и

высушивают. Остаток, полученный после выпаривания растворителя, пропускают через

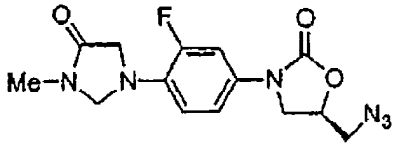
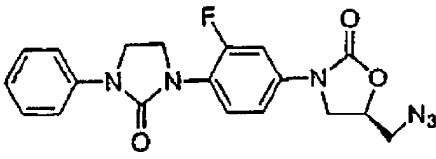
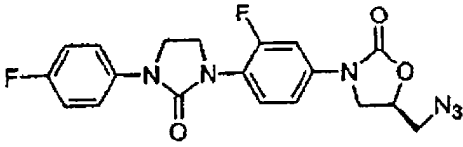
колонку, чтобы получить азид.

Соединения по примерам 20-31 были получены в соответствии с общей процедурой

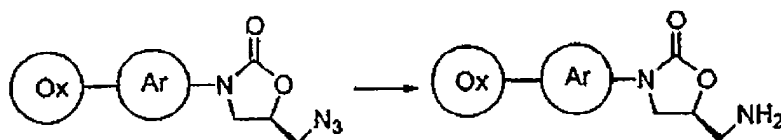
В

Пример №	Структура	Аналитические данные
20		¹ H ЯМР (DMCO-d, 200 МГц): δ 7.67-7.52 (м, 2H), 7.38 (д, J=8.8 гц, 1H), 4.95-4.88 (м, 1H), 4.47 (т, J=7.2 гц, 2H), 4.16 (т, J=9.4 гц, 1H), 4.02-3.64 (м, 5H).
21		¹ H ЯМР (CDC1 ₃ , 200 МГц): δ 7.62 (дд, J = 2.4 гц и 12.7 гц, 1H), 7.48 (т, J = 8.4 гц, 1H); 7.22-7.17 (м, 1H), 4.85-4.73 (м, 1H), 4.16-3.52 (м, 4H), 3.22 (с, 3H).
22		¹ H ЯМР (CDC1 ₃ , 200 МГц): δ 7.75 (дд, J= 2.0 гц и 12.2 гц, 1H), 7.54 (т, J = 8.8 гц, 1H), 7.40-7.26 (м, 1H), 7.10 (с, 1H), 6.97 (д, J = 7.8 гц, 1H), 6.71 (д, J = 6.8 гц, 1H), 4.87-4.79 (м, 1H), 4.17-3.57 (м, 4H), 2.41 (с, 3H).

23		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.81 (д, 1H), 7.54 (т, 1H), 7.45-7.01 (м, 3H), 6.67 (с, 1H), 4.91-4.79 (м, 1H), 3.95-3.47 (м, 4H), 2.38 (с, 3H).
24		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.89 (д, $J = 7.4$ гц, 2H), 7.43 (д, $J = 9.4$ гц, 1H), 4.87-4.80 (м, 1H), 4.54 (т, $J = 7.2$ гц, 2H), 4.12 (т, $J = 8.8$ гц, 2H), 3.97-3.55 (м, 4H).
25		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.71-7.50 (м, 2H), 7.17 (д, $J = 8.8$ гц, 1H), 4.89-4.75 (м, 1H), 4.52 (т, $J = 7.2$ гц, 2H), 4.47-3.55 (м, 6H).
26		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.31 (с, 2H), 4.83-4.81 (м, 1H), 4.57 (т, $J = 7.8$ гц, 2H), 4.09-3.55 (м, 6H).
27		^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 200 МГц): δ 7.64 (с, 4H), 4.98-4.89 (м, 1H), 4.50 (т, $J = 7.4$ гц, 2H), 4.25-4.07 (м, 4H), 3.88-3.70 (м, 2H).
28		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.75 (д, $J = 9.2$ гц, 2H), 7.59 (д, $J = 9.2$ гц, 2H), 7.48-7.03 (м, 4H), 4.89-4.81 (м, 1H), 4.16 (т, $J = 9.2$ гц, 1H), 3.98-3.58 (м, 3H).

29		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.5-7.4 (дд, 1H), 7.1 (дд, 1H), 6.5 (т, 1H), 4.9 (с, 2H), 4.8-4.7 (м, 1H), 4.1-3.5 (м, 6H), 3.0 (с, 3H).
30		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.6 (м, 4H), 7.35 (т, 2H), 7.0-7.2 (м, 2H), 4.8 (м, 1H), 4.1 (м, 1H), 4.0 (с, 4H), 3.9 (м, 1H), 3.7 (м, 2H).
31		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.6 (м, 4H), 7.2 (м, 1H), 7.0 (м, 2H), 4.8 (м, 1H), 4.1 (м, 1H), 4.0 (с, 4H), 3.9 (м, 1H), 3.6 (м, 2H).

С. Общая процедура превращения



где 'Ox' представляет собой пятичленную гетероциклическую группу, содержащую два гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и замещенную с помощью =O или =S группы, гетероцикл может быть также сконденсирован с замещенной или незамещенной фенильной группой, и 'Ar' представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо.

Процедура (i):

Раствор азиды в ТГФ: MeOH (1:3) гидрируют над 10% Pd на активированном угле в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаток кристаллизуют в MeOH, чтобы получить амин.

Процедура (ii):

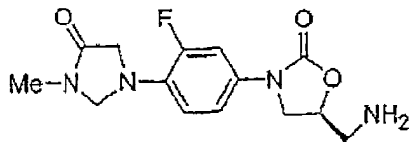
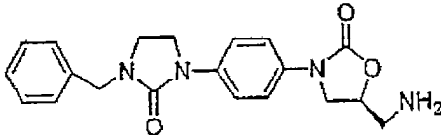
Трифенилфосфин (1.3 эквивалента) добавляют одной порцией к раствору азиды в сухом ТГФ и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6

часов. Добавляют воду (несколько капель), и реакционную смесь нагревают до температуры 60 °С в течение ночи. Растворитель выпаривают, и остаток пропускают через колонку из силикагеля, чтобы получить амин.

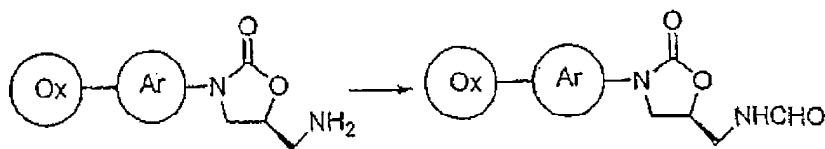
Соединения по примерам 32-37 были получены в соответствии с общей процедурой

С

Пример №	Структуры	Аналитические данные
32		¹ H ЯМР (ДМСО-d ⁶ , 200 МГц): δ 7.66-7.50 (м, 2H), 7.37 (d, J= 9.4 гц 1H), 4.66- 4.60 (м, 1H), 4.47 (т, J = 7.8 гц, 2 H), 4.12-3.83 (м, 6 H), 2.91-2.80 (м, 2 H). Температура плавления: 147 °С
33		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.63-7.55 (дд, J = 2.0 гц и 13.0 гц, 1H), 7.49-7.22 (м, 2H), 4.63-4.60 (м, 1H) 4.09 (т, J = 8.8 гц, 1H), 4.03-3.73 (м, 4H), 3.32 (м, 3H), 3.08 (с, 3H).
34		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 8.02 (с, 2H), 7.87-7.83 (м, 2К), 7.50 (д, J = 8.2 гц, 1H), 4.84 (с, 1H), 4.54 (т, J = 7.4 гц, 2H), 4.20-3.90 (м, 6H).
35		¹ H ЯМР (ДМСО-d ⁶ , 200 МГц): δ 7.57 (с, 4H), 4.63-4.61 (м, 1H), 4.44 (т, J=7.2 гц, 2H), 4.08-3.82 (м, 4H), 2.86-2.82 (м, 2H).

36		¹ H ЯМР (CDC1 ₃ , 200 МГц): δ 7.6-7.4 (дд, 1H), 7.1 (дд, 1H), 6.6 (т, 1H), 4.9 (с, 2H), 4.6 (м, 1H), 4.1-3.7 (м, 4H), 3.2-2.8 (м, 5H).
37		¹ H ЯМР (CDC1 ₃ , 200 МГц): δ 7.62-7.40 (м, 34), 7.3 (с, 5H), 4.7 (м, 1H), 4.5 (с, 2H), 4.1 (м, 2H), 3.9-3.8 (м, 4H), 3.4 (т, 2H).

D. Общая процедура превращения



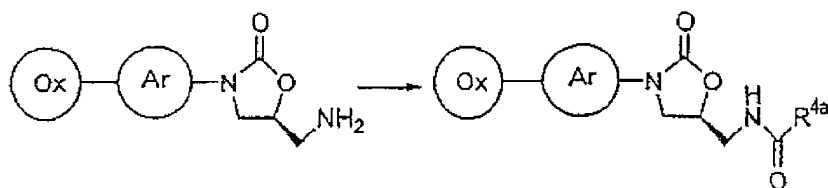
где 'Ox' представляет собой пятичленную гетероциклическую группу, содержащую два гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и замещенную с помощью =O или =S группы, гетероцикл может быть также сконденсирован с замещенной или незамещенной фенильной группой, и 'Ar' представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо.

Раствор амина в метилформиате нагревают до температуры 80°C в течение ночи. Летучие вещества удаляют при низком давлении, и полученный остаток пропускают через колонку, чтобы получить формиат в очень чистом виде.

Соединения по примерам 38 и 39 были получены в соответствии с общей процедурой D

Пример №	Структуры	Аналитические данные
38		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 8.27 (с, 1H), 7.66-7.49 (м, 2H), 7.15 (д, $J=8.8$ гц, 1H), 6.15 (уширенный синглет, 1H), 4.82 (м, 1H), 4.52 (т, $J=7.4$ гц, 2H), 4.48-4.02 (м, 3H), 3.84-3.70 (м, 3H).
39		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 8.27 (с, 1H), 7.26-7.23 (м, 2H), 6.32 (уширенный синглет, 1H), 4.82 (уширенный синглет, 1H), 4.58 (т, $J=7.2$ гц, 2H), 4.214-3.68 (м, 6H).

Е. Общая процедура превращения



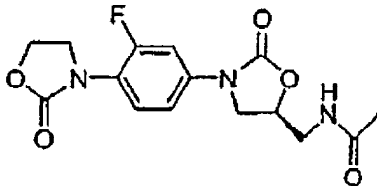
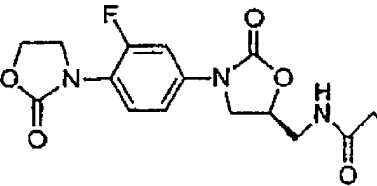
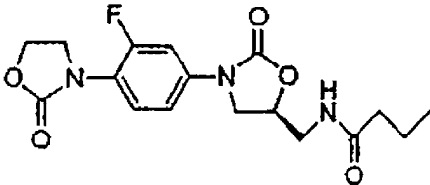
где 'Ox' представляет собой пятичленную гетероциклическую группу, содержащую два гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и замещенную с помощью =O или =S группы, гетероцикл может быть также сконденсирован с замещенной или незамещенной фенильной группой, 'Ar' представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, и R^{4a} представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_2-C_6) алкенил, галоген (C_1-C_6) алкил, арилокси, (C_2-C_6) алкенилокси, арилоксикарбонил или (C_1-C_6) алкоксикарбонил.

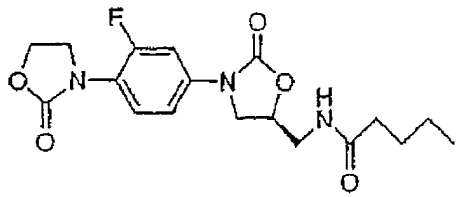
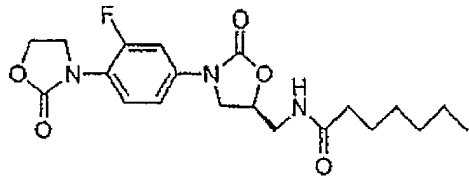
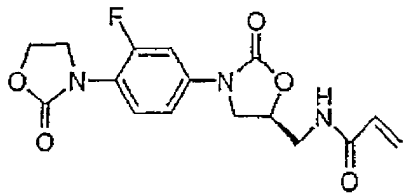
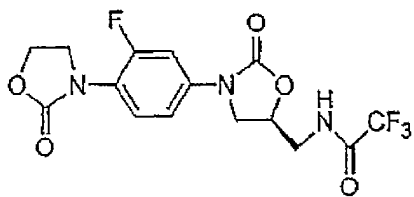
К раствору амина (1 эквивалент) в сухом дихлорметане при 0°C в атмосфере аргона добавляют по каплям Et_3N (2.5 эквивалента), а затем соответствующую хлористоводородную кислоту (1.2 эквивалент). После перемешивания при комнатной температуре в течение от 1 до 6 часов (ТСХ контроль) реакционную смесь разбавляют

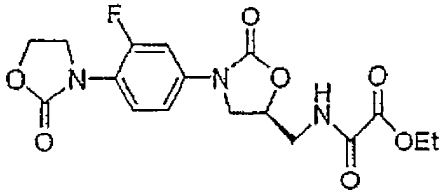
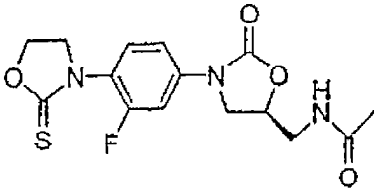
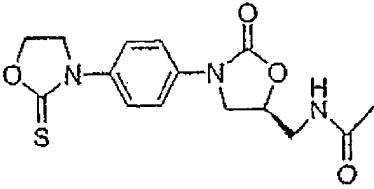
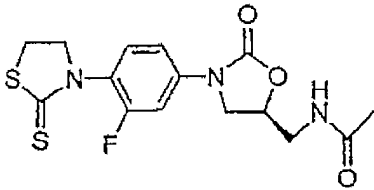
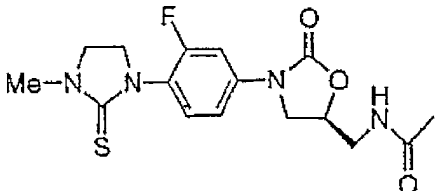
дихлорметаном и дважды промывают водой, а затем рассолом. Органический экстракт высушивают, выпаривают и пропускают через колонку, чтобы получить ацилированный продукт.

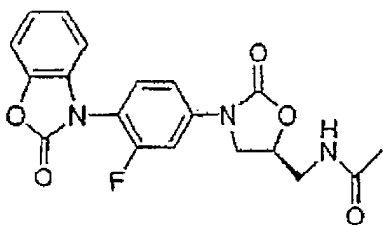
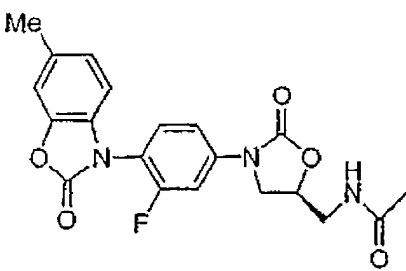
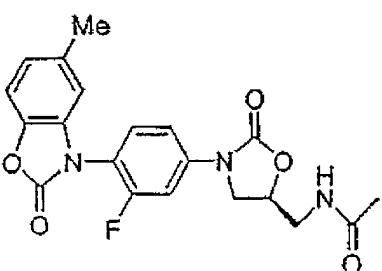
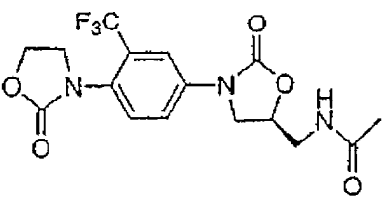
Соединения по примерам 40-70 были получены в соответствии с общей процедурой

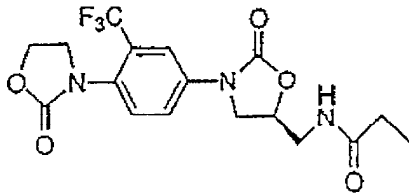
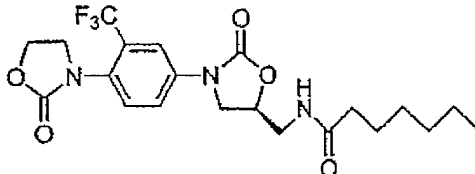
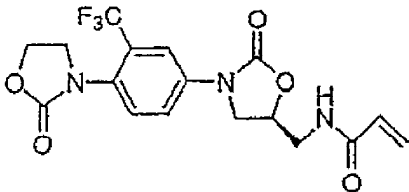
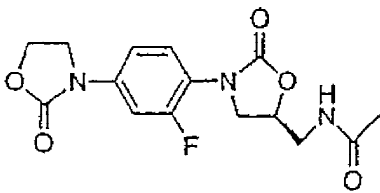
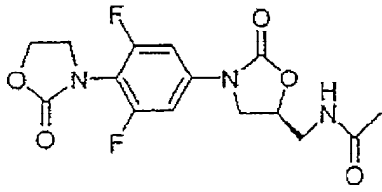
Е

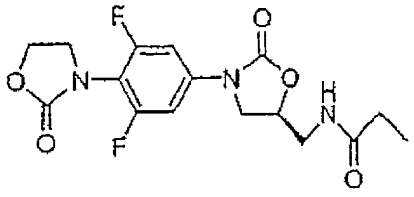
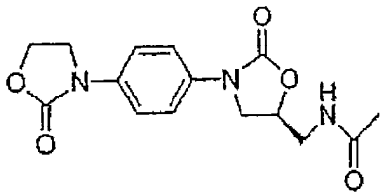
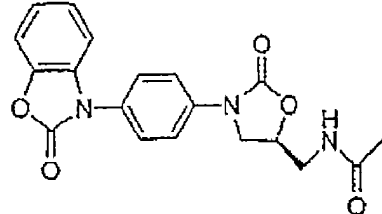
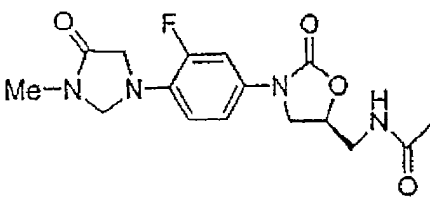
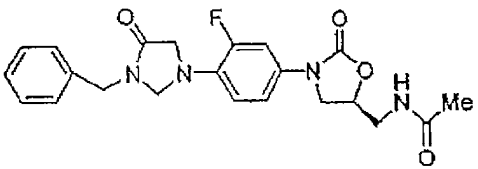
Пример №	Структуры	Аналитические данные
40		¹H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.62 (дд, J = 2.60 гц и 13.4 гц, 1H), 7.52 (д, J = 8.60 гц, 1H), 7.13-7.17 (м, 1H), 5.96-5.99 (м, 1H), 4.82-4.76 (м, 1H), 4.52 (т, J = 7.40 гц, 2H), 4.01-4.09 (м, 3H), 3.62-3.81 (м, 3H), 2.02 (с, 3H).
41		¹H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.66-7.49 (м, 2H), 7.16 (д, J = 8.8 гц, 1H), 6.03 (уширенный синглет, 1H), 4.82-4.78 (м, 1H), 4.52 (т, J = 7.8 гц, 2H), 4.09-4.0 (м, 3H), 3.83-3.65 (м, 3H), 2.24 (квартет, J = 7.8 гц, 2H), 1.13 (т, J = 7.8 гц, 3H). Температура плавления: 203°C
42		¹H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.66-7.49 (м, 2H), 7.15 (д, J = 8.8 гц, 1H), 6.01 (уширенный синглет, 1H), 4.81-4.75 (м, 1H), 4.52 (т, J = 7.8 гц, 2H), 4.09-4.01 (м, 3H), 3.83-3.65 (м, 3H), 2.19 (т, J = 7.4 гц, 2H), 1.65-1.58 (м, 2H), 0.98 (т, J = 7.4 гц, 3H). Температура плавления: 211°C

43		¹H ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 7.66-7.49 (м, 2H), 7.15 (д, J = 8.8 гц, 1H), 6.00 (уширенный синглет, 1H), 4.82-4.76 (м, 1H), 4.52 (т, J = 7.8 гц, 2H), 4.09-4.01 (м, 3H), 3.83=3.65 (м, 3H), 2.21 (т, J = 7.4 гц, 2H), 1.57-1.49 (м, 2H), 1.38-1.20 (м, 2H), 0.89 (т, J=7.3 гц, 3H). Температура плавления: 187°C
44		¹H ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 7.68-7.52 (м, 2H), 7.17 (д, 8.6 гц, 1H), 5.96 (максимум, 1H), 4.81 (максимум, 1H), 4.54 (т, J=7.2 гц, 2H), 4.11-3.67 (м, 6H), 2.22 (т, J = 7.4 гц, 2H), 1.60 (уширенный синглет, 8H), 0.87 (с, 3H). Температура плавления: 131°C
45		¹H ЯМР (CDCl₃+ДМСО-d₆, 200 МГц): δ 7.97 (уширенный синглет, 1H), 7.6-7.40 (м, 2H), 7.10 (д, J = 8.8 гц, 1H), 6.35-6.15 (м, 2H), 5.63 (дд, J = 4.0 гц и 8.3 гц, 1H), 4.79-4.86 (м, 1H), 4.53 (т, J = 7.8 гц, 2H), 4.05 (т, J = 6.8 гц, 2H), 3.89-3.56 (м, 4H). Температура плавления: 196°C
46		¹H ЯМР (CDCl₃+ДМСО-d₆, 200 МГц): δ 9.38 (уширенный синглет, 1H) 7.67-7.5(м, 2H), 7.20 (д, J = 8.8 гц, 1H), 4.88-4.87 (м, 1H), 4.53 (т, J = 7.8 гц, 2H), 4.16-4.02 (м, 3H), 3.89-3.70 (м, 1H), 3.67-3.65 (м, 2H). Температура плавления: 194°C

5 10 15	47		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.66-7.49 (м, 2H), 7.15 (д, J = 8.8 гц, 1H), 4.85-4.83 (м, 1H), 5.55-4.47 (м, 2H), 4.37-4.31 (м, 2H), 4.14-3.90 (м, 3H), 3.88-3.60 (м, 3H), 1.40 (т, J=7.3гц, 3H). Т. плавления: 160°C
20 25 30	48		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.75-7.05 (м, 3H), 6.05 (уширенный синглет, 1H), 4.95-4.62 (м 2H), 4.52 (т, J=7.6гц, 1H), 4.30-3.32 (м, 6H), 2.02 (с, 3H).
35 40 45	49		¹ H ЯМР (CDCl ₃ +CD ₃ OD 200 МГц): δ 7.5 (д, J = 7.8 гц, 2H), 7.3 (д, J = 7.8 гц, 2H), 4.8 (с, 1H), 4.4(с, 4H), 4.1 (т, 1H), 3.8 (т, 1H), 3.5 (с, 1H), 32.3 (с, 1H), 2.01 (с, 3H).
50 55 60	50		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.99 (максимум, 1H), 7.73 (д, J = 13.0 гц, 1H), 7.43 (д, J = 8.0 гц, 1H) 7.31 (д, J = 8.8 гц, 1H), 4,83 (максимум, 1H), 4.42 (т, J=7.6 гц, 2H), 4.15-3.89 (м, 2H), 3.62-3.55 (м, 4H), 2.0 (с, 3H). Температура плавления: 220 °C
65 70 75	51		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.61 (дд, J = 2.6 гц и 12.7 гц, 1H), 7.48 (т, J = 8.4 гц, 1H), 7.19 (дд, J = 2.6 гц и 8.8 гц, 1H), 6.15 (т, J = 8.4 гц, 1H), 4.79-4.77 (м, 1H), 4.05 (т, J = 8.8 гц, 1H), 3.97-3.88 (м, 2H), 3.81-3.74 (м, 3H), 3.69-3.61 (м, 2H), 3.23 (с, 3H), 2.03 (с, 3H). Температура плавления: 171°C

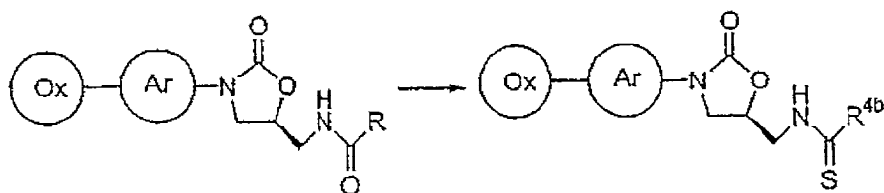
5	52		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.76 (дд, J = 2.2 гц и 12.0 гц, 1H), 7.53 (т, J = 8.4 гц, 1H), 7.37-7.14 (м, 4H), 6.82 (т, J = 3.4 гц, 1H), 6.03 (т, J = 5.4 гц, 1H), 4.83-4.80 (м, 1H), 4.10 (т, J = 9.0 гц, 1H), 3.88-3.80 (м, 1H), 3.71-3.66 (м, 2H), 2.04 (с, 3H).
15	53		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.74 (дд, J = 2.6 гц и 12.2 гц, 1H), 7.53 (т, J = 8.4 гц, 1H), 7.49-7.26 (м, 1H), 7.10-6.95 (м, 2H), 6.72-6.68 (м, 1H), 6.09-6.01 (м, 1H), 4.84 (уширенный синглет, 1H), 4.10 (т, J = 8.8 гц, 1H), 3.88-3.66 (м, 3H), 2.41 (с, 3H), 2.04 (с, 3H). Температура плавления: 213°C
30	54		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.80-6.94 (м, 5H), 6.63 (с, 1H), 6.0 (уширенный синглет, 1H), 4.82-4.90 (м, 1H), 4.11 (т, J = 9.2 гц, 1H), 3.89-3.66' (м, 3H), 2.35 (с, 3H), 2.09 (с, 3H). Температура плавления: 202 °C
40	55		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.93 (с, 1H), 7.76 (д, J = 8.8 гц, 1H), 7.42 (д, J = 8.8 гц, 1H), 6.57 (уширенный синглет, 1H), 4.79 (уширенный синглет, 1H), 4.52 (т, J = 7.8 гц, 2H), 4.1 1-3.60 (м, 6H), 1.99 (с, 3H). Температура плавления: 143°C

56		¹H ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 7.93-7.79 (м, 2H), 7.43 (д, J = 8.8 гц, 1H), 6.12 (уширенный синглет, 1H), 4.82-4.78 (м, 1H), 4.53 (т, J = 7.4 гц, 2H), 4.09 (т, J = 9.4 гц, 1H), 3.96-3.66 (м, 5H), 2.30-2.17 (м, 2H), 1.20 (т, J = 9.4 гц, 3H). Температура плавления: 143°C
57		¹H ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 7.91 (с, 1H), 7.78 (д, J = 8.2 гц, 1H), 7.42 (д, J=8.2гц, 1H), 6.26 (уширенный синглет, 1H), 4.80 (уширенный синглет, 1H), 4.52 (т, J = 7.2 гц, 2H), 4.06 (т, J = 9.4 гц, 1H), 3.95-3.67 (м, 5H), 2.47-2.05 (м, 4H), 1.83-1.54 (м, 6H), 0.83-0.78 (м, 3H). Температура плавления: гигроскопический
58		¹H ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 7.92 (с, 1H), 7.85 (д, J = 8.2 гц, 1H), 7.45 (д, J = 8.8 гц, 1H), 6.40-6.07 (м, 3H), 5.75 (д, J = 10,4 гц, 1H), 4.89 (максимум, 1H), 4.56 (т, J = 7.8 гц, 2H), 4.13 (т, J = 9.2 гц, 1H), 3.98-3.78 (м, 5H). Температура плавления: 191°C
59		¹H ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 7.65-7.41 (м, 2H), 7.23 (д, J = 7.2 гц, 1H), 6.12 (уширенный синглет, 1H), 4.80 (уширенный синглет, 1H), 4.52 (т, J = 7.8 гц, 2H), 4.47-4.00 (м, 3H), 3.81-3.59 (м, 3H), 2.05 (с, 3H). Температура плавления: 120°C
60		¹H ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 7.27 (д, J = 9.8 гц, 2H), 6.01 (максимум, 1H), 4.80 (максимум, 1H), 4.57 (т, J = 7.8 гц, 2H), 4.06-3.67 (м, 6H), 2.03 (с, 3H). Температура плавления: 219°C

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50	61		¹ H ЯМР (CDCl ₃ +ДМСО-d ₆ , 200 МГц): δ 7.32-7.26 (м, 2H), 7.09 (максимум, 1H), 4.81 (максимум, 1H), 4.58 (т, J = 7.4 гц, 2H), 4.05-3.62 (м, 6H), 2.25-2.18 (м, 2H), 1.11 (т, J-7.8 гц, 3H). Температура плавления: 224°C
	62		¹ H ЯМР (CDCl ₃ +ДМСО-d ₆ , 200 МГц): δ 7.64 (с, 2H), 7.55 (с, 2H), 7.09-7.25 (м, 1H), 4.70-4.85 (м, 1H), 4.46 (т, 2H), 4.13-3.81 (м, 4H), 3.57 (уширенный синглет, 2H), 1.96 (с, 3H). Температура плавления: 231°C
	63		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.70 (д, J = 8.8 гц, 2H), 7.54 (д, J = 8.8 гц, 2H), 7.24-6.99 (м, 4H), 6.19 (уширенный синглет, 1H), 4.80 (м, 1H), 4.09 (т, J = 8.8 гц, 1H), 3.85 (т, J = 7.0 гц, 1H), 3.69-3.63 (м, 2H), 2.02 (с, 3H). Температура плавления: 229°C
	64		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.10 (д, 1H), 6.0 (м, 3H), 4.90 (с, 2H), 4.9 (м, 1H), 4.0 (с, 3H), 3.80 (м, 3H), 3.0 (с, 3H), 2.0 (с, 3H). Температура плавления: 230°C
	65		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.26-7.46 (м, 6H), 7.01 (д, 1H), 6.63 (т, 1H), 6.05 (с, 1H), 4.71-4.89 (м, 2H), 4.77 (с, 1H), 4.60 (с, 2H), 3.94-4.04 (м, 3H), 3.61-3.76 (м, 3H), 2.01 (с, 3H).

66		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.50 (м, 2H), 7.10 (д, J = 8.4 гц, 1H), 6.18 (т, 1H), 4.7 (м, 1H), 4.0 (т, J= 9.4 гц, 1H), 3.6 (м, 7H), 2.9 (с, 3H), 2.0 (с, 3H). Температура плавления: 182°C
67		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 2.0 (с, 3H), 2.8 (с, 3H), 4.0 (т, 1H), 3.4-3.8 (м, 7H), 4.8 (м, 1H), 6.2 (м, 1H), 7.6 (м, 4H). Температура плавления: 217°C
68		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.6-7.3 (м, 9H), 6.2 (уширенный триплет, 1H), 4.8-4.7 (м, 1H), 4.5 (с, 2H), 4.06 (т, J=9.3 гц, 1H), 3.90-3.3 (м, 7H), 2.0 (с, 3H). Температура плавления: 204°C
69		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.70-7.50 (м, 4H), 7.40-7.30 (м, 2H), 7.2 (д, J = 8.8 гц, 1H), 7.1 (м, 1H), 4.80 (м, 1H), 4.0 (м, 5 H), 3.8 (м, 1H), 3.6 (м, 2H), 2.0 (с, 3H). Температура плавления: 182°C
70		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 8.3 (м, 1H), 7.6 (м, 4H), 7.3 (м, 1H), 7.2 (т, 2H), 4.7 (м, 1H), 4.1 (т, 1H), 3.8-4.0 (м, 4H), 3.7 (т, 1H), 3.0 (м, 2H), 1.8 (с, 3H). Температура плавления: 194°C

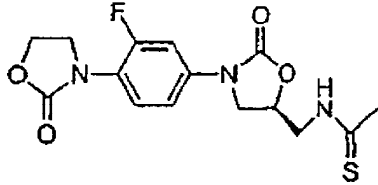
Ф. Общая процедура превращения

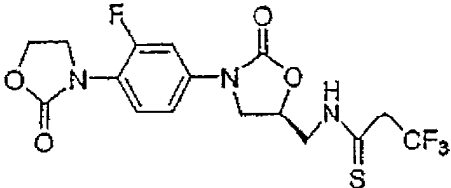
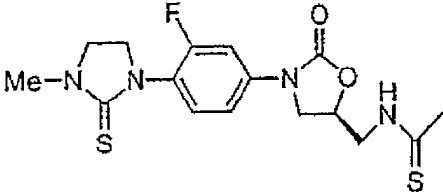
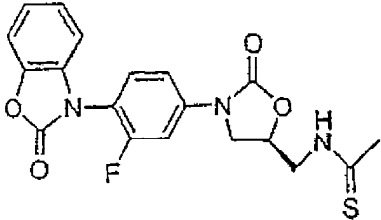
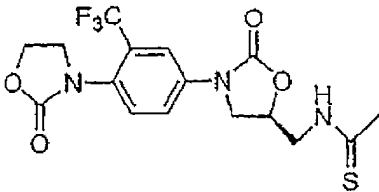
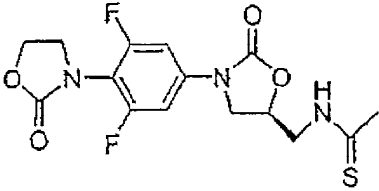


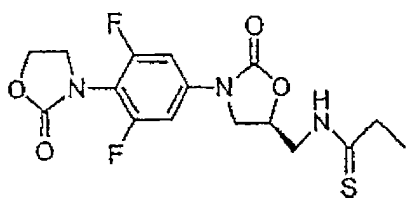
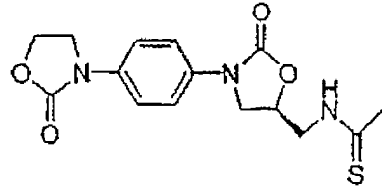
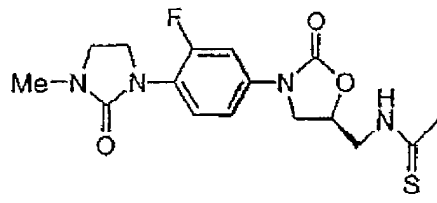
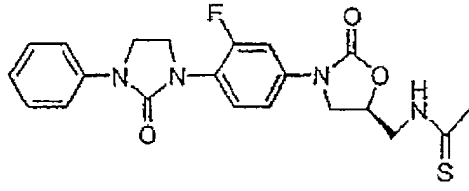
где 'Ох' представляет собой пятичленную гетероциклическую группу, содержащую два гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и замещенную с помощью =O или =S группы, гетероцикл может быть также сконденсирован с замещенной или незамещенной фенильной группой, 'Ar' представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, и R^{4b} представляет собой (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил, -C(=O)-(C₁-C₆)алкокси, -C(=O)-арилокси, -C(=S)-(C₁-C₆)алкил или -C(=S)-арил.

Раствор амида (1 эквивалент) и реагент Лавессона (0.6 эквивалента) в сухом диоксане нагревают до температуры от 55°C до 90°C в течение периода времени более, чем от 3 до 10 часов (ТСХ контроль). Реакционной смеси дают возможность остыть до комнатной температуры, и затем ее разбавляют этилацетатом. Полученную смесь промывают водой (4 раза), затем рассолом и высушивают. Полученный остаток выпаривают, растворитель пропускают через колонку из силикагеля, чтобы получить соответствующий тиацетат.

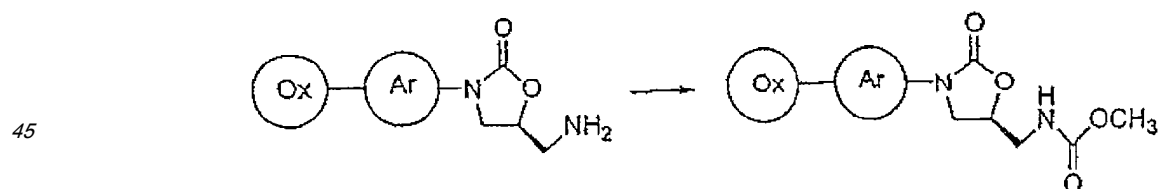
Соединения по примерам 71-80 были получены в соответствии с общей процедурой F

Пример №	Структуры	Аналитические данные
71		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.94 (уширенный синглет, 1H), 7.66-7.52 (м, 2H), 7.16 (д, J = 7.8 гц, 1H), 5.20-4.85 (м, 1H), 4.54 (т, J = 7.8 гц, 2H), 4.25-3.82 (м, 6H), 2.61 (с, 3H). Температура плавления: 171°C

5 10 15	72		¹ H ЯМР (CDCl ₃ +DMCO-d ₆ , 200 МГц): δ 10.51 (с, 1H), 7.64-7.47 (м, 2H), 7.16 (д, J = 8.8 гц, 1H), 5.01 (уширенный синглет, 1H), 4.53 (т, J = 7.2 гц, 2H), 4.29-3.89 (м, 6H), 3.63 (квартет, J = 10.2 гц, 2H). Температура плавления: 165°C
15 20 25	73		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.90 (уширенный синглет, 1H), 7.61 (дд, J = 2.4 гц и 12.8 гц, 1H), 7.50 (т, J = 8.2 гц, 1H), 5.0 (м, 1H), 4.25-3.74 (м, 8H), 3.24 (с, 3H), 2.6 (с, 3H). Температура плавления: 111°C
20 25 30	74		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.87-7.74 (м, 2H), 7.57 (т, J = 8.2 гц, 1H), 7.39-7.18 (м, 4H), 6.87-6.85 (м, 1H), 5.08-5.05 (м, 1H), 4.37-4.27 (м, 1H), 4.23-4.06 (м, 2H), 3.94 (т, J = 6.8 гц, 1H), 2.62 (с, 3H). Температура плавления: 137°C
30 35 40	75		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 8.1 (с, 1H), 7.9 (с, 1H), 7.8 (д, J = 8.7 гц, 1H), 7.4 (д, J = 8.79, 1H), 5.0 (с, 1H), 4.6 (т, 2H), 4.0 (м, 6H), 2.6 (с, 3H). Температура плавления: 154°C
40 45 50	76		¹ H ЯМР (CDCl ₃ +DMCO-d ₆ , 200 МГц): δ 10.37 (уширенный синглет, 1H), 7.50 (д, J = 10.8 гц, 2H), 4.98 (уширенный синглет, 1H), 4.55 (т, J = 7.8 гц, 2H), 4.23-3.78 (м, 6H), 2.50 (с, 3H). Температура плавления: 108°C

5	77		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.86 (уширенный триплет, 1H), 7.28 (д, $J=9.6$ гц, 2H), 5.02-4.99 (м, 1H), 4.58 (т, $J=7.4$ гц, 2H), 4.24-3.80 (м, 6H), 2.71 (квартет, $J=7.4$ гц, 2H), 1.29 (т, $J=7.8$ гц, 3H). Температура плавления: 168°C
10	78		^1H ЯМР (DMSO-d_3 , 200 МГц): δ 10.3 (с, 1H), 7.6 (с, 4H), 4.9 (м, 1H), 4.4 (т, $J = 7.3$ гц, 2H), 4.2-3.9 (м, 6H), 2.4 (с, 3H), 1.29. Температура плавления: 195°C
20	79		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 8.4 (1H), 7.5 (м, 1H), 7.0 (д, $J = 8.8$ гц, 2H), 4.9 (м, 1H), 3.9 (м, 6H), 3.5 (т, $J = 8.8$ гц, 2H), 2.9 (с, 3H), 2.5 (с, 3H). Температура плавления: 168°C
30	80		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.6 (м, 4H), 7.4 (м, 2H), 7.2 (д, $J = 8.8$ гц, 1H), 7.0 (т, 1H), 5.0 (м, 1H), 4.0 (м, 8H), 2.6 (с, 3H). Температура плавления: 165°C

40 G. Общая процедура превращения



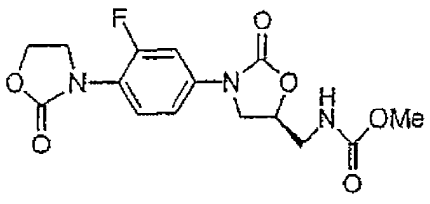
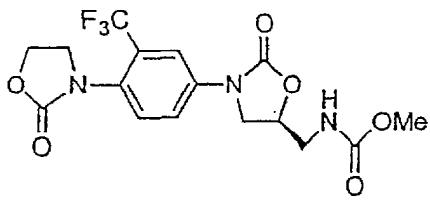
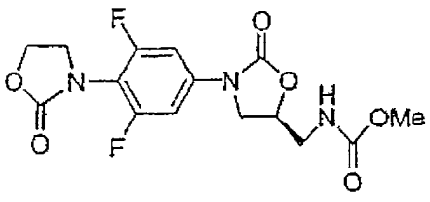
где 'Ox' представляет собой пятичленную гетероциклическую группу, содержащую два гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и замещенную с помощью =O или =S группы, гетероцикл может быть также сконденсирован с замещенной или

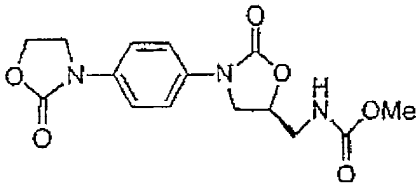
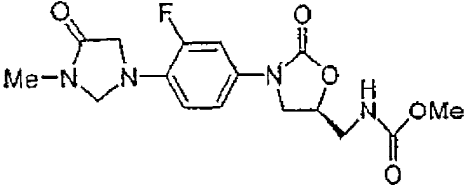
незамещенной фенильной группой, и 'Ar' представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо.

К раствору амина (1 эквивалент), Et₃N (2.2 эквивалента) в сухом дихлорметане добавляют при 0°C (1.2 эквивалент) метилхлорформиат в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и обрабатывают путем разбавления дихлорметаном с последующей промывкой водой и рассолом. Остаток, полученный после упаривания высушенного органического слоя, пропускают через колонку, чтобы получить карбамат.

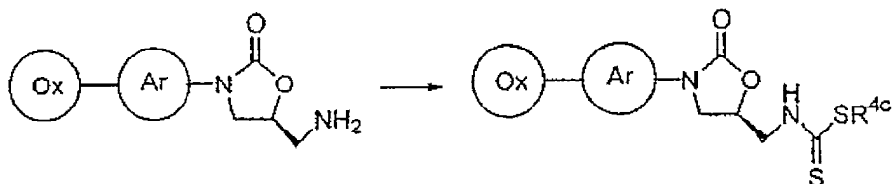
Соединения по примерам 81-85 были получены в соответствии с общей процедурой

G

Пример №	Структура	Аналитические данные
81		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.68-7.49 (м, 2H), 7.16 (д, J = 8.4 гц, 1H), 5.16 (уширенный синглет, 1H), 4.78 (уширенный синглет, 1H), 4.52 (т, J = 7.2 гц, 2H), 4.09-4.0 (м, 3H), 3.84-3.55 (м, 6H). Температура плавления: 153°C
82		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.9 (м, 2H), 7.4 (д, J = 8.3 гц, 1H), 5.2 (с, 1H), 4.8 (с, 1H), 4.5 (т, 1H), 4.0 (м, 10H). Температура плавления: 148°C
83		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.27 (д, J = 6.8 гц, 2H), 5.16 (уширенный синглет, 1H), 4.84-4.80 (м, 1H), 4.58 (т, J = 7.2 гц, 2H), 4.07-3.60 (м, 9H). Температура плавления: 157°C

5 84		¹H ЯМР (CDCl₃+DMCO-d₆, 200 МГц): δ 7.57 (с, 4H), 6.98 (уширенный синглет, 1H), 4.96-4.76 (м, 1H), 4.51 (т, J = 7.4 гц, 2H), 4.47 (м, 3H), 3.91-3.84 (м, 1H), 3.65 (с, 3H), 3.51 (уширенный синглет, 2H). Температура плавления: 195°C
10 85		¹H ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 3.0 (с, 3H), 3.5-4.1 (м, 9H), 4.7 (ушир. синглет, 1H), 4.9 (с, 2H), 5.1 (м, 1H), 6.6 (т, J=9.2гц, 1H), 7.07-7.10 (д, J=6.8гц, 1H), 7.46 (дд, J=2.4гц, J=2.4гц, 1H). Т. плавления: 226°C

Н. Общая процедура превращения

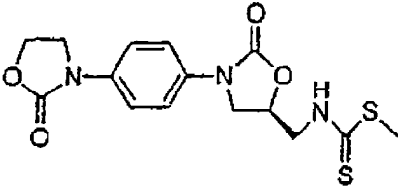
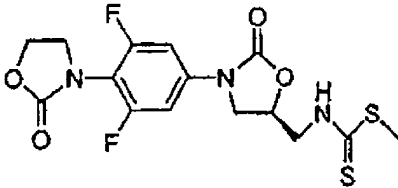


где 'Ox' представляет собой пятичленную гетероциклическую группу, содержащую два гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и замещенную с помощью =O или =S группы, гетероцикл может быть также сконденсирован с замещенной или незамещенной фенильной группой, 'Ar' представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, и R^{4c} представляет собой (C₁-C₆)алкильную группу.

К охлажденной льдом смеси амина (1 эквивалент), Et₃N (2 эквивалента) и воды (несколько капель) в EtOH добавляют в атмосфере аргона CS₂ (1 эквивалент). Затем добавляют к перемешиваемой в течение ночи при комнатной температуре смеси йодистого метила (MeI) (1.1 эквивалент) в EtOH и перемешивание продолжают еще 12 часов. Летучие вещества удаляют, и остаток помещают в этилацетат. Органическую смесь промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой, рассолом и высушивают. Полученный остаток пропускают через колонку, чтобы получить продукт.

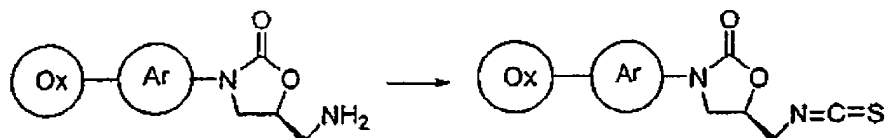
Соединения по примерам 86 и 87 были получены в соответствии с общей процедурой

Н

Пример №	Структуры	Аналитические данные
86		¹ H ЯМР (CDCl ₃ +ДМСО-d ₆ , 200 МГц): δ 9.98 (уширенный триплет, 1H), 7.55 (с, 4H), 5.05-5.02 (м, 1H), 4.50 (т, J=7.8 гц, 2H), 4.12-3.87 (м, 6H), 2.60 (с, 3H). Температура плавления: 161°C
87		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 200 МГц): δ 7.26 (с, 1H), 6.15 (д, J = 10.2 гц, 2H), 4.56-4.49 (м, 3H), 4.27-3.83 (м, 5H), 3.26-3.15 (м, 1H), 2.54 (с, 3H). Температура плавления: 147°C

I. Общая процедура превращения

Стадия (i):

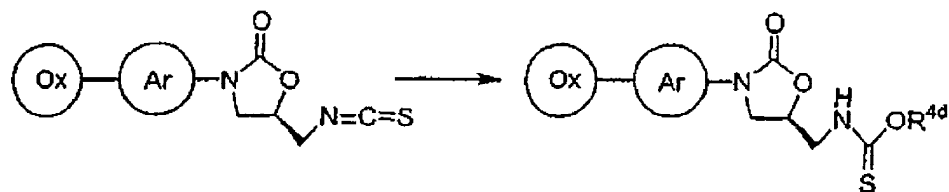


где 'Ox' представляет собой пятичленную гетероциклическую группу, содержащую два гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и замещенную с помощью =O или =S группы, гетероцикл может быть также сконденсирован с замещенной или незамещенной фенильной группой, и 'Ar' представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо.

Тиофосген (1.2 эквивалента) добавляют по каплям к раствору амина (1 эквивалент), Et₃N (2.4 эквивалента) в сухом дихлорметане при температуре бани со льдом в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры в течение более 3

часов, а затем летучие вещества удаляют. Полученный остаток напрямую загружают в колонку из силикагеля, чтобы получить продукт.

Стадия (ii):

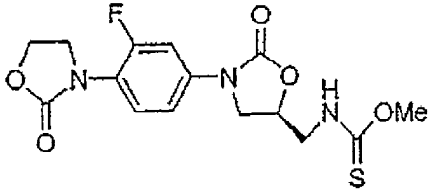
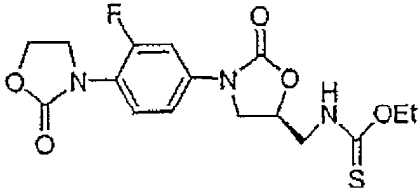
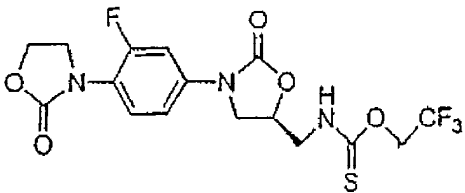
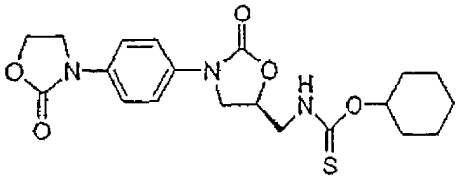


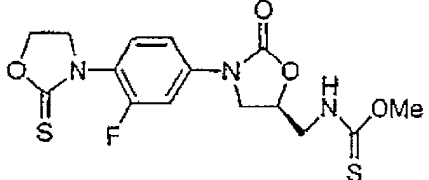
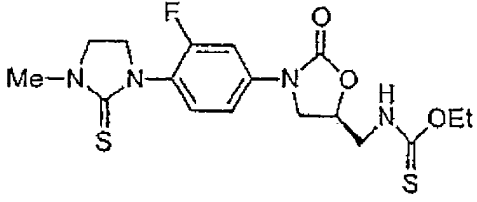
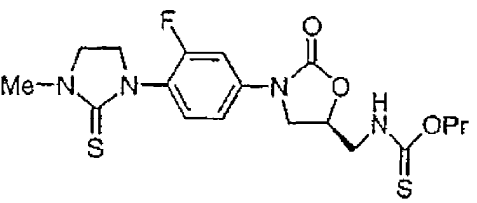
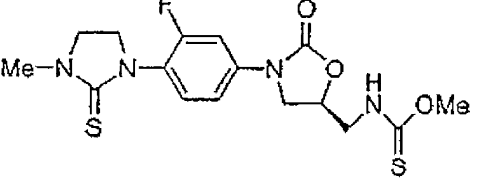
где 'Ox' представляет собой пятичленную гетероциклическую группу, содержащую два гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и замещенную с помощью =O или =S группы, гетероцикл может быть также сконденсирован с замещенной или незамещенной фенильной группой, 'Ar' представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, и R^{4d} представляет собой (C₁-C₆)алкил, цикло(C₃-C₆)алкил, -(C=O)-(C₁-C₆)алкильную группу, замещенную фтором, арилом, галоген(C₁-C₆)алкилом, гидроксид(C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкилом или (C₂-C₆)алкенилом.

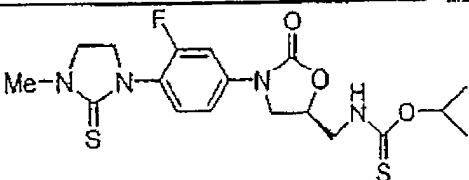
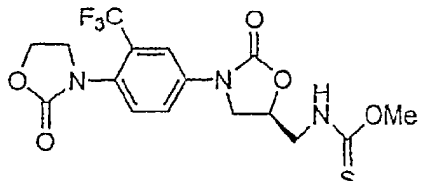
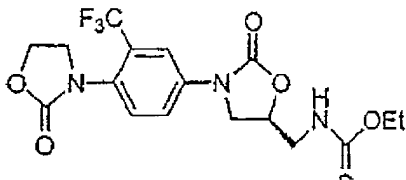
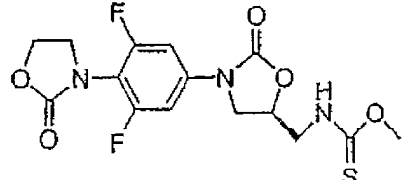
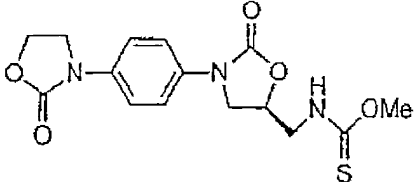
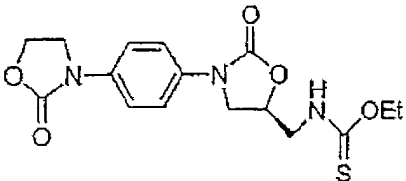
Раствор изотиоцианата в соответствующем спирте нагревают до температуры от 80 °C до 100°C при контроле с помощью ТСХ. При полном расходе исходного продукта реакционной смеси дают возможность остыть до комнатной температуры. Образованные кристаллы выделяют, промывают эфиром и высушивают под вакуумом, чтобы получить чистый продукт.

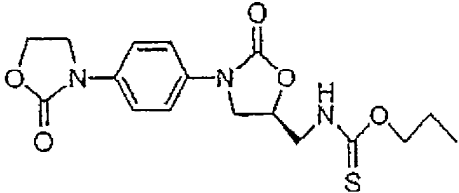
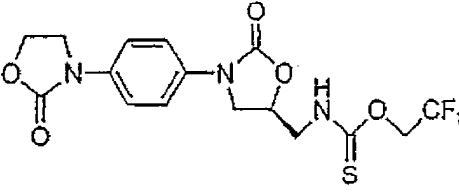
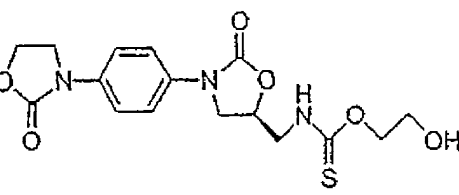
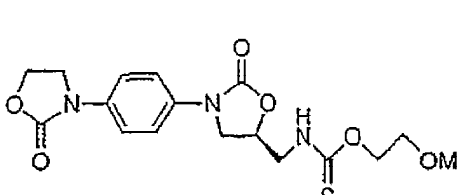
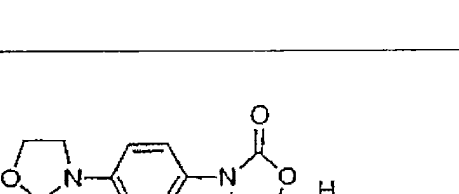
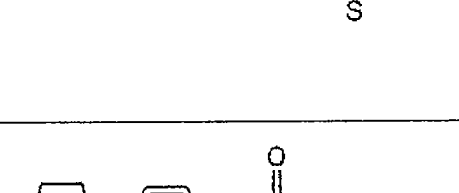
Соединения по примерам 88-129 были получены в соответствии с общей процедурой

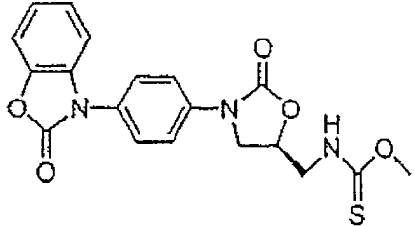
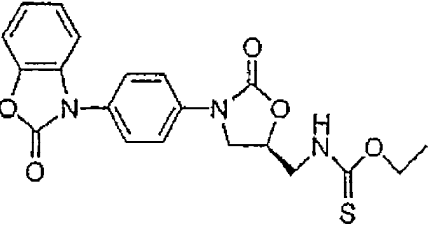
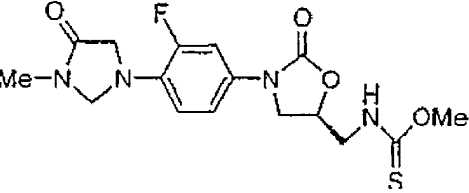
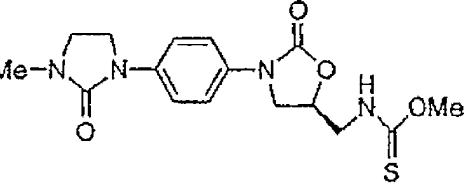
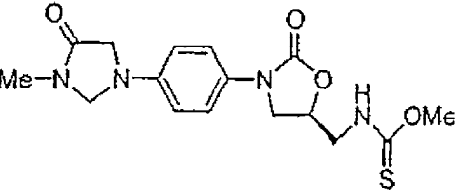
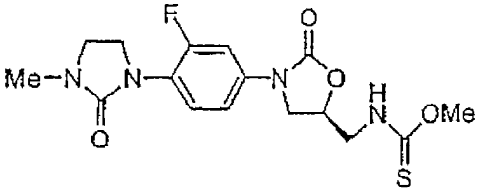
I

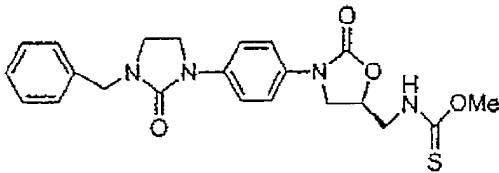
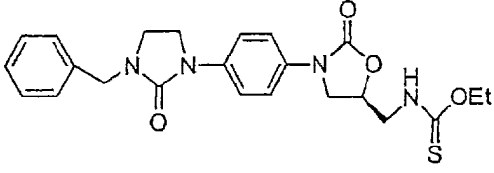
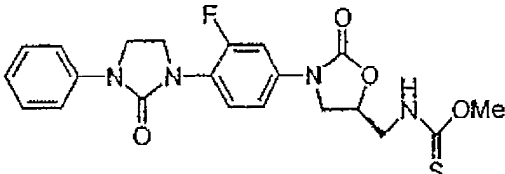
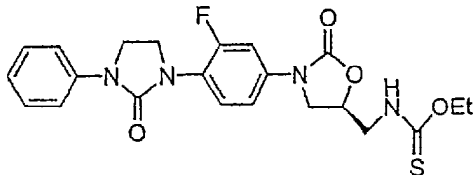
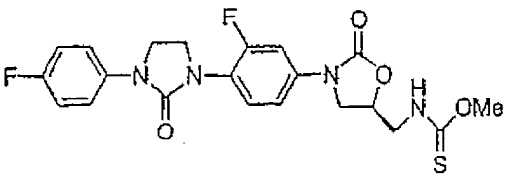
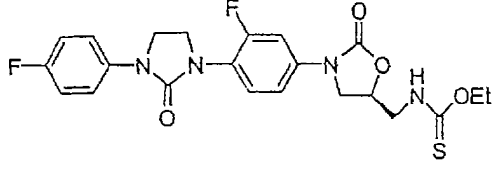
Пример №	Структуры	Аналитические данные
88		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.67-7.56 (м, 2H), 7.16 (д, $J = 2.0$ гц, 1H), 6.72 (уширенный синглет, 1H), 4.94 (уширенный синглет, 1H), 4.52 (т, $J = 7.8$ гц, 2H), 4.12-3.83 (м, 9H). Температура плавления: 137°C
89		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.66-7.50 (м, 2H), 7.15 (д, $J = 7.4$ гц, 1H), 6.66 (максимум, 1H), 4.94 (уширенный синглет, 1H), 4.56-4.43 (м, 4H), 4.12-3.84 (м, 2H), 1.32 (т, $J=6.8$ гц, 3H). Температура плавления: 208°C
90		^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}^6$, 200 МГц): δ 8.45 (уширенный синглет, 1H), 7.65-7.46 (м, 2H), 7.17 (д, $J = 8.8$ гц, 1H), 4.81 (уширенный синглет, 1H), 4.53 (т, $J = 7.4$ гц, 2H), 4.09-3.99 (м, 3H), 3.84-3.55 (м, 3H), 3.13 (квартет, $J = 10.4$ гц, 2H). Температура плавления: 184°C
91		^1H ЯМР (DMCO-d^6 , 200 МГц): δ 9.54 (м, 1H), 7.57 (с, 4H), 4.90-4.80 (м, 2H), 4.44 (т, $J=7.4$ гц, 2H), 4.21-4.01 (м, 4H), 3.88-3.77 (м, 3H), 3.56-3.53 (м, 1H), 1.23-0.97 (м, 8H). Температура плавления: 153°C

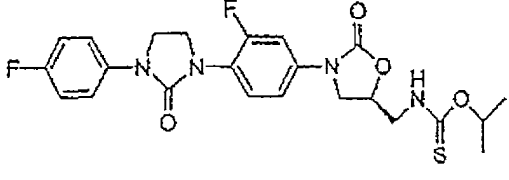
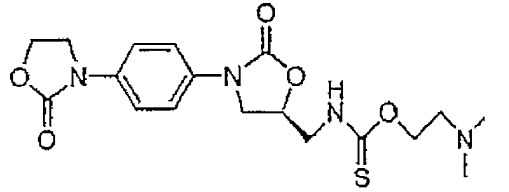
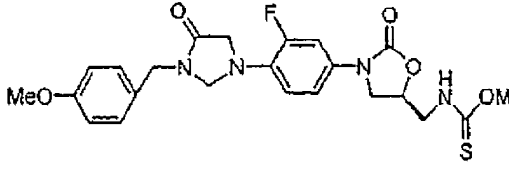
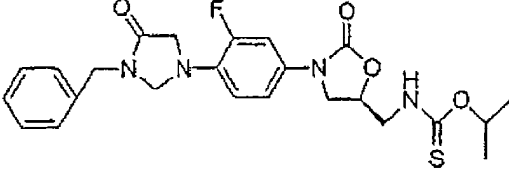
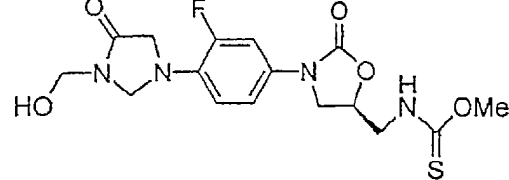
5	92		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 8.2 (м, 1H), 7.7 (д, J= 10.7 гц, 1H), 7.5 (т, J=8.8гц, 1H), 7.3 (д, J = 8.8 гц, 1H), 5.0 (м, 1H), 4.70 (т, J=8.3гц, 2H), 4.1 (м, 9H). Температура плавления: 197°C
10			
15	93		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.02 (дд, J = 2.4 гц и 12.8 гц, 1H), 7.49 (т, J = 8.8 гц и 12.8 гц, 1H), 7.20 (дд, J = 2.4 гц и 12.8 гц, 1H), 6.63 (уширенный синглет, 1H), 4.93 (м, 1H), 4.54-4.44 (квартет, J = 7.4 гц, 2H), 4.13-3.72 (м, 8H), 3.24 (с, 3H), 1.32 (т, J = 7.0 гц, 3H). Температура плавления: 197°C
20			
25	94		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.62 (дд, J = 2.4 гц и 12.6 гц, 1H); 7.49 (т, J = 8.8 гц, 1H), 7.20 (дд, J = 2.4 гц и 12.6 гц, 1H), 6.65 (уширенный синглет, 1H), 4.94 (м, 1H), 4.38 (т, J = 8.8 гц, 2H), 4.13-3.73 (м, 8H), 3.24 (с, 3H), 1.78-1.63 (м, 2H), 0.99 (т, J=7.3гц, 3H). Температура плавления: >200°C
30			
35	95		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.62 (дд, J = 2.4 гц и 12.7 гц, 1H), 7.49 (т, J = 8.8 гц, 1H), 7.20 (дд, J = 2.4 гц и 12.7 гц, 1H), 6.70 (уширенный синглет, 1H), 4.94 (м, 1H), 4.13-3.72 (м, 11H), 3.24 (с, 3H). Температура плавления: 179°C
40			

96		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.62 (дд, J = 2.4 гц и 12.7 гц, 1H), 7.49 (т, J = 8.8 гц, 1H), 7.20 (дд, J = 2.4 гц и 13.0 гц, 1H), 6.55 (уширенный синглет, 1H), 5.58-5.49 (гептет, 1H), 4.92 (м, 1H), 4.13-3.73 (м, 8H), 3.24 (с, 3H), 1.39-1.25 (м, 6H). Температура плавления: 183°C
97		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.9 (м, 2H), 7.5 (д, J = 8.79 гц, 1H), 6.7 (с, 1H), 5.0 (с, 1H), 4.5 (т, J=7.3 гц, 2H), 4.0 (м, 9H). Температура плавления: 146°C
98		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.8 (м, 2H), 7.4 (д, J = 8.79 гц, 1H), 6.7 (с, 1H), 5.0 (с, 1H), 4.5 (м, 4H), 4.0 (м, 6H), 1.3 (м, 3H). Температура плавления: 157°C
99		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.29-7.24 (м, 2H), 6.73 (максимум, 1H), 4.96 (максимум, 1H), 4.58 (т, J = 7.4 гц, 2H), 4.08-3.83 (м, 9H). Температура плавления: 182°C
100		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.52 (с, 4H), 6.81 (уширенный синглет, 1H), 4.91 (максимум, 1H), 4.49 (т, J = 7.8 гц, 2H), 4.13-3.82 (м, 9H). Температура плавления: 153°C
101		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.5 (с, 4H), 6.7 (с, 1H), 4.9 (с, 1H), 4.5 (м, 4H), 4.0 (м, 6H), 1.3 (т, J = 6.8 гц, 3H). Температура плавления: 168°C

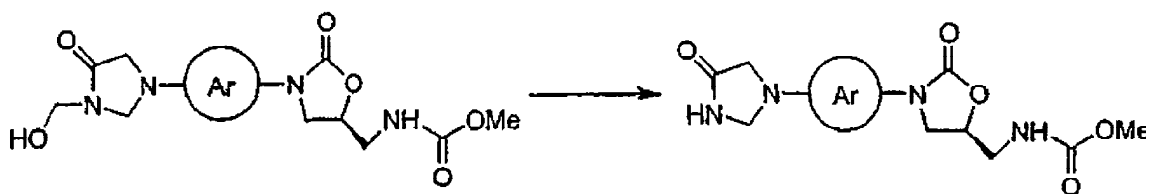
5	102		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.54 (с, 4H), 6.7 (с, 1H), 4.9 (м, 1H), 4.4 (м, 4H), 4.0 (м, 6H), 1.7 (м, 2H), 0.95 (т, J = 7.4 гц, 3H) 0.95 (т, J = 7.4 гц, 3H). Температура плавления: 176°C
10	103		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.52 (с, 4H), 7.26 (уширенный синглет, 1H), 4.96-4.77 (м, 3H), 4.50 (т, J=7.2 гц, 2H), 4.15-3.80 (м, 6H). Температура плавления: 181°C
15	104		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 9.2-8.9 (м, 1H), 7.5 (с, 4H), 5.0-4.8 (м, 1H), 4.6-4.4 (м, 4H), 4.2-3.5 (м, 8H). Температура плавления: 141°C
20	105		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.54 (с, 4H), 6.81 (уширенный триплет, 1H), 4.91 (м, 1H), 4.67-4.58 (м, 2H), 4.50 (т, J=7.2 гц, 2H), 4.13-3.82 (м, 6H), 3.68-3.63 (м, 2H), 3.38 (с, 3H). Температура плавления: 149°C
25	106		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.55 (с, 4H), 7.26 (с, 2H), 6.7 (с, 1H), 5.93 (м, 1H), 5.29 (м, 2H), 4.9 (м, 3H), 4.5 (т, J = 7.4 гц, 2H), 4.0 (м, 4H). Температура плавления: 150°C
30	107		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.54 (с, 4H), 6.57 (с, 1H), 5.5 (м, 1H), 4.92 (м, 1H), 4.5 (т, J = 7.4 гц, 2H), 4.0 (м, 6H), 1.31 (дд, J = 10.2 гц и 13.8 гц, 6H). Температура плавления: 140°C

5 108		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.72 (д, $J = 9.2$ гц, 2H), 7.57 (д, $J = 9.2$ гц, 2H), 7.31-7.01 (м, 4H), 6.77 (уширенный синглет, 1H), 4.97-4.96 (м, 1H), 4.19-3.91 (м, 7H). Температура плавления: 141°C
10 109		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.73 (д, $J = 8.8$ гц, 2H), 7.56 (д, $J = 8.8$ гц, 2H), 7.31-7.01 (м, 4H), 6.70 (уширенный синглет, 1H), 4.97 (м, 1H), 4.55-4.44 (квартет, $J = 6.8$ гц, 2H), 4.19-3.92 (м, 4H), 1.32 (т, $J = 7.0$ гц, 3H). Температура плавления: 147°C
15 110		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 200 МГц): 9.5 (уширенный синглет, 1H), 7.5-7.4 (д, $J = 16.1$ гц, 1H), 7.2-7.1 (д, $J = 8.3$ гц, 1H), 6.8-6.7 (т, $J = 9.3$ гц, 1H), 4.8 (м, 3H), 4.1 (м, 1H), 3.9-3.7 (м, 7H), 3.5 (ушир. синглет, 1H), 2.8 (с, 3H). Температура плавления: 218°C
20 111		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.6-7.4 (м, 4H), 6.7 (ушир.синглет, 1H), 4.9 (ушир.синглет, 1H), 4.13-3.81 (м, 9H), 3.5-3.4 (т, $J = 8.3$ гц, 2H), 2.90 (с, 3H). Температура плавления: 209°C
25 112		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 200 МГц): 9.5 (уширенный, 1H), 7.4 (д, $J = 8.8$ гц, 2H), 6.6 (д, $J = 8.8$ гц, 2H), 4.90-4.80 (м, 1H), 4.7 (с, 2H), 4.2-3.4 (м, 9H), 2.9 (с, 3H). Температура плавления: 205°C
30 113		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.5 (м, 2H), 7.1 (м, 1H), 6.9 (с, 1H), 4.9 (м, 1H), 3.8 (м, 9H), 3.4 (т, $J = 8.8$ гц, 2H), 2.9 (с, 3H). Температура плавления: 146 °C

5	114		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.6-7.2 (м, 9H), 6.7 (уширенный триплет, 1H), 5.0-4.8 (м, 1H), 4.5 (с, 2H), 4.2-3.6 (м, 9H), 3.4 (т, J=8.8 гц, 2H). Температура плавления: 170°C
10	115		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.6-7.2 (м, 9H), 6.7 (уширенный триплет, 1H), 5.0-4.8 (м, 1H), 4.6-4.4 (м, 4H), 4.2-3.6 (м, 6H), 3.7 (т, J=8.3 гц, 2H), 1.3 (т, J=6.8 гц, 3H). Температура плавления: 160°C
20	116		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 9.5 (м, 1H), 7.6 (м, 4H), 7.4 (м, 3H), 7.0 (м, 1H), 4.9 (м, 1H), 4.2 (м, 1H), 3.8-4.0 (м, 7H), 3.3 (с, 3H). Температура плавления: 174°C
25	117		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 9.5 (м, 1H), 7.6 (м, 4H), 7.3 (м, 3H), 7.1 (м, 1H), 4.8 (м, 1H), 4.4 (м, 2H), 4.2 (м, 1H), 3.7-4.1 (м, 5H), 3.5 (м, 2H), 1.2 (т, 3H). Температура плавления: 195°C
35	118		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.5 (м, 4H), 7.0 (м, 4H), 4.9 (м, 1H), 4.0 (11H). Температура плавления: 208°C
40	119		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.6 (м, 4H), 7.0-7.2 (м, 3H), 4.9 (м, 2H), 4.5 (м, 2H), 4.0 (м, 8H), 1.3 (м, 3H). Температура плавления: 215°C
45			
50			

120		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.5 (м, 4H), 7.0 (м, 3H), 5.5 (м, 1H), 4.9 (м, 1H), 4.0 (м, 8H), 1.3 (м, 6H). Температура плавления: 220°C
121		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 200 МГц): δ 9.60-9.40 (м, 1H), 7.57 (с, 4H), 5.00-4.75 (м, 1H), 4.44-3.40 (м, 12H), 2.16 (с, 6H). Температура плавления: 161°C.
122		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.40 (дд, J= 17.6, 2.4 гц, 1H), 7.24 (д, J= 9.7 гц, 2H), 7.04 (д, J= 8.8 гц; 1H), 6.89 (д, J= 8.8 гц, 2H), 6.78 (уширенный триплет, 1H), 6.58-6.49 (м, 1H), 5.00-4.80 (м, 1H), 4.75 (с, 2H), 4.54 (с, 2H), 4.20-3.60 (м, 9H), 3.81 (с, 3H). Температура плавления: 158°C
123		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 200 МГц): δ 9.50-9.35 (м, 1H), 7.60-6.60 (м, 8H), 5.50-5.30 (м, 1H), 4.95-4.70 (м, 1H), 4.74 (с, 2H), 4.55 (с, 2H), 4.20-3.25 (м, 6H), 1.40-1.10 (уширенный дуплет, 6H). Температура плавления: 192°C
124		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 200 МГц): δ 9.55-9.35 (м, 1H), 7.45 (д, J= 18.1 гц, 1H), 7.15 (д, J= 8.8 гц, 1H), 6.90-6.80 (м, 1H), 6.09 (т, J= 6.8 гц, 1H), 4.87 (с, 2H), 4.90-4.75 (м, 1H), 4.71 (д, J= 6.8 гц, 2H), 4.20-3.10 (м, 9H). Температура плавления: 184°C

Ж. Общая процедура превращения



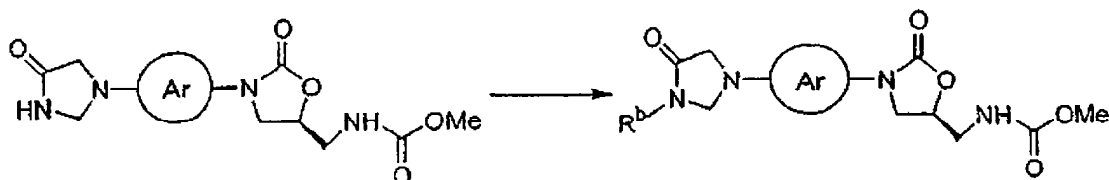
где 'Ar' представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо.

Гидрид натрия (360 мг, 7.5 ммоль) добавляют к раствору исходного продукта (300 мг, 0.75 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл), и полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (150 мл) и промывают водой, рассолом и высушивают. Полученный остаток выпаривают, растворитель пропускают через колонку из силикагеля, чтобы получить продукт в виде бесцветного твердого вещества (150 мг, 54% выход).

Соединение по примеру 125 было получено в соответствии с общей процедурой Ж

Пример. №	Структуры	Аналитические данные
125		¹ H ЯМР (ДМСО-d ⁶ , 200 МГц): δ 9.60-9.40 (м, 1H), 8.62 (с, 1H), 7.45 (д, J= 16.2 гц, 1H), 7.16 (д, J=8.6 гц, 1H), 6.90-6.80 (м, 1H), 4.90-4.75 (м, 1H), 4.73 (с, 2H), 4.20-3.40 (м, 9H). Температура плавления: 223°C

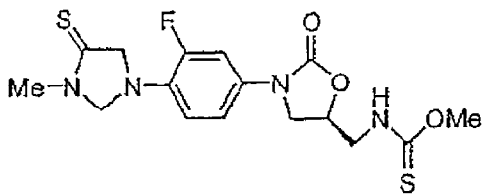
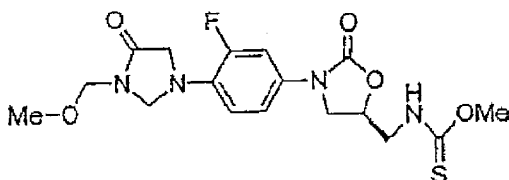
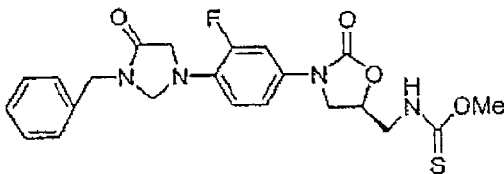
К. Общая процедура превращения

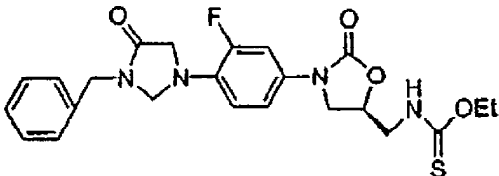


где 'Ar' представляет собой замещенное фенильное кольцо, и R представляет собой (C₁-C₆)алкил или аралкил.

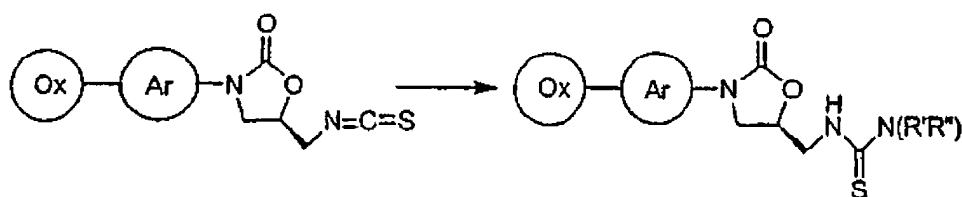
К раствору исходного продукта (1 эквивалент) в сухом ДМФА добавляют NaH (1.2 эквивалента) при 0°C в атмосфере аргона, а затем подходящий алкилгалоид или аралкилгалоид (1.2 эквивалента). Реакционную смесь перемешивают в течение 2-6 часов при контролировании с помощью ТСХ. После расхода исходного продукта реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают водой, рассолом и высушивают. Остаток, полученный после выпаривания растворителя, пропускают через колонку из силикагеля, чтобы получить продукт.

Соединения по примерам 126-129 были получены в соответствии с общей процедурой К

Пример №	Структуры	Аналитические данные
126		¹ H ЯМР (ДМСО-d ⁶ , 200 МГц): δ 9.60-9.40 (м, 1H), 7.49 (дд, J= 15.6, 2.4 гц, 1H), 7.18 (д, J= 9.1 гц, 1H), 6.95-6.80 (м, 1H), 5.17 (с, 2H), 4.95-4.70 (м, 1H), 4.42 (с, 2H), 4.20-3.40 (м, 10H). Температура плавления: 195°C
127		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.46 (дд, J= 15.1гц, 2.4 гц, 1H), 7.10 (д, J = 8.8 гц, 1H), 6.77 (уширенный триплет, 1H), 6.65-6.56 (м, 1H), 4.97 (с, 2H), 4.97-4.80 (м, 1H), 4.84 (с, 2H), 4.20-3.55 (м, 9H), 3.37 (с, 3H). Температура плавления: 160°C.
128		¹ H ЯМР (CDCl ₃ +ДМСО-d ⁶ , 200 МГц): δ 9.95-9.25 (м, 1H), 7.55-7.25 (м, 6H), 7.45 (д, J= 15.4 гц, 1H), 6.63-6.54 (м, 1H), 5.00-4.80 (м, 1H), 4.77 (с, 2H), 4.60 (с, 2H), 4.20-3.75 (м, 9H). Температура плавления: 176 °C

5 129 10		¹H ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 7.50-7.20 (м, 6H), 7.04 (д, J= 8.6 гц, 1H), 6.78 (уширенный триплет, 1H), 6.58-6.49 (м, 1H), 5.00-4.35 (м, 7H), 4.20-3.60 (м, 6H), 1.31 (т, J=7.0 гц, 3H). Температура плавления: 184°C
-------------------------------	---	---

L. Общая процедура превращения

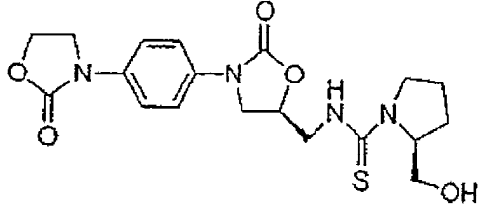
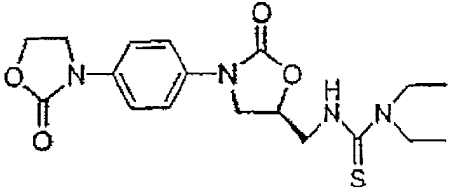
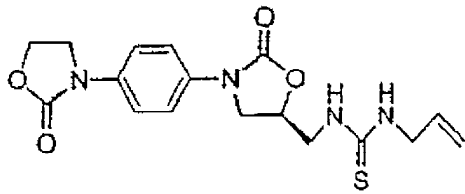
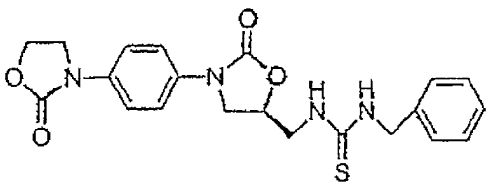


где 'Ox' представляет собой пятичленную гетероциклическую группу, содержащую два гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и замещенную с помощью =O или =S группы, гетероцикл может быть также сконденсирован с замещенной или незамещенной фенильной группой, 'Ar' представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, R' представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, замещенный или незамещенный аралкил, гетероаралкил, гидрокси(C₁-C₆)алкил, и R'' представляет собой водород или алкил или две R' и R'' группы вместе образуют 5- или 6-членную циклическую структуру, содержащую один или два гетероатома.

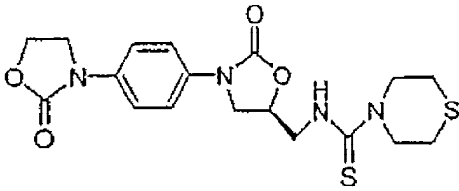
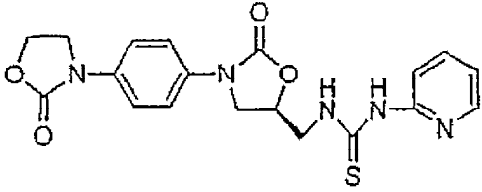
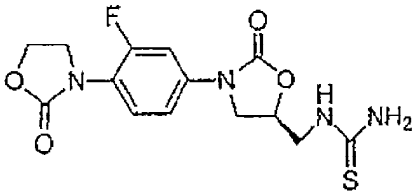
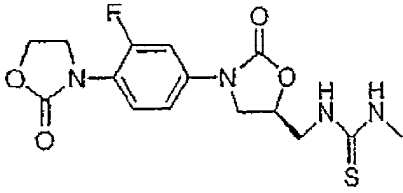
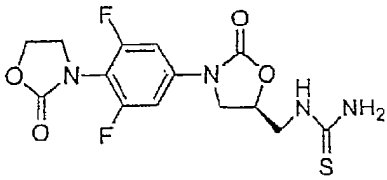
40 Газообразный аммиак (или подходящий амин) барботируют через раствор изотиоцианата в ТГФ при -10°C в течение более 20 минут. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение часа, а затем разбавляют этилацетатом. Органический слой промывают водой (2 раза), рассолом и высушивают. Остаток, полученный после упаривания растворителя, пропускают через колонку из силикагеля, чтобы получить продукт.

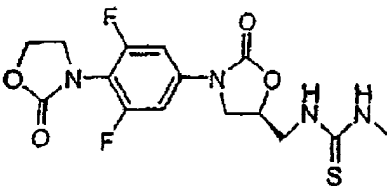
50

Соединения по примерам 130-143 были получены в соответствии с общей процедурой L

Пример №	Структуры	Аналитические данные
130		^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 7.51 (с, 4H), 4.98-4.95 (м, 1H), 4.49 (т, $J=7.8$ HZ, 2H), 4.17-3.88 (м, 8H), 3.71-3.69 (м, 3H), 1.93-1.78 (м, 4H). Температура плавления: 159°C
131		^1H ЯМР (DMCO-d^6 , 200 МГц): δ 7.63 (с, 1H), 7.57 (с, 4H), 4.94-4.91 (м, 1H), 4.44 (т, $J=7.4$ гц, 2H), 4.17-3.75 (м, 6H), 3.66-3.56 (квартет, $J=6.8$ гц, 4H), 1.07 (т, $J=6.8$ гц, 6H). Температура плавления: 103°C
132		^1H ЯМР (DMCO-d^6 , 200 МГц): δ 7.79 (уширенный синглет, 1H), 7.57 (с, 4H), 5.80-5.75 (м, 1H), 5.15-5.01 (м, 2H), 4.86 (м, 1H), 4.44 (т, $J=7.4$ гц, 2H), 4.17-4.01 (м, 7H), 3.85 (м, 2H). Температура плавления: 171°C
133		^1H ЯМР (DMCO-d^6 , 200 МГц): δ 8.05 (уширенный синглет, 1H), 7.86 (уширенный синглет, 1H), 7.57 (с, 4H), 7.25 (с, 5H), 4.88-4.84 (м, 1H), 4.67 (с, 2H), 4.44 (т, $J=7.8$ гц, 2H), 4.16-4.01 (м, 3H), 3.89-3.86 (м, 3H). Температура плавления: 181°C

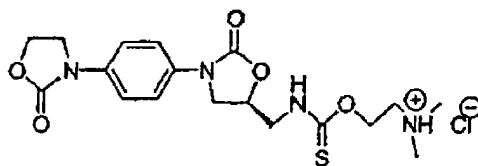
134		¹H ЯМР (ДМСО-d ⁶ , 200 МГц): δ 8.00 (уширенный синглет, 1H), 7.80 (уширенный синглет, 1H), 7.57 (с, 4H), 7.19-7.15 (д, J=8.4 гц, 2H), 6.84-6.80 (д, J=8.2 гц, 2H), 4.86 (уширенный синглет, 1H), 4.57 (уширенный синглет, 2H), 4.44 (т, J=7.4 гц, 2H), 4.08-4.01 (м, 3H), 3.88-3.85 (м, 3H), 3.70 (с, 3H). Температура плавления: 169°C
135		¹H ЯМР (ДМСО-d ⁶ , 200 МГц): δ 8.50-8.48 (д, J=3.8 гц, 1H), 8.16 (м, 2H), 7.69 (т, J=7.8 гц, 1H), 7.57 (с, 4H), 7.26-7.22 (д, J=7.8 гц, 2H), 4.88 (м, 1H), 4.75 (уширенный синглет, 2H), 4.44 (т, J=7.2 гц, 2H), 4.18-4.01 (м, 3H), 3.89-3.82 (м, 3H). Температура плавления: 165°C
136		¹H ЯМР (ДМСО-d ⁶ , 200 МГц): δ 7.77 (уширенный синглет, 1H), 7.57 (с, 5H), 4.86 (м, 1H), 4.44 (т, J=7.8 гц, 2H), 4.17-4.01 (м, 3H), 3.81-3.33 (м, 3H), 2.83 (уширенный синглет, 3H). Температура плавления: 175°C
137		¹H ЯМР (ДМСО-d ⁶ , 200 МГц): δ 7.86 (максимум, 1H), 7.66 (максимум, 1H), 7.57 (с, 4H), 4.78-4.68 (м, 2H), 4.43 (т, J=7.2 гц, 2H), 4.12-4.01 (м, 3H), 3.83 (уширенный синглет, 3H), 3.46-3.33 (м, 4H). Температура плавления: 161°C

5 138		¹ H ЯМР (ДМСО-d ⁶ , 200 МГц): δ 8.05 (максимум, 1H), 7.57 (с, 4H), 4.95 (м, 1H), 4.43 (т, J=7.2 гц, 2H), 4.08-3.89 (м, 8H), 3.1(м, 1H), 2.7 (м, 1H), 2.57 (с, 4H), 2.49 (с, 4H). Температура плавления: 159°C
10 139		¹ H ЯМР (ДМСО-d ⁶ , 200 МГц): δ 12.06 (уширенный синглет, 1H), 10.76 (с, 1H), 8.14-8.11 (д, J=5.0 гц, 1H), 7.77 (т, J=8.2 гц, 1H), 7.52 (с, 4H), 7.17-7.13 (д, J=3.2 гц, 1H), 7.04 (т, J=5.8 гц, 1H), 5.05-5.03 (м, 1H), 4.43 (т, J=7.4 гц, 2H), 4.22 (т, J=9.2 гц, 1H), 4.07-3.84 (м, 5H). Температура плавления: 189°C
15 20 25 140		¹ H ЯМР (CDCl ₃ +ДМСО-d ⁶ , 200 МГц): δ 8.07 (уширенный синглет, 1H), 7.62-7.40 (м, 2H), 7.16 (д, J = 7.8 гц, 1H), 6.65 (уширенный синглет, 2H), 4.85 (уширенный синглет, 1H), 4.48 (т, J = 8.0 гц, 2H), 4.04-3.96 (м, 6H). Температура плавления: 178°C
30 35 40 141		¹ H ЯМР (CDCl ₃ +ДМСО-d ⁶ , 200 МГц): δ 7.68-7.19 (м, 5H), 4.92 (максимум, 1H), 4.53 (т, J = 7.8 гц, 2H), 4.08-3.98 (м, 6H), 3.10 (с, 3H). Температура плавления: 144°C
45 50 142		¹ H ЯМР (CDCl ₃ +ДМСО-d ⁶ , 200 МГц): δ 8.10 (уширенный синглет, 1H), 7.35 (д, J = 8.4 гц, 2H), 6.58 (уширенный синглет, 2H), 4.91-4.89 (м, 1H), 4.58 (т, J = 7.8 гц, 2H), 4.54-3.87 (м, 6H). Температура плавления: 92°C

143		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 200 МГц): δ 7.26 (с, 2H), 6.39 (максимум, 2H), 4.93 (максимум, 1H), 4.60 (т, J = 7.4 гц, 2H), 4.21-3.93 (м, 6H), 2.99 (д, J = 4.8 гц, 3H). Температура плавления: 113°C
-----	---	--

Пример 144

N1-((5S)-3-{4-[2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)-
(N,N-диметиламино)этилтиокарбамат гидрохлорид



N1-((5S)-3-{4-[2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)-
(N,N-диметиламино)этилтиокарбамат (полученный в примере 121) помещают в метанол
(100 мг) и барботируют газообразный HCl в течение 30 минут. Затем метанол упаривают
из полученной смеси и дважды промывают эфиром, чтобы получить названное
соединение (выход: 100%). Температура плавления: 100°C (гигроскопический).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 10.60 (уширенный синглет, 1H), 9.85-9.65 (м, 1H), 7.58 (с,
4H), 5.00-4.65 (м, 3H), 4.44 (т, J=7.6 гц, 2H), 4.25-3.40 (м, 8H), 2.81 (с, 3H), 2.79 (с, 3H).

Данные *in vitro*:

Минимальные концентрации ингибирования (MIC) определяют с помощью
методики, использующей микроразбавление, согласно указаниям, описанным в пятом
издании Approved Standards, NCCLS document 'M7-A5 Vol 20 - No 2, 2000 Villanova, PA.

Начальный основной раствор тестируемого соединения получают в ДМСО.
Последующие двукратные разбавления проводят в стерильном Mueller Hinton Broth
(Difco) (MHB).

Замороженные основные культуры прививают на 50 мл стерильного МНВ в 250 мл колбах Erlen Meyer.

5 Состав МНВ является следующим:

порошок говяжьего экстракта - 2.0 г/литр;

кислота для переваривания казеина -17.5 г/ литр;

10

растворимый крахмал - 1.5 г/литр;

конечный pH 7.3 $\pm$ 0.1.

15

Колбы инкубируют в течение 4-5 часов при 35°C на роторном смесителе при 150 об/мин. Прививочный материал получают с помощью разбавления культуры стерильным МНВ до получения мутности 0.5 по сравнению с McFarland стандартом. Это
20 соответствует 1-2 x 10⁸ CFU/мл. Основу далее разбавляют стерильным раствором, получая 1-2 x 10⁶ CFU/мл. Из 1-10 ячеек добавляют 50 мкл указанного выше разбавленного
25 прививочного материала. Подложки инкубируют в течение ночи при 37°C.

МИС определяют как самую низкую концентрацию соединения, которая полностью ингибирует рост организма в микроразбавленных ячейках, что определяют
30 невооруженным глазом.

35

40

45

Организм	Номер культуры	Номер DRCC
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 33591	019
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 49951	213
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	035
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	034
<i>Enterococcus faecalis</i>	NCTC 12201	153
<i>Enterococcus faecium</i>	NCTC 12202	154
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	018

ATCC: Американская коллекция типов культуры, USA,

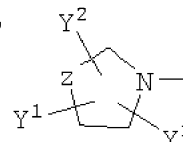
NCTC: Национальные коллекции типов культур, Colindale, UK,

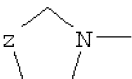
50

DRCC: Коллекция культуры доктора Редди, Hyderabad, India.

Данные антибактериальной активности *in vitro* показаны в таблице 1.

водород, атом галогена, (C₁-C₆)алкильную группу, галоген(C₁-C₆)алкил,



5 гетероциклическая часть в которой  представляет собой 5-членный гетероцикл

и где Z представляет собой S, O или NR^b, где R^b представляет собой водород или незамещенный (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₆)циклоалкил, арил или арил(C₁₋₆)алкил;

10 Y¹ представляет собой =O или =S группу,

и Y² и Y³ независимо представляют собой водород; или

если Y² и Y³ присутствуют вместе на соседних атомах углерода они образуют 6-членную ароматическую циклическую структуру, при необходимости

15 замещенную (C₁₋₆)алкилом; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (I) по п.1, которое выбрано из группы, содержащей

(5R)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

20 (5R)-3-[3-фтор-4-(2-тиоксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-3-[3-фтор-4-(2-тиоксо-1,3-тиазолан-3-ил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

25 3-{2-фтор-4-[(5R)-5-гидроксиметил-2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-2-он или его соли;

3-{2-фтор-4-[(5R)-5-гидроксиметил-2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-6-метил-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-2-он или его соли;

3-{2-фтор-4-[(5R)-5-гидроксиметил-2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-5-метил-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-2-он или его соли;

30 (5R)-5-гидроксиметил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-3-[2-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

35 (5R)-3-[3,5-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-5-гидроксиметил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

3-{4-[(5R)-5-гидроксиметил-2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-2-он или его соли;

40 (5R)-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

45 (5R)-5-гидроксиметил-3-[4-(3-метил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-5-гидроксиметил-3-[4-(3-бензил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-3-фенил-1-имидазолидинил)фенил]-5-гидроксиметил-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

50 (5R)-азидометил-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-азидометил-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-

оксазолан-2-он или его соли;

3-{4-[(5R)-5-азидометил-2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]-2-фторфенил}-6-метил-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-2-он или его соли;

3-{4-[(5R)-5-азидометил-2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]-2-фторфенил}-5-метил-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-2-он или его соли;

(5R)-5-азидометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-5-азидометил-3-[2-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-азидометил-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-5-азидометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

3-{4-[(5R)-5-азидометил-2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-2-он или его соли;

(5R)-5-азидометил-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-5-азидометил-3-[3-фтор-4-(3-фенил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-аминометил-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-аминометил-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-5-аминометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-5-аминометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-5-аминометил-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5R)-5-аминометил-3-[3-фтор-4-(3-бензил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

N-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}метанамид или его соли;

N-(5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}метанамид или его соли;

N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}ацетамид или его соли;

N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}пропанамид или его соли;

N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}бутанамид или его соли;

N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}пентанамид или его соли;

N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}гептанамид или его соли;

N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}акриламид или его соли;

этил(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил карбамоилметанонат или его соли;

N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-тиоксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}ацетамид или его соли;

N1-{(5S)-2-оксо-3-[4-(2-тиоксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-5-илметил}ацетамид или его соли;

N1-((5S)-2-оксо-3-[3-фтор-4-(2-тиоксо-1,3-тиазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

5 N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(6-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

10 N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(5-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

N1-((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

N1-((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-5-илметил)пропанамид или его соли;

15 N1-((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-5-илметил)гептанамид или его соли;

N1-((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-5-илметил)акриламид или его соли;

20 N1-((5S)-3-[2-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

N1-((5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

N1-((5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)пропанамид или его соли;

25 N1-((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

N1-((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

30 N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-бензил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

35 N1-((5S)-3-[4-(3-метил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

N1-((5S)-3-[4-(3-бензил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

40 N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-фенил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)ацетамид или его соли;

(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

45 3-{2-фтор-4-[(5S)-2-оксо-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-оксазолан-3-ил]фенил}-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-2-он или его соли;

(5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

50 (5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-(1-тиоксопропиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-

оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-3-[3-фтор-4-(3-фенил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-5-(1-тиоксоэтиламинометил)-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилкарбамат или его соли;

N1-((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-5-илметил)метилкарбамат или его соли;

N1-{{5S}-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}метилкарбамат или его соли;

N1-{{(5S)-3[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} метилкарбамат или его соли;

N1-{{(5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}метилкарбамат или его соли;

(5S)-5-метилтиокси(тиоксо)метиламинометил-3[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

N1-((5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-{{(5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}этилтиокарбамат или его соли:

(5S)-5-циклогексилокси(тиоксо)метиламинометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(2-тиоксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-{{(5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}этилтиокарбамат или его соли:

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил]-1-пропилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}метилтиокарбамат или его соли;

N1-{(5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}-2-пропилтиокарбамат или его соли:

N1-((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли:

N1-((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)-3-трифторметилфенил]-1,3-оксазолан-5-илметил)этилтиокарбамат или его соли:

N1-{{5S}-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}метилтиокарбамат или его соли:

N1-{{5S}-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} метилтиокарбамат или его соли:

N1-{{5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}
этилтиокарбамат или его соли:

N1-((5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}-1-пропилтиокарбамат или его соли:

N1-{{5S}-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил} аллилтиокарбамат или его соли:

N1-((5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил}-2-пропилтиокарбамат или его соли:

N1-((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-2-оксо-3-[4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d][1,3]оксазол-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-5-илметил)этилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

5 N1-((5S)-3-[4-(3-метил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-[4-(3-метил-4-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

10 N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-[4-(3-бензил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-[4-(3-бензил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)этилтиокарбамат или его соли;

15 N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-фенил-2-оксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-[3-бензил-4-оксо-1-имидазолидинил]фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)этилтиокарбамат или его соли;

20 N1-((5S)-3-[3-фтор-4-[3-бензил-4-оксо-1-имидазолидинил]фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)изопропилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-[4-оксо-1-имидазолидинил]фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

N1-((5S)-3-[3-фтор-4-(3-метил-4-тиоксо-1-имидазолидинил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолан-5-илметил)метилтиокарбамат или его соли;

25 (5S)-5-диэтиламино(тиоксо)метиламинометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-5-аллиламино(тиоксо)метиламинометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

30 (5S)-5-метиламино(тиоксо)метиламинометил-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-3-[4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-[1,4-тиазинан-4-ил(тиоксо)метиламинометил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

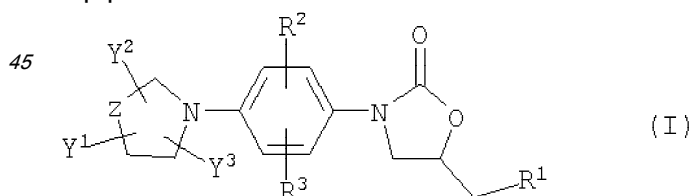
(5S)-5-амино(тиоксо)метиламинометил-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

35 (5S)-3-[3-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-метиламино(тиоксо)метиламинометил-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

(5S)-5-амино(тиоксо)метиламинометил-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-1,3-оксазолан-2-он или его соли;

40 (5S)-3-[3,5-дифтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолан-3-ил)фенил]-5-метиламино(тиоксо)метиламинометил-1,3-оксазолан-2-он или его соли.

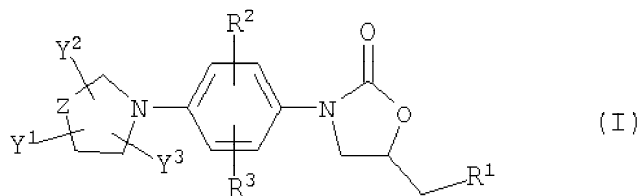
3. Фармацевтическая композиция, обладающая антибактериальной активностью, содержащая в качестве активного соединения, соединение формулы (I) по п.1 или 2 в эффективном количестве



50 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель.

4. Фармацевтическая композиция по п.3 в форме таблетки, капсулы, порошка, сиропа, раствора или суспензии.

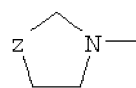
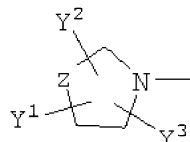
5. Способ получения соединения формулы (I)



где R^1 представляет собой группу NHR^4 , и R^4 является ацилом, (C_1-C_6) алкоксикарбонилем, (C_2-C_6) алкенилоксикарбонилем, (C_2-C_6) алкенилкарбонилем, $-C(=O)-C(=O)-(C_1-C_6)$ алкокси и $-(C=S)-S-(C_1-C_6)$ алкилом;

R^2 и R^3 могут быть одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, атом галогена, (C_1-C_6) алкильную группу, галоген (C_1-C_6) алкил,

гетероциклическая часть в которой



представляет собой 5-

членный гетероцикл и где Z представляет собой S , O или NR^b , где R^b представляет собой водород или незамещенный (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, арил или арил (C_{1-6}) алкил;

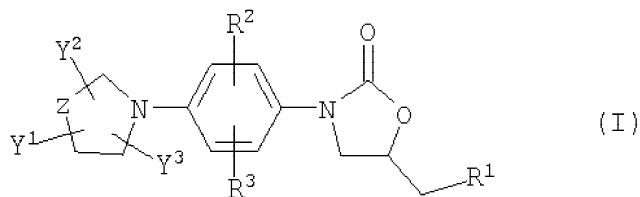
Y^1 представляет собой $=O$ или $=S$ группу, и

Y^2 и Y^3 независимо представляют собой водород; или

если Y^2 и Y^3 присутствуют вместе на соседних атомах углерода они образуют 6-членную ароматическую циклическую структуру, при необходимости замещенную (C_{1-6}) алкилом,

включающий ацетилирование соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой водород; Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, как определено выше, используя галоид.

6. Способ получения соединения формулы (I)

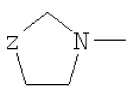
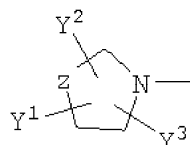


где R^1 представляет собой группу NHR^4 , и R^4 является тиацилом, (C_3-C_6) циклоалкокситиокарбонилем, (C_1-C_6) алкокситиокарбонилем,

(C_2-C_6) алкенилокситиокарбонилем;

R^2 и R^3 могут быть одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, атом галогена, (C_1-C_6) алкильную группу, галоген (C_1-C_6) алкил,

гетероциклическая часть в которой



представляет собой 5-

членный гетероцикл и где Z представляет собой S , O или NR^b , где R^b представляет собой водород или незамещенный (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) циклоалкил, арил или арил (C_{1-6}) алкил;

Y^1 представляет собой $=O$ или $=S$ группу, и

Y^2 и Y^3 независимо представляют собой водород; или

если Y^2 и Y^3 присутствуют вместе на соседних атомах углерода они образуют 6-членную ароматическую циклическую структуру, при необходимости замещенную (C_{1-6}) алкилом, включающий

(i) превращение соединения формулы (I), где R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой атом водорода; Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^2 , R^3 и Z имеют значения, как определено выше, в соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой изотиоцианатную группу, и все другие символы являются такими, как определены выше, с помощью реакции

с тиофосгеном, и

(ii) превращение соединения формулы (I), где R^1 представляет собой изотиоцианатную группу, в соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой NHR^4 , где R^4 представляет собой $-C(=S)-OR^{4d}$, где R^{4d} представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, а все символы являются такими, как определено выше, с помощью реакции со спиртом.

7. Способ лечения бактериальной инфекции, включающий введение соединения формулы (I) по п.1 или соединения по любому из п.1 или 2 или композиции по п.3 или 4 пациенту, нуждающемуся в этом.