

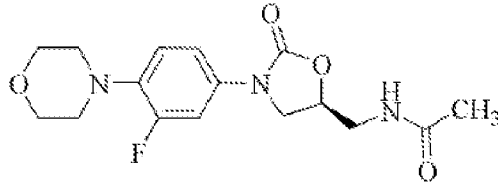
1. Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до галузі фармацевтики, та зокрема відноситься до барил-гетероцикл-заміщених оксазолідинонових антибактеріальних засобів, до їх фармацевтично прийнятної солі, їх ізомеру та їх проліків, до способу одержання сполуки, до фармацевтичної композиції та фармацевтичного складу, що містить зазначену сполуку, до застосування сполуки для виробництва лікарського засобу, корисного для лікування та/або профілактики інфекційних хвороб.

2. Передумови створення винаходу

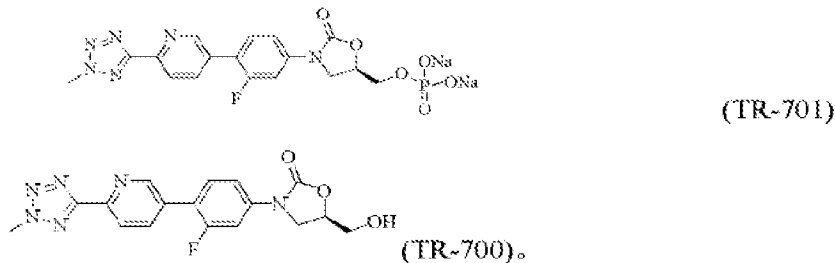
Оксазолідинонові антибактеріальні засоби являють собою новий клас повністю хімічно синтезованих антибактеріальних засобів з ефектами інгібування полірезистентних грам-позитивних бактерій після сульфонамідів та фторхінолонів.

Лінезолід являє собою перший оксазолідиноновий антибактеріальний засіб у продажу.



Лінезолід має відносно сильні ефекти інгібування грам-позитивних бактерій та не має перехресної резистентності з іншими антибактеріальними засобами. Лінезолід має унікальний механізм дії та може інгібувати ранню фазу синтезу бактеріопротеїну. Лінезолід в основному використовують для лікування інфекційних хвороб, викликаних резистентними грам-позитивними бактеріями, та також може бути використаний для лікування післяопераційних інфекційних хвороб.

CN201010508824.1 розкриває TR-701, фармацевтичний засіб у III фазі клінічних випробувань від Trius Therapeutics Inc., який метаболізується *in vivo* у активний компонент TR-700, що використовують для інфекційних хвороб, викликаних грам-позитивними бактеріями,

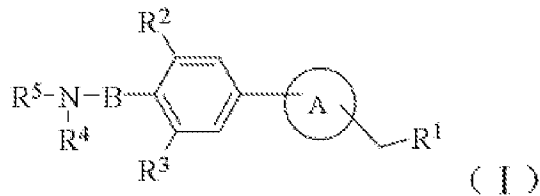


Однак, резистентність грам-позитивних бактерій стає все більш серйозною клінічною проблемою. Оксазолідинонові антибактеріальні засоби мають дуже обмежений ряд фармацевтичних засобів для клінічного застосування, наразі у продажу наявний тільки лінезолід, та він не може задовольнити всі клінічні потреби. Крім того, резистентність до лінезоліду стає все більш серйозною. Таким чином, існує нагальна потреба у розширенні видів клінічно використовуваних оксазолідинонових антибіотиків та розробці антибактеріальних засобів, що є високо ефективними проти резистентних грам-позитивних бактерій.

3. Короткий опис винаходу

Для того щоб задовольнити клінічні потреби, даний винахід забезпечує клас протиінфекційних сполук, що мають відносно високу антибактеріальну активність. Далі представлені специфічні варіанти втілення.

Сполука, представлена загальною формулою (I), її фармацевтично прийнятна сіль, її ізомер або її проліки:



у якій

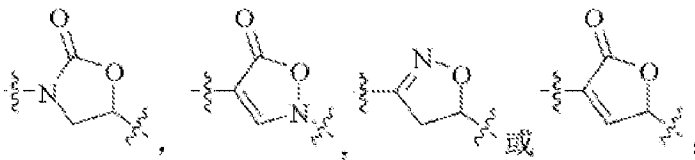
R¹ вибирають з (1) –OR⁶, (2) –NR⁶R⁶, (3) –COR⁶, (4) –COOR⁶, (5) –OCOR⁶, (6) –CONR⁶R⁶, (7) –NR⁶COR⁶, (8) –OCONR⁶R⁶, (9) –NR⁶COOR⁶, (10) –NR⁶CONR⁶R⁶, (11) –CSR⁶, (12) –CSOR⁶, (13) –OCSR⁶, (14) –CSNR⁶R⁶, (15) –NR⁶CSR⁶, (16) –OCSNR⁶R⁶, (17) –NR⁶CSOR⁶, (18) –NR⁶CSNR⁶R⁶, (19) –NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁶, (20) –S(O)_pR⁶, (21) –SO₂NR⁶R⁶, або (22) R⁶,

p дорівнює 0, 1 або 2,

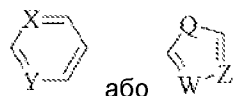
R⁶, R⁶ незалежно вибирають з таких як: (1) водень, (2) C₁₋₆ алкіл, (3) C₂₋₆ алкеніл, (4) C₂₋₆ алкініл, (5) 3-14 членний циклоалкіл, (6) 6-14 членний арил, (7) 3-14 членний гетероцикліл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з N, S, O та/або SO₂, (8) –COC₁₋₆ алкіл, (9) –COC₂₋₆ алкеніл, або (10) –COC₂₋₆ алкініл;

R², R³ незалежно вибирають з водню, галогену або C₁₋₆ алкілу;

або



A вибирають з



B вибирають з X, Y, W, Z кожен незалежно вибирають з атому C або атому N, та Q незалежно вибирають з CH₂, NH, атому O або атому S;

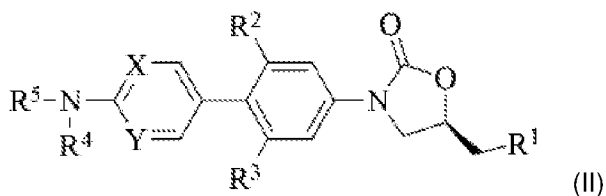
R⁴ вибирають з таких як: (1) водень, (2) C₁₋₆ алкіл, (3) C₂₋₆ алкеніл, (4) C₂₋₆ алкініл, (5) 3-14 членний циклоалкіл, (6) 6-14 членний арил, (7) 3-14 членний гетероцикліл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з N, S, O та/або SO₂, (8) –COC₁₋₆ алкіл, (9) –COC₂₋₆ алкеніл, або (10) –COC₂₋₆ алкініл;

R⁵ вибирають з наступних груп, які є незаміщеними або заміщеними за допомогою 1-3 R⁷:

- (1) 3-14 членний циклоалкіл,
- (2) 6-14 членний арил,
- (3) 3-14 членний гетероцикліл, або
- (4) 5-14 членний гетероарил,

R⁷ вибирають з таких як: галоген, карбоксил, гідроксил, аміно, ціано, нітро, C₁₋₆ алкіл, карбоксил-C₁₋₆ алкіл, гідроксил-C₁₋₆ алкіл, аміно-C₁₋₆ алкіл, галоC₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкоксил, гало-C₁₋₆ алкоксил, C₁₋₆ алкоксил-C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіл-аміно, ди(C₁₋₆ алкіл)аміно, ди(C₁₋₆ алкіл)аміно-C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіл-карбоніл, C₁₋₆ алкіл-карбонілокси, C₁₋₆ алкоксил-карбоніл, карбаміл, карбаміл C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіл-карбаміл, ди(C₁₋₆ алкіл)карбаміл, аміносультфоніл, аміносультфоніл C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіл аміносультфоніл, ди(C₁₋₆ алкіл)аміносультфоніл, C₁₋₆ алкіл-сультфоніламіно, C₁₋₆ алкіл-сультфоніл, C₁₋₆ алкіл-карбоніламіно або гуанідино група.

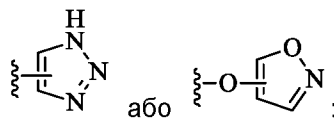
Переважно, формула (I) має структуру, показану загальною формулою (II), представленою нижче:



у якій R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X та Y приймають значення, визначені у загальній формулі (I).

Сполука, представлена загальною формулою (II), її фармацевтично прийнятна сіль, її ізомер або її проліки, переважно являє собою таку:

у якій



R^1 вибирають з $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}$ алкілу,

R^2 , R^3 незалежно вибирають з водню або галогену;

X, Y кожен незалежно вибирають з атому C або атому N;

R^4 вибирають з таких як: (1) водень, (2) C_{1-4} алкіл, (3) C_{2-4} алкеніл, (4) C_{2-4} алкініл, (5) $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкіл, (6) $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-4}$ алкеніл, або (7) $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-4}$ алкініл;

R^5 вибирають з 5-14 членного гетероарилу, незаміщеного або заміщеного за допомогою 1-3 R^7 , де 5-14 членний гетероарил містить один або більше гетероатомів, вибраних з N, S, O та/або SO_2 ,

R^7 вибирають з таких як: галоген, карбоксил, гідроксил, аміно, ціано, нітро, C_{1-4} алкіл, карбоксил- C_{1-4} алкіл, гідроксил C_{1-4} алкіл, аміно- C_{1-4} алкіл, гало C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкоксил, гало- C_{1-4} алкоксил, C_{1-4} алкоксил- C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкіл-аміно, ди(C_{1-4} алкіл)аміно, ди(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкіл-карбоніл, C_{1-4} алкіл карбонілокси, C_{1-4} алкоксил карбоніл, карбаміл, карбаміл C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкіл-карбаміл, ди(C_{1-4} алкіл)карбаміл, аміноссульфоніл, аміноссульфоніл- C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкіл-аміноссульфоніл, ди(C_{1-4} алкіл)-аміноссульфоніл, C_{1-4} алкіл-сульфоніламіно, C_{1-4} алкіл-сульфоніл, C_{1-4} алкіл карбоніламіно або гуанідино група.

Сполука, представлена загальною формулою (II), її фармацевтично прийнятна сіль, її ізомер або її проліки, переважно являє собою таку:

у якій

R^1 вибирають з $-\text{NHCOCH}_3$ або $-\text{OH}$;

R^2 , R^3 незалежно вибирають з водню або галогену;

R^4 вибирають з водню або C_{1-4} алкілу;

X, Y кожен незалежно вибирають з атому C або атому N;

R^5 вибирають з 5-8 членного моногетероарилу, незаміщеного або заміщеного за допомогою 1-3 R^7 , де 5-8 членний моногетероарил містить один або більше гетероатомів, вибраних з N, S, O та/або SO_2 ,

R^7 вибирають з C_{1-4} алкілу або гало C_{1-4} алкілу.

Сполука, представлена загальною формулою (II), її фармацевтично прийнятна сіль, її ізомер або її проліки, переважно являє собою таку:

у якій

R^1 вибирають з $-\text{NHCOCH}_3$ або $-\text{OH}$;

R^2 являє собою водень;

R^3 являє собою фтор;

R^4 являє собою водень;

X являє собою атом C;

Y являє собою атом N;

R⁵ вибирають з 5-6 членного моногетероарилу, незаміщеного або заміщеного за допомогою 1-2 R⁷, де 5-6 членний моногетероарил містить один або більше гетероатомів, вибраних з N, S або O,

R⁷ вибирають з C₁₋₄ алкілу або гало C₁₋₄ алкілу.

Сполука, представлена загальною формулою (I), її фармацевтично прийнятна сіль, її ізомер або її проліки, переважно являє собою таку:

у якій

R¹ вибирають з -NHCOCH₃ або -OH;

R² являє собою водень;

R³ являє собою фтор;

R⁴ являє собою водень;

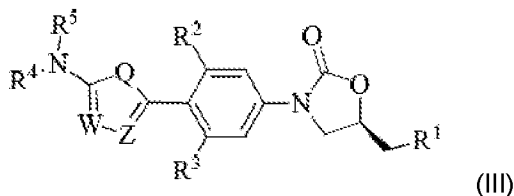
X являє собою атом C;

Y являє собою атом N;

R⁵ вибирають з таких як: піроліл, фурил, імідазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-триазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, піридил, піримідиніл, тіазоліл, ізотіазоліл, 1,2,3,4-тетразоліл, піраніл або піразиніл, незаміщений або заміщений за допомогою 1-2 R⁷,

R⁷ являє собою C₁₋₄ алкіл.

Переважно, формула (I) має структуру, показану загальною формулою (III) нижче:



у якій R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q, W та Z приймають значення, визначені у загальній формулі (I).

Сполука загальної формули (III), її фармацевтично прийнятна сіль, її ізомер або її проліки, переважно являє собою таку:

у якій

R¹ вибирають з -NHCOCH₃, -OH, -NH₂, -NHC₁₋₆ алкілу,

R², R³ незалежно вибирають з водню або галогену;

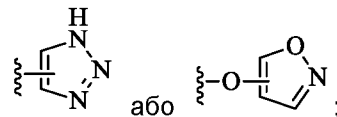
W, Z кожен незалежно вибирають з атому C або атому N, та Q незалежно вибирають з CH₂, NH, атому O або атому S;

R⁴ вибирають з таких як: (1) водень, (2) C₁₋₄ алкіл, (3) C₂₋₄ алкеніл, (4) C₂₋₄ алкініл, (5) -C(O)C₁₋₄ алкіл, (6) -C(O)C₂₋₄ алкеніл, або (7) -C(O)C₂₋₄ алкініл;

R⁵ вибирають з 5-14 членного гетероарилу, незаміщеного або заміщеного за допомогою 1-3 R⁷, де 5-8 членний гетероарил містить один або більше гетероатомів, вибраних з N, S, O та/або SO₂,

R⁷ вибирають з таких як: галоген, карбоксил, гідроксил, аміно, ціано, нітро, C₁₋₄ алкіл, карбоксил-C₁₋₄ алкіл, гідроксил-C₁₋₄ алкіл, аміно-C₁₋₄ алкіл, гало-C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ алкоксил, гало-C₁₋₄ алкоксил, C₁₋₄ алкоксил-C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ алкіл-аміно, ди(C₁₋₄ алкіл)аміно, ди(C₁₋₄ алкіл)аміно C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ алкіл карбоніл, C₁₋₄ алкіл-карбонілокси, C₁₋₄ алкоксил карбоніл, карбаміл, карбаміл C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ алкіл-карбаміл, ди(C₁₋₄ алкіл)карбаміл, аміноссульфоніл, аміноссульфоніл-C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ алкіл-аміноссульфоніл, ди(C₁₋₄ алкіл)-аміноссульфоніл, C₁₋₄ алкіл сульфоніламіно, C₁₋₄ алкіл-сульфоніл, C₁₋₄ алкіл-карбоніламіно або гуанідино група.

Сполука загальної формули (III), її фармацевтично прийнятна сіль, її ізомер або її проліки,



переважно являє собою таку:

у якій

R¹ вибирають з -NHCOCH₃ або -ОН;

R², R³ незалежно вибирають з водню або галогену;

R⁴ вибирають з водню або C₁₋₄ алкілу;

W, Z кожен незалежно вибирають з атому С або атому N, та Q незалежно вибирають з NH, O або S атому;

R⁵ вибирають з 5-8 членного моногетероарилу, незаміщеного або заміщеного за допомогою 1-3 R⁷, де 5-8 членний моногетероарил містить один або більше гетероатомів, вибраних з N, S, O та/або SO₂,

R⁷ вибирають з C₁₋₄ алкілу або гало C₁₋₄ алкілу.

Додатково переважно сполука являє собою таку:

у якій

R¹ вибирають з -NHCOCH₃ або -ОН;

R² являє собою водень;

R³ являє собою фтор;

R⁴ являє собою водень;

W, Z кожен незалежно вибирають з атому С або атому N, та Q незалежно вибирають з атому O або S;

R⁵ вибирають з 5-6 членного моногетероарилу, незаміщеного або заміщеного за допомогою 1-2 R⁷, де 5-6 членний моногетероарил містить один або більше гетероатомів, вибраних з N, S або O,

R⁷ вибирають з C₁₋₄ алкілу або гало C₁₋₄ алкілу.

Додатково переважно сполука являє собою таку:

у якій

R¹ вибирають з -NHCOCH₃ або -ОН;

R² являє собою водень;

R³ являє собою фтор;

R⁴ являє собою водень;

W являє собою атом N, Z являє собою атом С та Q являє собою атом S;

R⁵ вибирають з таких як: піроліл, фурил, імідазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-триазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, піридил, піримідиніл, тіазоліл, ізотіазоліл, 1,2,3,4-тетразоліл, піраніл або піразиніл, незаміщений або заміщений за допомогою 1-2 R⁷,

R⁷ являє собою C₁₋₄ алкіл.

Специфічні варіанти втілення

Термін "галоген", описаний у даному винаході, відноситься до атому фтору, атому хлору, атому бром, атому йоду та подібних. Кращими є атом фтору та атом хлору.

Термін "C₁₋₆ алкіл", описаний у даному винаході, відноситься до лінійного або розгалуженого алкілу, що містить 1-6 атомів вуглецю, такого як метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, 2-метилпропіл, 1-метилпропіл, 1,1-диметилетил, н-пентил, 3-метилбутил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-етилпропіл, н-гексил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 2-етилбутил, 1,2-диметилпропіл та подібні. Кращим є C₁₋₄ алкіл. Термін "C₁₋₄ алкіл", описаний у даному винаході, відноситься до описаних вище прикладів, що містять 1-4 атоми вуглецю.

Термін "C₂₋₆ алкеніл", описаний у даному винаході, відноситься до лінійного або розгалуженого або циклічного алкенілу, що складається з 2-6 атомів вуглецю та містить подвійний зв'язок, такого як етеніл,

1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-метилетеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1-метил-1-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-метил-2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 1-метил-1-бутеніл, 2-метил-1-бутеніл, 3-метил-1-бутеніл, 1-метил-2-бутеніл, 2-метил-2-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-метил-3-бутеніл, 2-метил-3-бутеніл, 3-метил-3-бутеніл, 1,1-диметил-2-пропеніл, 1,2-диметил-1-пропеніл, 1,2-диметил-2-пропеніл, 1-етил-1-пропеніл, 1-етил-2-пропеніл, 1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл, 1-метил-1-пентеніл, 2-метил-1-пентеніл, 3-метил-1-пентеніл, 4-метил-1-пентеніл, 1-метил-2-пентеніл, 2-метил-2-пентеніл, 3-метил-2-пентеніл, 4-метил-2-пентеніл, 1-метил-3-пентеніл, 2-метил-3-пентеніл, 3-метил-3-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-метил-4-пентеніл, 2-метил-4-пентеніл, 3-метил-4-пентеніл, 4-метил-4-пентеніл, 1,1-диметил-2-бутеніл, 1,1-диметил-3-бутеніл, 1,2-диметил-1-бутеніл, 1,2-диметил-2-бутеніл, 1,2-диметил-3-бутеніл, 1,3-диметил-1-бутеніл, 1,3-диметил-2-бутеніл, 1,3-диметил-3-бутеніл, 2,2-диметил-3-бутеніл, 2,3-диметил-1-бутеніл, 2,3-диметил-2-бутеніл, 2,3-диметил-3-бутеніл, 3,3-диметил-1-бутеніл, 3,3-диметил-2-бутеніл, 1-етил-1-бутеніл, 1-етил-2-бутеніл, 1-етил-3-бутеніл, 2-етил-1-бутеніл, 2-етил-2-бутеніл, 2-етил-3-бутеніл, 1,1,2-триметил-2-пропеніл, 1-етил-1-метил-2-пропеніл, 1-етил-2-метил-1-пропеніл, 1-етил-2-метил-2-пропеніл, 1,3-бутадієніл, 1,3-пентадієніл, 1,4-пентадієніл, 2,4-пентадієніл, 1,4-гексадієніл, 2,4-гексадієніл, циклопентеніл, 1,3-циклопентадієніл, циклогексеніл та 1,4-циклогексадієніл та подібні. Подвійний зв'язок може бути необов'язково цис та транс.

Термін "C₂₋₆ алкініл", описаний у даному винаході, відноситься до лінійного або розгалуженого алкінілу, що складається з 2-6 атомів вуглецю, що включає потрійний зв'язок, такого як етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-метил-2-пропініл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-метил-2-бутиніл, 1-метил-3-бутиніл, 2-метил-3-бутиніл, 1,1-диметил-2-пропініл, 1-етил-2-пропініл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл, 1-метил-2-пентиніл, 4-метил-2-пентиніл, 1-метил-3-пентиніл, 2-метил-3-пентиніл, 1-метил-4-пентиніл, 2-метил-4-пентиніл, 3-метил-4-пентиніл, 1,1-диметил-2-бутиніл, 1,1-диметил-3-бутиніл, 1,2-диметил-3-бутиніл, 2,2-диметил-3-бутиніл, 1-етил-2-бутиніл, 1-етил-3-бутиніл, 2-етил-3-бутиніл та 1-етил-1-метил-2-пропініл та подібні.

Терміни "C₁₋₆ алкоксил", "C₁₋₆ алкіл-аміно", "ди(C₁₋₆ алкіл)аміно", "C₁₋₆ алкіл-карбонілокси", "C₁₋₆ алкоксил-карбоніл", "C₁₋₆ алкіл-карбоніл", "C₁₋₆ алкіл-сульфоніл", "C₁₋₆ алкіл-сульфоніламіно", "C₁₋₆ алкіл-карбоніламіно", "C₁₋₆ алкіл-карбаміл", "ди(C₁₋₆ алкіл)карбаміл", "C₁₋₆ алкіл-аміносульфоніл", "ди(C₁₋₆ алкіл)аміносульфоніл", описані у даному винаході, відповідно, відносяться до "C₁₋₆ алкіл-O-" групи, "C₁₋₆ алкіл-NH-" групи, "(C₁₋₆ алкіл)₂N-" групи, "C₁₋₆ алкіл-C(O)-O-" групи, "C₁₋₆ алкіл-O-C(O)-" групи, "C₁₋₆ алкіл-C(O)-" групи, "C₁₋₆ алкіл-SO₂-" групи, "C₁₋₆ алкіл-SO₂-NH-" групи, "C₁₋₆ алкіл-C(O)-NH-" групи, "C₁₋₆ алкіл-NH-C(O)-" групи, "(C₁₋₆ алкіл)₂N-C(O)-" групи, "C₁₋₆ алкіл-NH-SO₂-" групи, "(C₁₋₆ алкіл)₂N-SO₂-" групи, де "C₁₋₆ алкіл" приймає значення, описані вище.

Терміни "C₁₋₄ алкоксил", "C₁₋₄ алкіл-аміно", "ди(C₁₋₄ алкіл)аміно", "C₁₋₄ алкіл-карбонілокси", "C₁₋₄ алкоксил-карбоніл", "C₁₋₄ алкіл-карбоніл", "C₁₋₄ алкіл-сульфоніл", "C₁₋₄ алкіл-сульфоніламіно", "C₁₋₄ алкіл-карбоніламіно", "C₁₋₄ алкіл-карбаміл", "ди(C₁₋₄ алкіл)карбаміл", "C₁₋₄ алкіл-аміносульфоніл", "ди(C₁₋₄ алкіл)аміносульфоніл", описані у даному винаході, відповідно, відносяться до "C₁₋₄ алкіл-O-" групи, "C₁₋₄ алкіл-NH-" групи, "(C₁₋₄ алкіл)₂N-" групи, "C₁₋₄ алкіл-C(O)-O-" групи, "C₁₋₄ алкіл-O-C(O)-" групи, "C₁₋₄ алкіл-C(O)-" групи, "C₁₋₄ алкіл-SO₂-" групи, "C₁₋₄ алкіл-SO₂-NH-" групи, "C₁₋₄ алкіл-C(O)-NH-" групи, "C₁₋₄ алкіл-NH-C(O)-" групи, "(C₁₋₄ алкіл)₂N-C(O)-" групи, "C₁₋₄ алкіл-NH-SO₂-" групи, "(C₁₋₄ алкіл)₂N-SO₂-" групи, де "C₁₋₄ алкіл" приймає значення, описані вище.

Терміни "гідроксил C₁₋₆ алкіл", "карбоксил C₁₋₆ алкіл", "аміно C₁₋₆ алкіл", "аміносульфоніл C₁₋₆ алкіл", "ди(C₁₋₆ алкіл)аміно C₁₋₆ алкіл", "C₁₋₆ алкоксил C₁₋₆ алкіл", "карбаміл C₁₋₆ алкіл", описані у даному винаході, відповідно, відносяться до групи, утвореної шляхом заміщення C₁₋₆ алкілу одним або більше

такими як: гідроксил, карбоксил, аміно, аміносульфоніл, ди(C₁₋₆ алкіл)аміно, C₁₋₆ алкоксил, карбаміл, де "C₁₋₆ алкіл" приймає значення, описані вище.

Терміни "гідроксил C₁₋₄ алкіл", "карбоксил C₁₋₄ алкіл", "аміно C₁₋₄ алкіл", "аміносульфоніл C₁₋₄ алкіл", "ди(C₁₋₄ алкіл)аміноC₁₋₄ алкіл", "C₁₋₄ алкоксил C₁₋₄ алкіл", "карбаміл C₁₋₄ алкіл", описані у даному винаході, відповідно, відносяться до групи, утвореної шляхом заміщення C₁₋₄ алкілу одним або більше такими як: гідроксил, карбоксил, аміно, аміносульфоніл, ди(C₁₋₄ алкіл)аміно, C₁₋₄ алкоксил, карбаміл, де "C₁₋₄ алкіл" приймає значення, описані вище.

Термін "гало C₁₋₆ алкіл", описаний у даному винаході, відноситься до групи, утвореної шляхом заміщення "C₁₋₆ алкілу" одним або більшою кількістю атомів "галогену", та термін "гало C₁₋₄ алкіл" відноситься до групи, утвореної шляхом заміщення "C₁₋₄ алкілу" одним або більшою кількістю атомів "галогену", де "галоген" та "C₁₋₆ алкіл", "C₁₋₄ алкіл" приймають значення, описані вище.

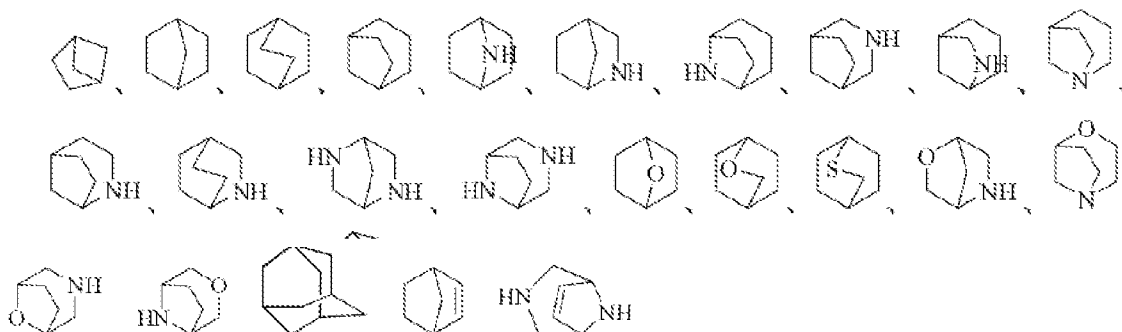
Термін "гало C₁₋₆ алкоксил", описаний у даному винаході, відноситься до групи, утвореної шляхом заміщення "C₁₋₆ алкоксилу" одним або більшою кількістю атомів "галогену", та "гало C₁₋₄ алкоксил" відноситься до групи, утвореної шляхом заміщення "C₁₋₄ алкоксилу" одним або більшою кількістю атомів "галогену", де "галоген", "C₁₋₆ алкоксил", "C₁₋₄ алкоксил" приймають значення, описані вище.

Термін "3-14 членний циклоалкіл", описаний у даному винаході, відноситься до групи, утвореної шляхом видалення атому водню з циклічної алканової частини, що складається з 3-14 атомів вуглецю, включаючи 3-8 членний моноциклоалкіл, 6-14 членний сконденсований циклоалкіл, переважно 3-8 членний моноциклоалкіл, 3-6 членний моноциклоалкіл та 5-6 членний моноциклоалкіл. Терміни "3-8 членний моноциклоалкіл", "3-6 членний моноциклоалкіл", та "5-6 членний циклоалкіл" є специфічними прикладами представлених нижче прикладів, що включають 3-8, 3-6, та 5-6 атомів вуглецю, відповідно.

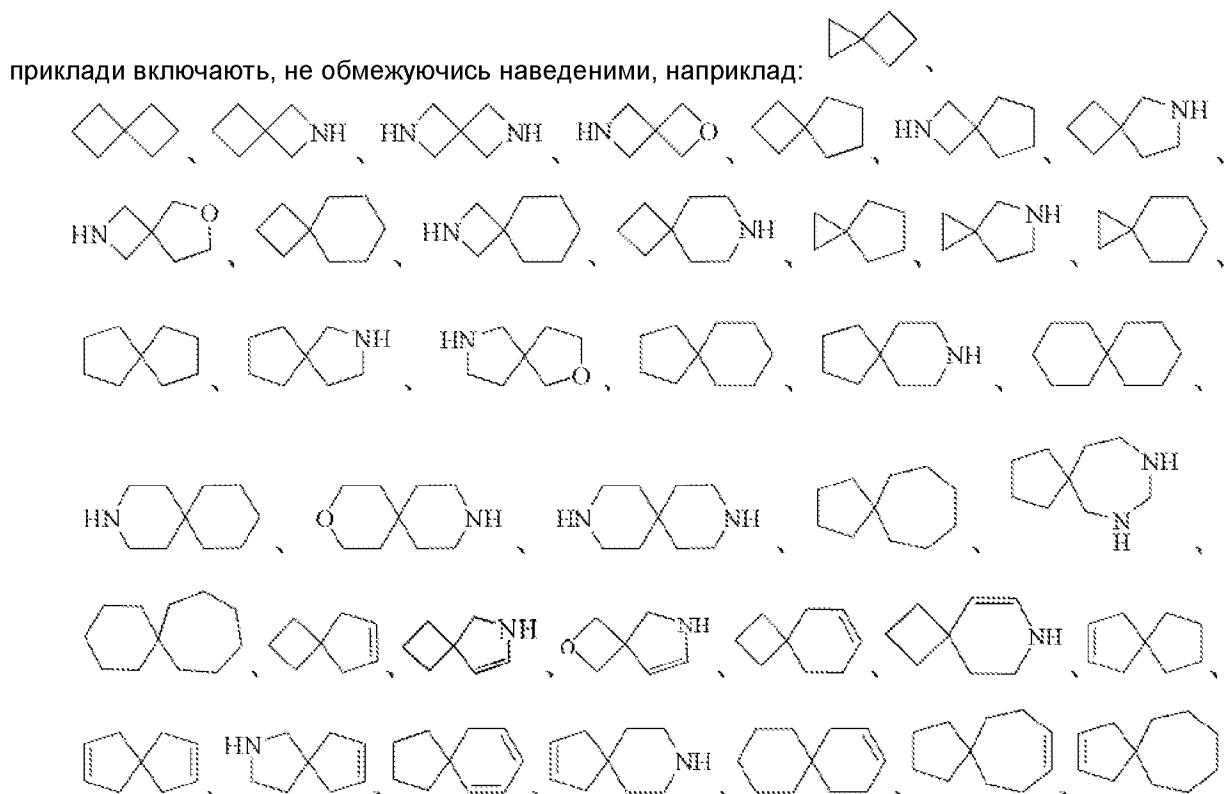
Приклади 3-8 членного моноциклоалкілу включають, не обмежуючись наведеними: циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, метилциклопропіл, диметилциклопропіл, метилциклобутил, диметилциклобутил, метилциклопентил, диметилциклопентил, метилциклогексил, диметилциклогексил та подібні.

6-14 членний сконденсований циклоалкіл відноситься до 6-14 членної циклічної групи, утвореної двома або більшою кількістю циклічних структур, що мають два спільні суміжні атоми вуглецю, переважно 6-12 членний сконденсований циклоалкіл, 6-10 членний сконденсований циклоалкіл. Їх приклади включають, не обмежуючись наведеними: біцикло[3,1,0]гексил, біцикло[4,1,0]гептил, біцикло[2,2,0]гексил, біцикло[3,2,0]гептил, біцикло[4,2,0]октил, октагідроциклопентадієніл, октагідро-1H-інденіл, декагідронафтил, тетрадекагідрофенантрин та подібні.

7-12 членна місткова кільцева група відноситься до структури, що містить 7-12 атомів вуглецю або/та гетероатомів, сформованої будь-якими двома кільцями, що мають два спільні несуміжні атоми, де гетероатоми вибирають з N, S, O, CO, SO та/або SO₂ та подібних, де включеними є, наприклад, "7-10 членна місткова кільцева група", "7-9 членна місткова кільцева група", "7-8 членна місткова кільцева група" та подібні. Їх приклади включають, не обмежуючись наведеними, наприклад:



7-12 членна спіро-кільцева група відноситься до структури, що містить 7-12 атомів вуглецю або/та гетероатомів, сформованої щонайменше двома кільцями, що мають спільний атом, де гетероатоми вибирають з N, S, O, CO, SO та/або SO₂ та подібних, де включеними є, наприклад, "7-10 членна спіро-кільцева група", "7-9 членна спіро-кільцева група", "7-8 членна спіро-кільцева група" та подібні. Їх



та подібні.

"6-14 членний арил", описаний у даному винаході, відноситься до циклічної ароматичної групи, що має 6-14 атомів вуглецю, включаючи 6-8 членний моноциклічний арил та 8-14 членний сконденсований арил. 6-8 членний моноциклічний арил включає феніл, циклооктатетраеніл та подібні. 8-14 членний сконденсований арил відноситься до циклічної групи, сформованої двома або більшою кількістю циклічних структур, що мають два спільні суміжні атоми вуглецю, включаючи нафтил, антрил та фенантрил та подібні, додатково включаючи 8-14 членний частково насичений сконденсований арил, наприклад, бензо 3-8 членний моноциклічний циклоалкіл. Специфічні приклади включають, наприклад, 2,3-дигідро-1H-інденіл, 1H-інденіл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, 1,4-дигідронафтил та подібні. Кращими є 6-10 членний арил, та ще кращими є феніл- або бензо- 3-8 членний моноциклічний циклоалкіл.

"5-14 членний гетероарил", кільцеві атоми, також включають один або більше гетероатомів, які відрізняються від атомів вуглецю, де "гетероатоми" вибирають з N, S, O, CO, SO та/або SO₂ та подібних. Гетероарил може бути зв'язаний через атоми вуглецю або гетероатоми у кільці. Включеними є 5-8 членний моногетероарил та 8-14 членний сконденсований гетероарил.

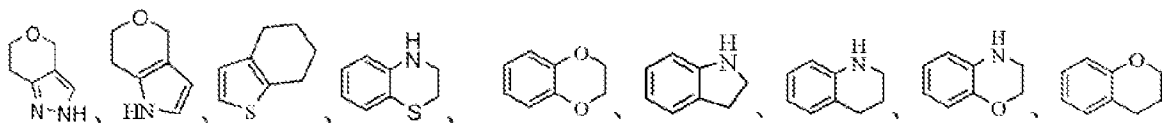
5-8 членний моногетероарил, переважно 5-6 членний моногетероарил, включають, не обмежуючись наведеними, піроліл, імідазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, піридил, фурил, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,2,3-триазиніл, 1,2,4-триазиніл, тетразоліл, оксатриазоліл, 2H-1,2-оксазиніл, 4H-1,2-оксазиніл, 6H-1,2-оксазиніл, 2H-1,3-оксазиніл, 4H-1,3-оксазиніл, 6H-1,3-оксазиніл, 2H-1,4-оксазиніл, 4H-1,4-оксазиніл, ізоксазиніл, піридазиніл, піримідиніл та піразиніл та подібні.

8-14 членний сконденсований гетероарил включає, не обмежуючись наведеними, бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, хінолініл, ізохінолініл, індолізиніл, індазоліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, бензодіазиніл, бензоізоксазоліл, бензоксазиніл, бензімідазоліл, піридопіридил, піразоло[3,4-b]піридил, пуриніл, акридиніл та ксантеніл та подібні.

"3-14 членний гетероцикліл", описаний у даному винаході, відноситься до 3-14 членної циклічної групи, що містить один або більше гетероатомів, де "гетероатоми" вибирають з N, S, O, CO, SO та/або SO₂ та подібних. Включеними є 3-8 членний моногетероцикліл та 6-14 членний сконденсований гетероцикліл.

3-8 членний моногетероцикліл відноситься до моноциклічного гетероциклілу, що містить 3-8 кільцевих атомів (де група містить щонайменше один гетероатом), переважно 5-7 членного моногетероциклілу. Специфічні приклади включають, не обмежуючись наведеними, 2,5-дигідротієніл, 4,5-дигідропіразоліл, 3,4-дигідро-2H-піраніл, 5,6-дигідро-4H-1,3-оксазиніл, азациклопропіл, азациклобутил, тіациклобутил, тетрагідрофурил, тетрагідропіроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, тетрагідрофурил, 1,4-діоксациклогексил, 1,3-діоксациклогексил, 1,3-дитіациклогексил, морфолініл, піперазиніл та подібні.

6-14 членний сконденсований гетероцикліл відноситься до сконденсованої кільцевої структури, що містить 6-14 кільцевих атомів (де група містить щонайменше один гетероатом), сформованої двома або більшою кількістю циклічних структур, зв'язаних одна з іншою за допомогою двох спільних суміжних атомів, переважно 6-10 членний сконденсований гетероцикліл, такий як структура, сформована бензо 3-8 членним моногетероциклілом, структура, сформована 3-8 членним моногетероциклілом, сконденсованим з 3-8 членним моногетероциклілом. Специфічні приклади включають, не обмежуючись наведеними: 1,3-дигідробензофурил, бензо[d][1,3]діоксоліл, ізоіндолініл, хроманіл, 1,2,3,4-тетрагідропіроло[3,4-c]пірол,



та

подібні.

"1-3", описане у даному винаході, відноситься до 1, 2 або 3.

Термін "3-8 членний", описаний у даному винаході, відноситься до 3, 4, 5, 6, 7 або 8 членної групи, переважно 5-8 членної групи, більш переважно 5-7 членної групи, навіть ще більш переважно 5-6 членної групи.

Таблиця 1

Сполуки даного винаходу

Сполука	Хімічна назва	Структурна формула
1	(R)-3-(3-фтор-4-(6-((2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил) оксазолідин-2-он	

Таблиця 1

Сполуки даного винаходу

Сполука	Хімічна назва	Структурна формула
2	(R)-3-(3-фтор-4-(6-((2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфат динатрієва сіль	
3	(S)-N-((3-(3-фтор-4-(6-((2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)-феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил)ацетамід	
4	(R)-3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-он	
5	(R)-3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфат динатрієва сіль	
6	(R)-3-(3-фтор-4-(6-(метил(1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-он	
7	(R)-3-(3-фтор-4-(6-(метил(1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфат динатрієва сіль	
8	(R)-3-(3-фтор-4-(6-(метил(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-он	

Таблиця 1

Сполуки даного винаходу

Сполука	Хімічна назва	Структурна формула
9	(R)-3-(3-фтор-4-(6-(метил(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфат динатрієва сіль	
10	(R)-3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-он	
11	(R)-3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-он	
11a	(R)-3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-он	
12	(R)-3-(3-фтор-4-(6-((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-он	
13	(R)-3-(4-(6-((2H-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)піридин-3-іл)-3-фторфеніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-он	
3a	3-(4-(6-((1H-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)піридин-3-іл)-3-фторфеніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-он	
4	(R)-3-(3-фтор-4-(2-((2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)тіазол-5-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-он	

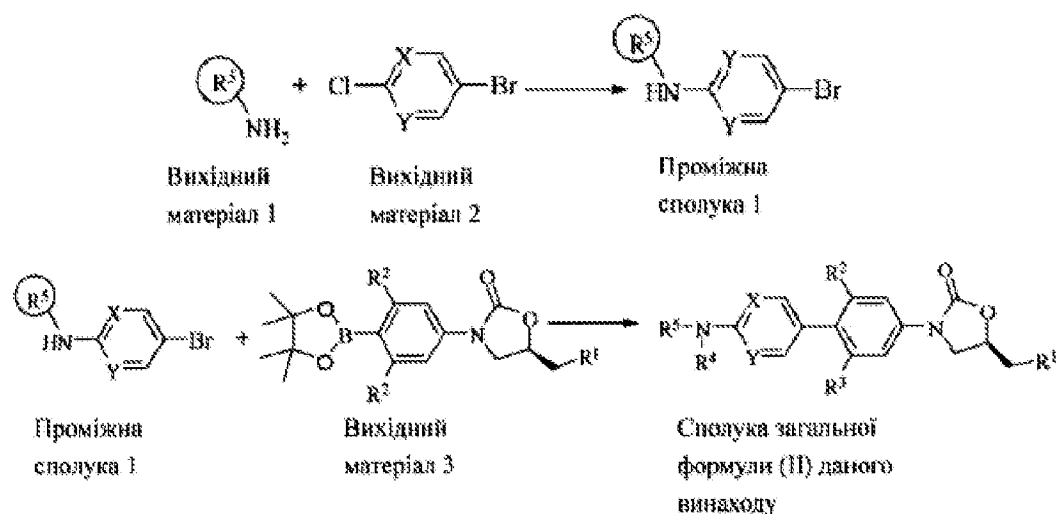
Таблиця 1

Сполуки даного винаходу

Сполука	Хімічна назва	Структурна формула
15	(R)-(3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфат динатрієва сіль	
16	(R)-(3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфат динатрієва сіль	
17	(R)-(3-(3-фтор-4-(6-((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфат динатрієва сіль	
18	(R)-(3-(4-(6-((2H-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)піридин-3-іл)-3-фторфеніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфат динатрієва сіль	
19	(R)-(3-(3-фтор-4-(2-((2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)тіазол-5-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфат динатрієва сіль	

Даний винахід також забезпечує способи одержання описаних вище сполук, які не обмежуються зазначеними нижче способами:

Рівняння реакції:



$X=Br, I, OTf$

Стадії реакції:

Стадія 1. Одержання проміжної сполуки 1

Вихідний матеріал 1, вихідний матеріал 2, неорганічну основу (таку як калію трет-бутилат цезію карбонат, калію карбонат та подібні) та паладієвий каталізатор (такий як $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ та подібні), BINAP розчиняють у толуолі, нагрівають при зрошенні із зворотним холодильником та залишають для проходження реакції на ніч. Додають воду, та реакційну суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать, концентрують, та тверду речовину відділяють за допомогою силікагелевої колонки з одержанням проміжної сполуки 1.

Стадія 2. Одержання сполуки загальної формули (II) даного винаходу

Проміжну сполуку 1, вихідний матеріал 3, неорганічну основу (таку як цезію карбонат, калію карбонат та подібні) та паладієвий каталізатор (такий як $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ та подібні) розчиняють у діоксані та воді, нагрівають при зрошенні із зворотним холодильником та залишають для проходження реакції до вичерпування вихідних матеріалів. Розчинник випарюють досуха, та тверду речовину відділяють та очищують за допомогою силікагелевої колонки з одержанням сполуки загальної формули (II) даного винаходу.

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, X$ або Y у представлених вище рівняннях реакції приймають значення, описані вище.

Сполука загальної формули (III) даного винаходу може бути одержана у відповідності зі способом, представленим для сполуки загальної формули (II).

"Фармацевтично прийнятна сіль" сполуки даного винаходу відноситься до солі приєднання основи або солі приєднання кислоти, утвореної сполукою даного винаходу з фармацевтично прийнятною, нетоксичною основою або кислотою, включаючи солі органічних кислот, солі неорганічних кислот, солі органічних основ та солі неорганічних основ. Солі органічних кислот включають формиат, ацетат, пропіонат, бензол-сульфонат, бензоат, п-толуол-сульфонат, 2,3-дигідроксибутандіоат, камфор-сульфонат, цитрат, метан-сульфонат, етан-сульфонат, пропан-сульфонат, фумарат, глюконат, глутамат, гідроксиетил-сульфонат, лактат, малеат, малат, манделат, мукат, бісгідроксилнафтоат, пантотенат, сукцинат, тартрат та подібні. Специфічно кращими є бензоат, бензол-сульфонат, п-толуол-сульфонат, метан-сульфонат, цитрат, малеат, фумарат, тартрат. Солі неорганічних кислот включають гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, фосфат, нітрат та подібні. Специфічно кращими є гідрохлорид, гідробромід, сульфат, фосфат. Солі органічних основ включають амініні солі,

включаючи солі, утворені з первинними, вторинними та третинними амінами, циклічний амін та основну іонообмінну смолу, які можуть бути вибрані з солей, утворених з наступними органічними основами: наприклад, аргінін, бетаїн, кафеїн, холін, N,N'-добензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етил-морфолін, N-етилпіперидин, меглумін, аміноглюкоза, гістидин, гідрабамін, ізо-пропіламін, лізин, метилглюкозамін, морфолін, піперазин, піперидин, прокаїн, пурин, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін та трометамін та подібні. Солі неорганічних основ включають солі, утворені з амонієм, лужними металами, та лужноземельними металами, наприклад, амонійна сіль та літієва сіль, натрієва сіль, калієва сіль, кальцієва сіль, магнієва сіль, цинкова сіль, барієва сіль, алюмінієва сіль, сіль тривалентного заліза, сіль міді, сіль двовалентного заліза, марганцева сіль, сіль двовалентного марганцю. Специфічно кращими є амонійна сіль та натрієва сіль, калієва сіль, кальцієва сіль, магнієва сіль. Сполука формули (I) даного винаходу утворює фосфат з фосфорною кислотою, та додатково утворює фосфатно-металічну сіль сполуки формули (I) з сіллю металу, наприклад, фосфату динатрієва сіль.


"Проліки" сполуки даного винаходу відносяться до сполуки, яка може бути перетворена у будь-які сполуки формули (I) або перетворена у фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) у фізіологічних умовах або шляхом розчинення у розчиннику (переважно як активний лікарський засіб). При введенні пацієнту проліки можуть бути інактивовані, але вони перетворюються *in vivo* у активний лікарський засіб. Коли гідроксил присутній у сполуці формули (I) даного винаходу, проліки складно-ефірного типу можуть бути утворені з амінокислотою, фосфорною кислотою та подібними, та зазначені проліки є стійкими у воді або розчині кислоти, але дисоціюють до вільної активної сполуки під дією естерази або фосфатази у крові. Проліки сполуки формули (I) даного винаходу мають кращу розчинність, ніж активний лікарський засіб, є більш підходящими для абсорбції у організмі тварини або людини, та можуть бути перетворені у активну лікарську сполуку, яка викликає кращу антибактеріальну активність у крові.

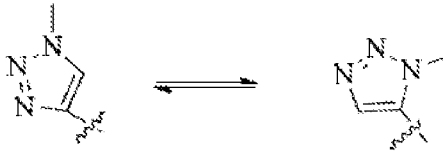
"Ізомери" сполуки даного винаходу відносяться до сполук, що мають таку ж хімічну формулу, але відрізняються за структурою, включаючи конформаційний ізомер (структурний ізомер) та стереоізомер (конфігураційний ізомер) та подібні. "Стереоізомер" відноситься до такого, що коли сполука даного винаходу містить один або більше асиметричних центрів, вона може являти собою рацемат та рацемічну суміш, єдиний енантіомер, діастереомерну суміш та єдиний діастереомер. Сполука даного винаходу має асиметричні центри, які незалежно створюють два оптичні ізомери, відповідно. Обсяг даного винаходу охоплює всі можливі оптичні ізомери та діастереомерну суміш та чисті або частково чисті сполуки. Якщо сполука, описана у даному винаході, містить олефіновий подвійний зв'язок, даний винахід охоплює цис-ізомер та транс-ізомер, поки не зазначено інше.

Сполука, описана у даному винаході, також може існувати у вигляді таутомерів, які мають різні положення приєднання водню шляхом переміщення одного або більше подвійних зв'язків. Кожен таутомер та його суміші включені у обсяг даного винаходу.

Наприклад, таутомеризм з'являється у сполуці, представленій формулою (I) даного винаходу та



проміжними сполуками протягом їх одержання, коли R⁵ являє собою . Якщо отримують один з таутомерів, інші таутомери одержують також. Всі сполуки даного винаходу та проміжні сполуки, що у процесі одержання включають описані вище обставини, вважаються однаковими, та включені у обсяг даного винаходу.



Даний винахід додатково забезпечує фармацевтичну композицію, що включає описану вище сполуку загальної формули (I) даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль, її ізомер або її проліки, та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв та/або розріджувачів. Композиція може бути зроблена у будь-якій клінічно або фармацевтично прийнятній лікарській формі, переважно у формі пероральної композиції та ін'єкції.

Сполуки даного винаходу або їх фармацевтично прийнятна сіль або їх ізомер можуть бути введені ссавцю, наприклад, людині, перорально, парентерально (внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно або ректально), місцево та подібним шляхом. Сполуку даного винаходу використовують у кількості приблизно 0,1-100 мг/кг маси тіла/день, наприклад, 3-50 мг/кг маси тіла /день.

При використанні для парентерального введення, сполука даного винаходу або її фармацевтично прийнятна сіль або її ізомер може бути сформульована у ін'єкційний препарат, включаючи стерильний розчин, емульсійну, дисперсійну або суспензійну композиції, та стерильний порошок або концентрований розчин для ін'єкції, які формують або розводять у розчин, дисперсію або суспензію перед застосуванням, для внутрішньом'язової ін'єкції, внутрішньовенної ін'єкції, підшкірної ін'єкції та подібних.

Ін'єкційний препарат може бути вироблений за підходящими процедурами у фармацевтичній галузі, шляхом використання водних розчинників або неводних розчинників. Найбільш часто використовуваний водний розчинник являє собою воду для ін'єкцій, та також можуть використовуватися розчин 0,9% хлориду натрію або інші підходящі водні розчини; загально використовуваними неводними розчинниками є рослинне масло, наприклад, соєве масло для ін'єкцій, а також водні розчини етанолу, пропіленгліколю, поліетиленгліколю та подібні. Ін'єкційний препарат може бути сформульований без додавання добавок або з підходящими добавками, такими як осмотичний модифікатор, рН модифікатор, солюбілізатор, наповнювач, антиоксидант, бактеріостат, емульгатор, суспендуючий агент та подібні, можуть бути додані відповідно до властивостей лікарського засобу. Загально використовувани осмотичні модифікатори включають хлорид натрію, глюкозу, хлорид калію, хлорид магнію, хлорид кальцію, сорбіт та подібні, переважно хлорид натрію або глюкозу. Загально використовувані рН модифікатори включають оцтову кислоту - ацетат натрію, молочну кислоту, лимонну кислоту - цитрат натрію, бікарбонат натрію - карбонат натрію та подібні. Загально використовувані солюбілізатори включають полісорбат 80, пропіленгліколь, лецитин, поліоксиетильоване касторове масло та подібні. Загально використовувані наповнювачі включають лактозу, маніт, сорбіт, декстран та подібні. Загально використовувані антиоксиданти включають сульфат натрію, бісульфіт натрію, метабісульфіт натрію та подібні. Загально використовувані бактеріостати включають фенол, крезол, трихлор-трет-бутанол та подібні.

Фармацевтична композиція також може бути сформульована у лікарські форми для ректального або місцевого застосування, включаючи супозиторій, мазь, крем, пластир, порошок, спрей, засіб для інгаляцій та подібні за звичайними способами.

Для застосування для перорального введення, сполука даного винаходу, або її фармацевтично прийнятна сіль або її ізомер, може бути сформульована за традиційними способами у звичайні тверді композиції, такі як таблетка, капсула, пігулка, гранула та подібні; та може бути сформульована у пероральні рідкі композиції, такі як пероральний розчин, пероральна суспензія, сироп та подібні.

Таблетки в основному являють собою пероральні пресовані таблетки, та включають букальну таблетку, під'язичну таблетку, букальний пластир, жувальну таблетку, диспергуєму таблетку, розчинну таблетку, шипучу таблетку, таблетку уповільненого вивільнення, таблетку контрольованого вивільнення та таблетку з ентросолюбільним покриттям та подібні. В залежності від її властивостей розчинності та вивільнення, капсули можуть бути розділені на тверді капсули, м'які капсули, капсули уповільненого вивільнення, капсули контрольованого вивільнення та капсули з ентросолюбільним покриттям та подібні. Пігулки включають мікропігулку, пастилку, часточку та подібні. Гранули можуть бути розділені на розчинні гранули, суспендуємі гранули, шипучі гранули, гранули з ентросолюбільним покриттям, гранули уповільненого вивільнення та гранули контрольованого вивільнення та подібні.

У одержанні пероральної композиції може бути використаний підходящий наповнювач, зв'язуюча речовина, дезінтегрант, любрикант та подібні. Загально використовувані наповнювачі включають крохмаль, цукрову пудру, фосфат кальцію, дигідрат сульфату кальцію, декстрин, мікрокристалічну целюлозу, лактозу, прежелатинізований крохмаль, маніт та подібні. Загально використовувані зв'язуючі речовини включають карбоксиметил-целюлозу натрію, PVP-K30, гідроксипропіл-целюлозу натрію, крохмальну суспензію, метил-целюлозу, етил-целюлозу, гідроксипропіл-метилцелюлозу, прежелатинізований крохмаль та подібні. Загально використовувані дезінтегранти включають сухий крохмаль, кросповідон, перехресно-зв'язану карбоксиметил-целюлозу натрію, карбоксиметил натрію крохмаль, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу та подібні. Загально використовувані любриканти включають стеарат магнію, порошкоподібний тальк, додецилсульфат натрію, мікронізований силікагель та подібні.

У іншому аспекті, даний винахід додатково забезпечує застосування сполуки загальної формули (I) даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або її ізомеру для виробництва лікарського засобу для лікування та/або профілактики інфекційних хвороб.

У ще одному іншому аспекті, даний винахід додатково забезпечує спосіб лікування та/або профілактики інфекційних хвороб, який включає введення сполуки загальної формули (I) даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або її ізомеру ссавцю, наприклад, людині, якій необхідне таке лікування або профілактика.

Випробування доводять, що сполуки даного винаходу мають непогану антибактеріальну активність, та можуть бути використані для лікування та/або профілактики різних інфекційних хвороб.

Оксазолідинонові антибактеріальні засоби даного винаходу мають непогану антибактеріальну активність проти грам-позитивних бактерій, а також непогану антибактеріальну активність проти резистентних до лікарських засобів грам-позитивних бактерій, та можуть бути використані для лікування та/або профілактики різних хвороб, викликаних грам-позитивними бактеріями.

Корисні ефекти сполук даного винаходу додатково проілюстровані дослідженнями на антибактеріальну активність. Однак, не слід вважати, що сполуки даного винаходу мають тільки наступні корисні ефекти.

Приклад 1. In vitro антибактеріальна активність сполук даного винаходу

Штами для випробувань: метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (золотистий стафілокок) (MRSA), метицилін-сприйнятливий *Staphylococcus aureus* (MSSA), метицилін-резистентний *Staphylococcus epidermidis* (епідермальний стафілокок) (MRSE), метицилін-сприйнятливий *Staphylococcus aureus* (MSSE), *Enterococcus faecium* (ентерококи фециум), *Enterococcus faecalis* (фекальний ентерокок), *Streptococcus pneumoniae* (пневмокок). Отримані з лікарень: Qianfoshan Hospital, First People's Hospital of Yunnan Province, Renji Hospital of Shanghai, People's Hospital of Jilin Province, Southwest Hospital.

Тестові сполуки: Сполуки 1, 3, 4, 6, 8, 11 даного винаходу, отримані відповідно до способу у

кожному з прикладів.

Контрольний фармацевтичний засіб: лінезолід.

Спосіб випробування: стандартний спосіб розведення у агарі, посилення зроблене на National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2006. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, Approved Standard-Seventh Edition M7-A7.

Результати випробувань та висновки:

Таблиця 1

Антибактеріальна активність сполук даного винаходу (мкг/мл)

Тестова сполука	MRSA (мкг/мл)	MRSE (мкг/мл)	MSSA (мкг/мл)	MSSE (мкг/мл)	Enterococcus faecalis (мкг/мл)	Enterococcus faecium (мкг/мл)	Streptococcus pneumoniae (мкг/мл)
лінезолід	4	2	2	2	4	4	2
Сполука 1	1	0,5	1	0,5	1	1	0,5
Сполука 3	1	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25
Сполука 4	0,25	0,125	0,25	0,125	0,25	0,25	1
Сполука 6	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	0,5
Сполука 8	1	0,5	1	0,5	1	1	0,5
Сполука 11	1	1	1	0,5	2	2	1

Результати випробувань ілюструють, що у порівнянні з лінезолідом, всі сполуки даного винаходу мають вищу антибактеріальну активність до зазначених штамів у випробуванні, та різниці є важливими, показуючи кращий клінічний потенціал застосування сполук даного винаходу.

Приклад 2. In vivo фармакокінетичні випробування сполук даного винаходу на щурах

Тестова сполука: Сполуки 2, 3, 5, 7, 9, отримані за способами у прикладах, розчинені у фізіологічному сольовому розчині.

Тестова тварина

Тестова сполука	Тварина	Кількість	Маса тіла	Отримані з
Сполука 2	SD щур чоловічої статі	6	230-240 г	Beijing Weitonglihua Lab Animals Technology Ltd.
Сполука 3	SD щур чоловічої статі	6	210-220 г	
Сполука 5	SD щур чоловічої статі	6	260-280 г	
Сполука 7	SD щур чоловічої статі	6	220-240 г	
Сполука 9	SD щур чоловічої статі	6	190-210 г	

Експериментальна процедура

Введення: Введення проводять як описано у таблиці нижче, період голодування без позбавлення води впродовж 16 годин до введення, забезпечення їжею через 4 години після введення.

Тестова сполука	Спосіб введення	Доза, що вводиться	Об'єм, що вводиться
Сполука 2	В.В.	1 мг/кг	2 мл/кг
	П.О.	2 мг/кг	4 мл/кг
Сполука 3	В.В.	0,75 мг/кг	2 мл/кг
	П.О.	1 мг/кг	2 мл/кг
Сполука 5	В.В.	1 мг/кг	2 мл/кг
	П.О.	2 мг/кг	4 мл/кг
Сполука 7	В.В.	1 мг/кг	2 мл/кг
	П.О.	2 мг/кг	4 мл/кг
Сполука 9	В.В.	1 мг/кг	2 мл/кг
	П.О.	2 мг/кг	4 мл/кг

В.В. означає введення внутрішньовенною ін'єкцією

П.О. означає введення шляхом лаважу

Збір крові В.В.: збір крові проводять відповідно до точок часу у таблиці нижче. У кожній точці часу приблизно 100 мкл цільної крові збирають у пробірки, оброблені антикоагулянтном гепарином натрію, центрифугують при 4 °С при низькій температурі у високошвидкісній центрифугі при 8000 об./хвил. впродовж 6 хвилин. Плазму відділяють та зберігають замороженою у морозильній камері при -80 °С.

Тестова сполука	Спосіб введення	Точки часу для збору крові
Сполука 2	В.В.	5 хвил., 15 хвил., 30 хвил., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год., 24 год., 30 год. після введення
	П.О.	10 хвил., 30 хвил., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год., 24 год., 30 год. після введення
Сполука 3	В.В.	0 хвил. перед введенням, 5 хвил., 15 хвил., 30 хвил., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год., 24 год., 30 год. після введення
	П.О.	0 хвил. перед введенням, 5 хвил., 15 хвил., 30 хвил., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год., 24 год., 30 год. після введення
Сполука 5	В.В.	5 хвил., 15 хвил., 30 хвил., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год., 24 год. після введення
	П.О.	10 хвил., 30 хвил., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год., 24 год. після введення
Сполука 7	В.В.	5 хвил., 15 хвил., 30 хвил., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год., 24 год. після введення
	П.О.	10 хвил., 30 хвил., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год., 24 год. після введення
Сполука 9	В.В.	5 хвил., 15 хвил., 30 хвил., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год., 24 год.

		год. після введення
	П.О.	10 хвил., 30 хвил., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год., 24 год. після введення

Аналіз зразку плазми

Сполука 5, 7, 9: відбирають по 20 мкл плазми та додають у 100 мкл розчину Торезоліду (TR-700) у метанолі при концентрації 50 нг/мл, перемішують на вортексі впродовж 5 хвилин, центрифугують при 12000 об./хвил. впродовж 5 хвилин; відбирають 100 мкл надосадової рідини та додають у 100 мкл води, перемішують на вортексі впродовж 2 хвилин, та аналізують, використовуючи РХ-МС/МС.

Сполука 2: відбирають 20 мкл плазми та додають у 100 мкл розчину Радезоліду у метанолі при концентрації 50 нг/мл, перемішують на вортексі впродовж 3 хвилин, центрифугують при 12000 об./хвил. впродовж 5 хвилин; відбирають 100 мкл надосадової рідини та додають у 100 мкл води, перемішують на вортексі впродовж 2 хвилин, та аналізують, використовуючи РХ-МС/МС.

Сполука 3: відбирають 20 мкл плазми та додають у 800 мкл КВР-3957 розчину метил-трет-бутилового ефіру при концентрації 10 нг/мл, перемішують на вортексі впродовж 10 хвилин, центрифугують при 12000 об./хвил. впродовж 5 хвилин; відбирають 400 мкл надосадової рідини та додають у 96-лунковий планшет, продувають досуха азотом, додають 200 мкл розчину метанол: вода (7:3), перемішують на вортексі впродовж 10 хвилин, та аналізують, використовуючи РХ-МС/МС.

Порядок визначення: Сполука 2 являє собою проліки сполуки 1. Сполука 5 являє собою проліки сполуки 4. Сполука 7 являє собою проліки сполуки 6. Сполука 9 являє собою проліки сполуки 8. Таким чином, РК дані активних сполук, тобто сполук 1, 4, 6, 8, визначають після введення, відповідно.

Розрахункова формула

Абсолютна біодоступність F% = $[AUC]_{INF (п.о.)} * Доза_{(в.в.)} / [AUC]_{INF (в.в.)} * Доза_{(п.о.)}$

Результати випробувань Дивись Таблиці 3, 4.

Таблиця 3

Результати РК оцінки (В.В.) сполук даного винаходу на щурах

Тестова сполука	Визначувана сполука	Доза (мг/кг)	AUC _{inf} (нг/мл/год.)	Vss (л/кг)	T _{1/2} (год.)	CL (л/кг/год.)
Сполука 2	Сполука 1	1	986	0,80	0,84	1,02
Сполука 3	Сполука 3	0,75	11597	0,37	5,29	0,07
Сполука 5	Сполука 4	1	1874	0,44	1,42	0,54
Сполука 7	Сполука 6	1	2468	0,53	1,11	0,41
Сполука 9	Сполука 8	1	3499	0,40	1,19	0,29

Таблиця 4

Результати РК оцінки (П.О.) сполук даного винаходу на щурах

Тестова сполука	Визначувана сполука	Доза (мг/кг)	AUC _{inf} (нг/мл/год.)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (год.)	T _{1/2} (год.)	F%
Сполука 2	Сполука 1	2	1393	844	0,5	1,17	71,1
Сполука 3	Сполука 3	1	7029	614	4	5,55	45,5
Сполука 5	Сполука 4	2	1781	1028	0,5	1,52	47,5
Сполука 7	Сполука 6	2	4202	1670	1	1,29	85,1
Сполука 9	Сполука 8	2	5812	1375	0,5	2,67	83,1

AUC_{inf} являє собою площу під кривою кривої концентрації лікарського засобу у плазмі до часу_{0-∞}

CL являє собою виведення

V_{ss} являє собою уявний обсяг розподілу

T_{1/2} являє собою час напівжиття

T_{max} являє собою пік часу лікарського засобу у плазмі

C_{max} являє собою пік концентрації лікарського засобу у плазмі

F% являє собою абсолютну біодоступність

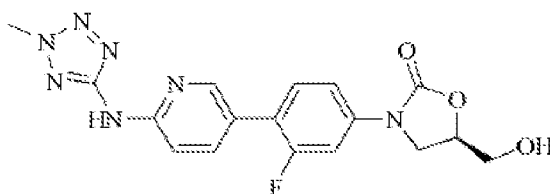
Результати випробувань

З Таблиць 3, 4 видно, що сполуки даного винаходу мають непогані фармакокінетичні властивості та підходять для застосування як лікарський засіб.

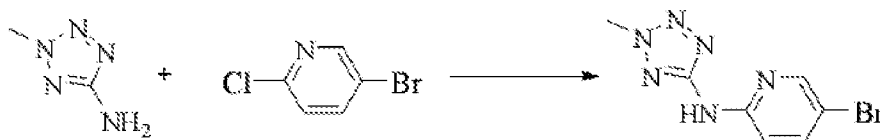
4. Специфічні варіанти втілення

Описане вище у даному винаході додатково детально проілюстроване специфічними варіантами втілення у вигляді прикладів, представлених нижче. Однак, не слід вважати, що обсяг описаних вище об'єктів даного винаходу обмежується тільки прикладами нижче. Будь-яка досягнута технологія, основана на описаному вище змісті даного винаходу, охоплюється даним винаходом.

Приклад 1 Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(6-((2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-ону (Сполука 1)



(1) Одержання 5-бром-N-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-2-аміну



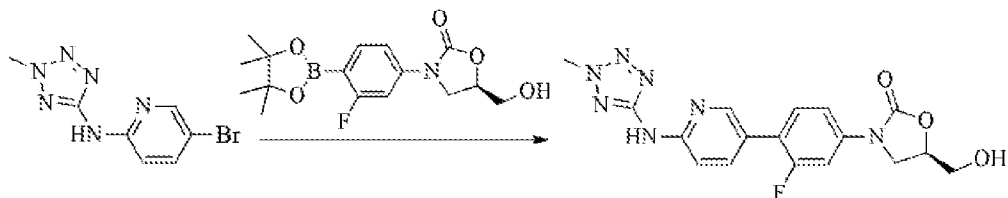
2-метил-2H-тетразол-5-амін (7,7 г, 78 ммоль), 2-хлор-5-бромпіридин (10 г, 52 ммоль), та калію трет-бутилат (11,6 г, 104 ммоль) розчиняють у 100 мл THF, нагрівають при зрошенні із зворотним

холодильником та залишають для проходження реакції на 12 годин. Додають воду, екстрагують етилацетатом, та органічну фазу сушать, концентрують, та тверду речовину відділяють за допомогою силікагелевої колонки (дихлорметан: метанол = 100: 1) з одержанням 200 мг 5-бром-N-(2-метил-2H-тетразол-5-іл) піридин-2-аміну, з виходом 1,5 %.

(2)

Одержання

(R)-3-(3-фтор-4-(6-((2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-ону

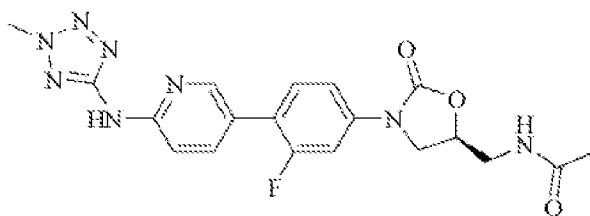


5-бром-N-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-2-амін (200 мг, 0,78 ммоль), (R)-3-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)-оксазолідин-2-он (317 мг, 0,94 ммоль), карбонат цезію (508 мг, 1,56 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (90 мг, 0,16 ммоль) розчиняють у 16 мл діоксану та 4 мл води, нагрівають до 100 °С та залишають для проходження реакції на 6 годин. Розчинник випарюють досуха, та тверду речовину відділяють за допомогою силікагелевої колонки (дихлорметан:метанол=40:1) з одержанням 90 мг (R)-3-(3-фтор-4-(6-((2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-ону, з виходом 30 %.

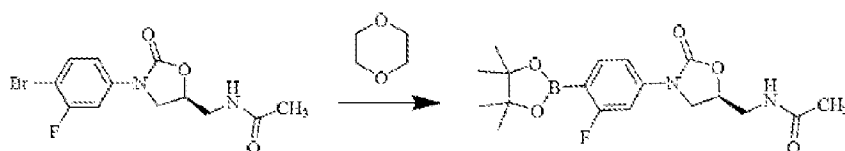
Молекулярна формула: C₁₇H₁₆FN₇O₃ Мас-спектр (m/e): 386,2 (M+1)

¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,12 (t, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,58 (m, 1H).

Приклад 2 Одержання (S)-N-((3-(3-фтор-4-(6-((2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил)ацетамід (Сполука 3)



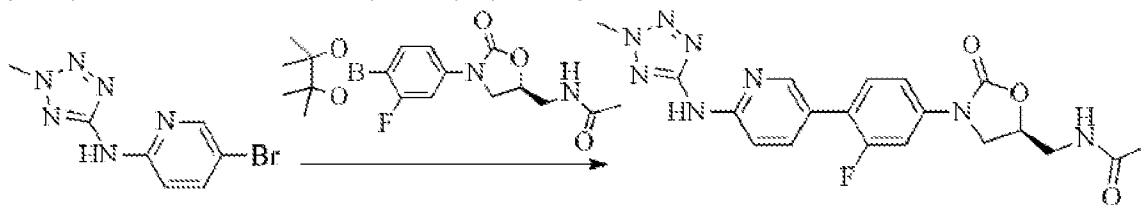
(1) Одержання (S)-N-((3-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил)ацетаміду



У суху реакційну колбу додають 30 мл 1,4-діоксану, 3,31 г (10 ммоль) (S)-N-((3-(3-фтор-4-бромфеніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил)ацетаміду, 2,54 г (10 ммоль) біс(пінаколато)диборолану, та 0,98 г (10 ммоль) ацетату калію, та у колбу вводять аргон. Потім додають 0,3 г Pd(PPh₃)₂Cl₂, та продовжують вводити аргон у реакційний розчин. Реакційну суміш перемішують при 90 °С впродовж ночі. Отриману реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують через діатомову землю, та екстрагують етилацетатом та сольовим розчином.

Органічну фазу сушать над безводним сульфатом натрію, та концентрують. Випадає сірий твердий осад, та його фільтрують з одержанням 3,22 г продукту з виходом 85,2 %.

(2) Одержання (S)-N-((3-(3-фтор-4-(6-(2-метил-2Н-тетразол-5-іламіно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил)ацетаміду

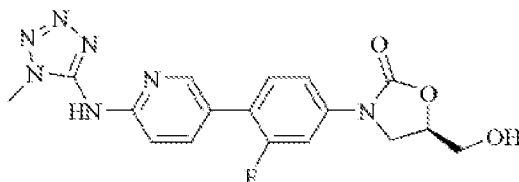


Процедура є такою ж як для Прикладу 1(2) за винятком того, що використовують (S)-N-((3-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил)ацетамід замість (R)-3-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-ону, з виходом 15 %.

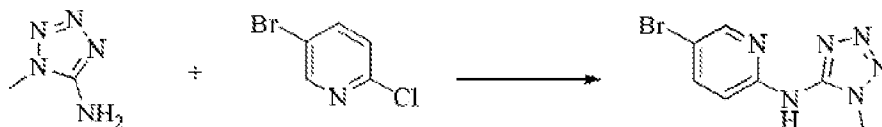
Молекулярна формула: $C_{19}H_{19}FN_8O_3$ Мас-спектр (m/e): 427,2 (M+1)

1H ЯМР: (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,16 (t, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,37 (t, 2H), 1,81 (s, 3H).

Приклад 3 Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-ону (Сполука 4)

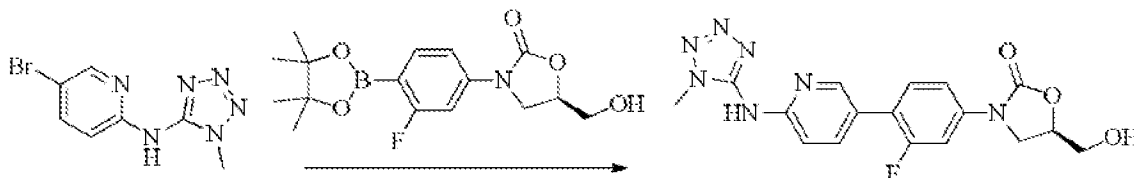


(1) Одержання 5-бром-N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)піридин-2-аміну



Процедура є такою ж як для Прикладу 1(1) за винятком того, що використовують 1-метил-1Н-тетразол-5-амін замість 2-метил-2Н-тетразол-5-аміну, з виходом 33 %.

(2) Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-ону

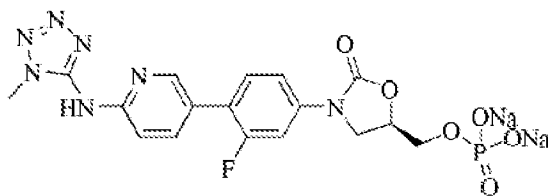


Процедура є такою ж як для Прикладу 1(2) за винятком того, що використовують 5-бром-N-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)піридин-2-амін замість 5-бром-N-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)піридин-2-аміну, з виходом 11 %.

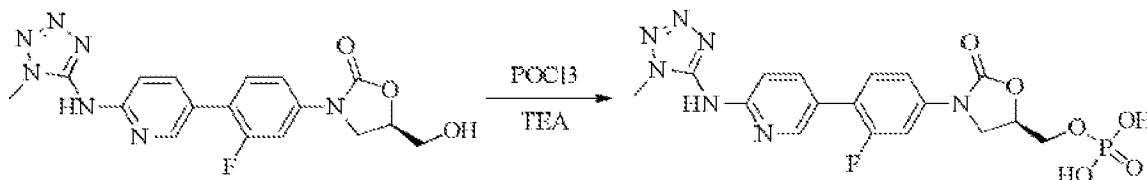
Молекулярна формула: $C_{17}H_{16}FN_7O_3$ Мас-спектр (m/e): 386,2 (M+1)

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO$,) δ 3,32-3,56 (m, 1H), 3,58-3,71 (m, 1H), 3,85-3,87 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,10-4,15 (t, 1H), 4,72-4,74 (t, 1H), 5,23-5,25 (t, 1H), 7,44-7,46 (t, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,81-7,84 (d, 1H), 7,98-8,01 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 10,38 (s, 1H)

Приклад 4 Одержання (R)-(3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфату динатрієвої солі (Сполука 5)

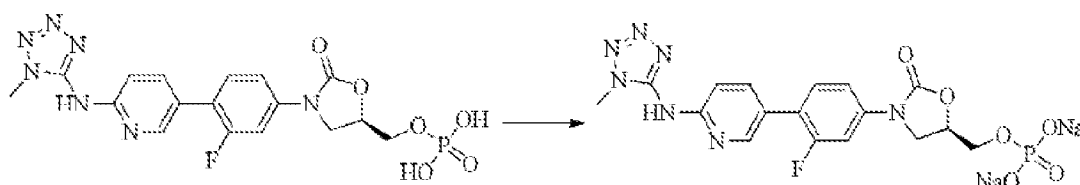


(1) Одержання (R)-(3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-дигідрофосфату



(R)-(3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-он (200 мг, 0,52 ммоль) розчиняють у 30 мл THF, та триетиламін (262 мг, 2,6 ммоль) додають в умовах льодяно-водної бані. Через півгодини додають оксихлорид фосфору (397 мг, 2,6 ммоль), та залишають реагувати при кімнатній температурі на 12 годин. Воду (180 мг, 10 ммоль) додають краплинами. Після фільтрування отримують 140 мг продукту, з виходом 57 %.

(2) Одержання (R)-(3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфату динатрієвої солі

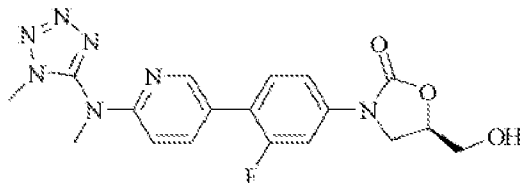


(R)-(3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-дигідрофосфат (140 мг, 0,3 ммоль) розчиняють у 15 мл метанолу. Додають метоксид натрію (48 мг, 0,9 ммоль), та залишають реагувати при кімнатній температурі на 12 годин. Після фільтрування отримують 110 мг продукту з виходом 71,6 %.

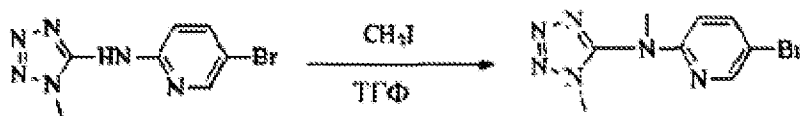
Молекулярна формула: $C_{17}H_{15}FN_7Na_2O_6P$ Мас-спектр (m/e): 466,0 (M+1)

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 3,88-3,90 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,02-4,09 (m, 2H), 4,19 (t, 1H), 4,93 (s, 1H), 7,43-7,45 (d, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,96-7,98 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,23-8,26 (d, 1H), 8,53 (d, 1H)

Приклад 5 Одержання (R)-(3-(3-фтор-4-(6-(метил(1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-ону (Сполука 6)

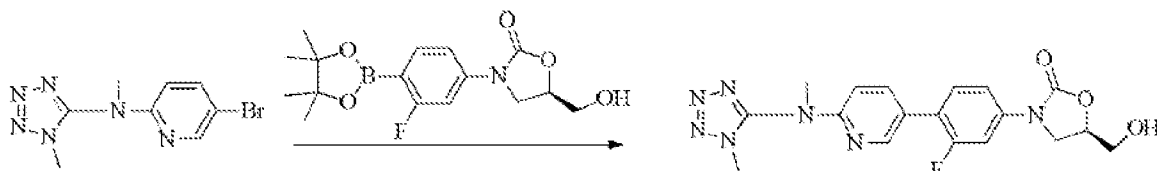


(1) Одержання 5-бром-N-метил-N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піридин-2-аміну



5-бром-N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піридин-2-амін (1 г, 3,9 ммоль) розчиняють у 50 мл THF, повільно додають трет-бутилат калію (0,88 г, 7,8 ммоль) та йодметан (1,1 г, 7,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 70 °С та залишають реагувати на 12 годин. Після фільтрування та концентрування, 330 мг продукту отримують шляхом розділення на силікагелевій колонці (дихлорметан:метанол = 100:1), з виходом 31 %.

(2) Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(6-(метил(1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-ону

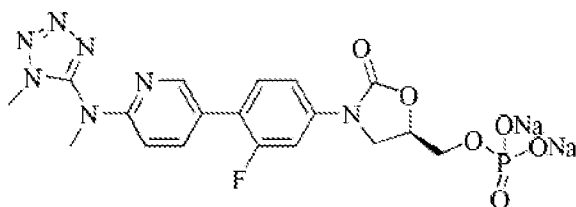


Процедура є такою ж як для Прикладу 1 (2) за винятком того, що використовують 5-бром-N-метил-N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піридин-2-амін замість 5-бром-N-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-2-аміну, з виходом 24 %.

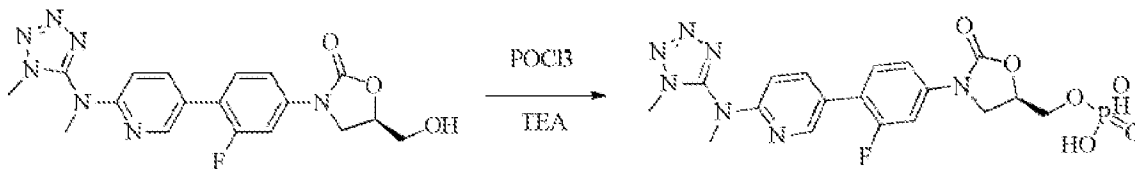
Молекулярна формула: $C_{18}H_{18}FN_7O_3$ Мас-спектр (m/e): 400,2 (M+1)

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 3,45 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,84-3,88 (t, 1H), 4,09-4,11 (t, 1H), 4,72-4,73 (t, 1H), 5,22-5,25 (t, 1H), 7,15-7,17 (d, 1H), 7,42-7,45 (d, 1H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,96-7,99 (d, 1H), 8,36 (s, 1H)

Приклад 6 Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(6-(метил(1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфату динатрієвої солі (Сполука 7)

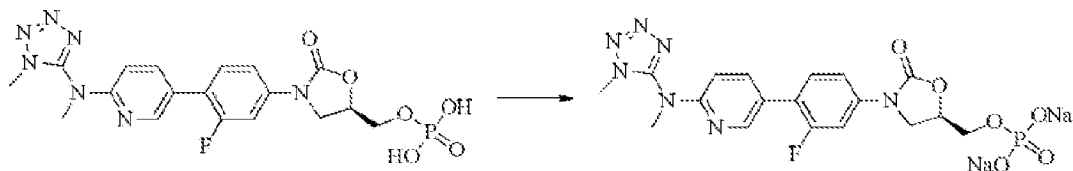


(1) Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(6-(метил(1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)оксазолідин-2-он-5-іл)метил-дигідрофосфату



Процедура є такою ж як для Прикладу 4 (1) за винятком того, що використовують (R)-3-(3-фтор-4-(6-(метил(1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-он замість (R)-3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)-піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-ону, з виходом 74 %.

(2) Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(6-(метил(1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфату динатрієвої солі

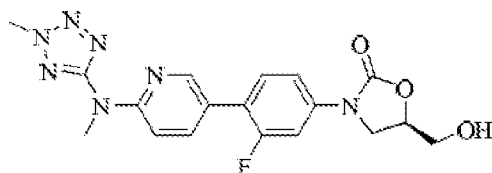


Процедура є такою ж як для Прикладу 4 (2) за винятком того, що використовують (R)-(3-(3-фтор-4-(6-(метил(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-аміно)-піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-дигідрофосфат замість (R)-(3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)-піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)-метил-дигідрофосфату, з виходом 61 %.

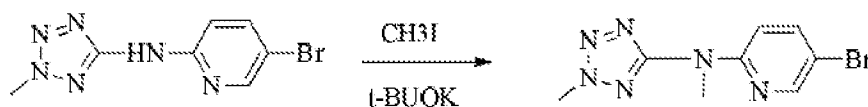
Молекулярна формула: $C_{18}H_{17}FN_7Na_2O_6P$ Мас-спектр (m/e): 480,0 (M+1)

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 3,47 (s, 3 H), 3,75 (s, 3H), 3,85-3,89 (t, 1H), 4,01-4,08 (m, 2H), 4,15-4,20 (s, 1H), 7,15-7,17 (d, 1H), 7,40-7,43 (d, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,96-7,99 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,34 (s, 1H)

Приклад 7 Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(6-(метил(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-ону (Сполука 8)

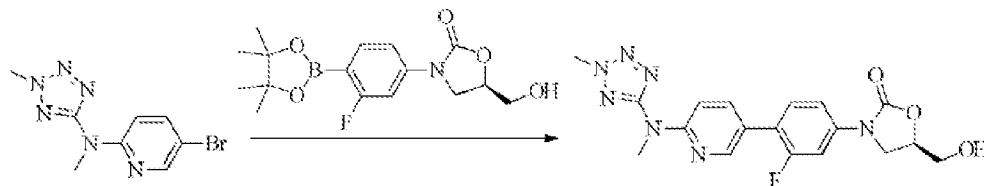


(1) Одержання 5-бром-N-метил-N-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-2-аміну



Процедура є такою ж як для Прикладу 5 (1) за винятком того, що використовують 5-бром-N-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-2-амін замість 5-бром-N-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піридин-2-аміну, з виходом 31 %.

(2) Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(6-(метил(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-ону

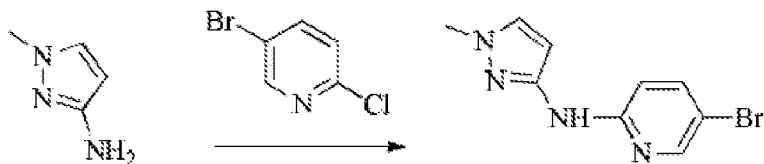


Процедура є такою ж як для Прикладу 1 (2) за винятком того, що використовують 5-бром-N-метил-N-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-2-амін замість 5-бром-N-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-2-аміну, з виходом 27 %.

Молекулярна формула: $C_{18}H_{18}FN_7O_3$ Мас-спектр (m/e): 400,2 (M+1)

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 3,58 (d, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,85-3,88 (m, 1H), 4,1-4,14 (t, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,73-4,74 (t, 1H), 5,24 (s, 1H), 7,44-7,46 (d, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,93-8,01 (d, 2H), 8,52 (s, 1H)

Приклад 8 Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(6-(метил(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфату динатрієвої солі (Сполука 9)

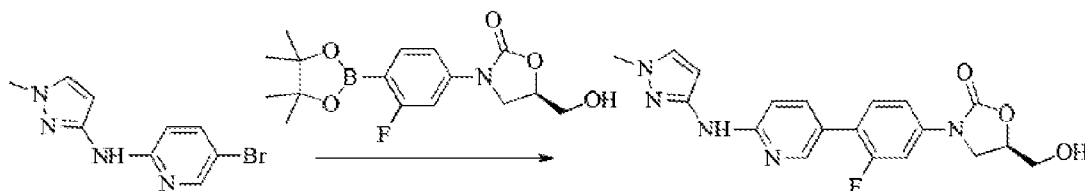


Процедура є такою ж як для Прикладу 1 (1) за винятком того, що використовують 1-метил-1H-піразол-3-амін замість 2-метил-2H-тетразол-5-аміну, з виходом 9 %.

(2)

Одержання

(R)-3-(3-фтор-4-(6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-ону



Процедура є такою ж як для Прикладу 1 (2) за винятком того, що використовують 5-бром-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-2-амін замість 5-бром-N-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-2-аміну, з виходом 16 %.

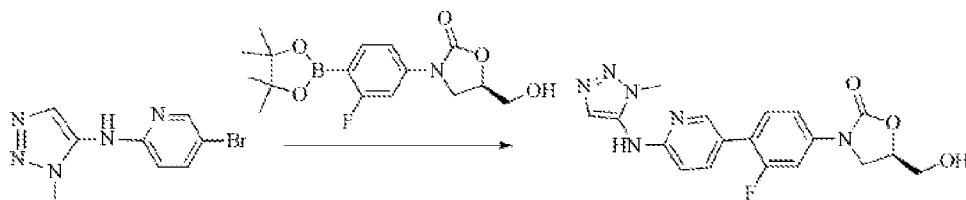
Молекулярна формула: $C_{19}H_{18}FN_5O_3$ Мас-спектр (m/e): 384,2 (M+1)

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 3,573-3,574 (m, 1H), 3,774 (m, 1H), 3,737 (s, 3H), 3,85-3,87 (t, 1H), 4,089-4,11 (t, 1H), 4,72-4,73 (m, 1H), 5,22-5,25 (t, 1H), 6,29-6,30 (s, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,39-7,72 (m, 3H), 7,72-7,75 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,39 (s, 1H)

Приклад 10

Одержання

(R)-3-(3-фтор-4-(6-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-ону (Сполука 11a)



Процедура є такою ж як для Прикладу 1 (2) за винятком того, що використовують 5-бром-N-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)піридин-2-амін замість 5-бром-N-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-2-аміну, з виходом 11 %.

Молекулярна формула: $C_{18}H_{17}FN_6O_3$ Мас-спектр (m/e): 385,2 (M+1)

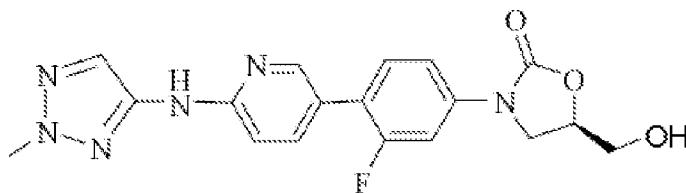
1H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,57 (m, 1H)

Сполука 11 також може бути одержана відповідно до способу одержання Сполуки 11a.

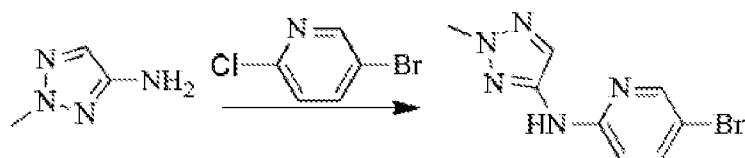
Приклад 11

Одержання

(R)-3-(3-фтор-4-(6-((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-ону (Сполука 12)

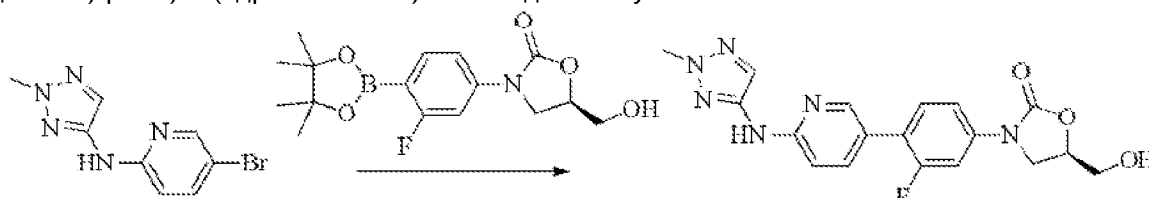


(1) Одержання 5-бром-N-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-іл)піридин-2-аміну



Процедура є такою ж як для Прикладу 1 (1) за винятком того, що використовують 2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-амін замість 2-метил-2Н-тетразол-5-аміну, з виходом 50 %.

(2) Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(6-((2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-ону



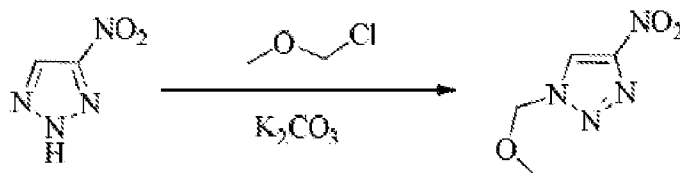
Процедура є такою ж як для Прикладу 1 (2) за винятком того, що використовують 5-бром-N-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-іл)піридин-2-амін замість 5-бром-N-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)піридин-2-аміну, з виходом 11 %.

Молекулярна формула: $C_{18}H_{17}FN_6O_3$ Мас-спектр (m/e): 385,2 (M+1)

1H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,92 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,56 (m, 1H)

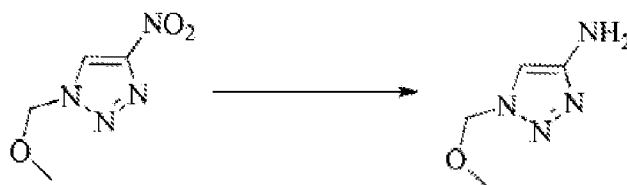
Приклад 12 Одержання 3-(4-(6-((1H-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)піридин-3-іл)-3-фторфеніл)-5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-ону (Сполука 13a)

1) Одержання 1-(метоксиметил)-4-нітро-1H-1,2,3-триазолу



4-нітро-1H-1,2,3-триазол (6,468 г, 56,707 ммоль) та карбонат калію (15,683 г, 113,472 ммоль) додають у 150 мл ацетону. Хлорметил-метиловий ефір (4,74 мл, 62,407 ммоль) додають краплинами у описану вище суміш в умовах льодяної бані. Після закінчення, воду та етилацетат додають у реакційний розчин. Фази розділяють. Водну фазу екстрагують етилацетатом. Органічні фази об'єднують, промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують, концентрують, хроматографують на силікагелевій колонці (етилацетат: петролейний ефір = 1:5) з одержанням 5,517 г 1-(метоксиметил)-4-нітро-1H-1,2,3-триазолу, у вигляді світло-жовтої рідини, з виходом 61,5 %.

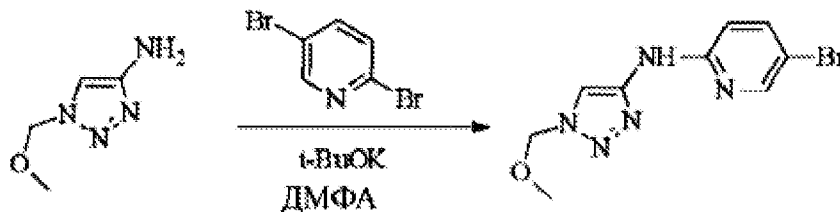
2) Одержання 1-(метоксиметил)-4-аміно-1H-1,2,3-триазолу



1-(метоксиметил)-4-нітро-1H-1,2,3-триазол (5,517 г, 34,891 ммоль), цинковий порошок (22,697 г,

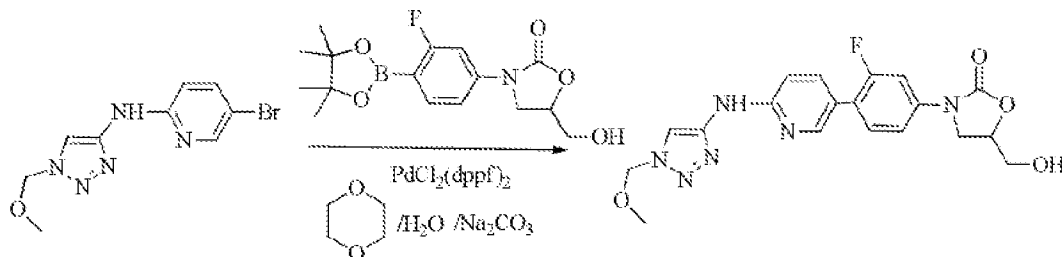
349,185 ммоль) та хлорид амонію (18,678 г, 349,187 ммоль) додають послідовно у змішаний розчинник метанолу (100 мл) та тетрагідрофурану (100 мл) та перемішують впродовж 18 годин. Нерозчинену речовину видаляють фільтруванням з відсмоктуванням. Після концентрування, 1-(метоксиметил)-4-аміно-1Н-1,2,3-триазол отримують у вигляді 3,56 г коричнево-жовтого масла з виходом 79,6 %.

3) Одержання 5-бром-N-(1-(метоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)піридин-2-аміну



1-(метоксиметил)-4-аміно-1Н-1,2,3-триазол (3,56 г, 27,784 ммоль), 2,5-дибромпіридин (19,608 г, 82,773 ммоль) та калію трет-бутилат (9,345 г, 83,252 ммоль) додають у ДМФА (100 мл), нагрівають до 70 °С, та перемішують впродовж 72 годин. Реакційний розчин виливають у воду та екстрагують етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над безводним сульфатом натрію, концентрують та розділяють шляхом силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат:петролейний ефір = 1:30) з одержанням 0,318 г 5-бром-N-(1-(метоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)- піридин-2-аміну у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 4 %.

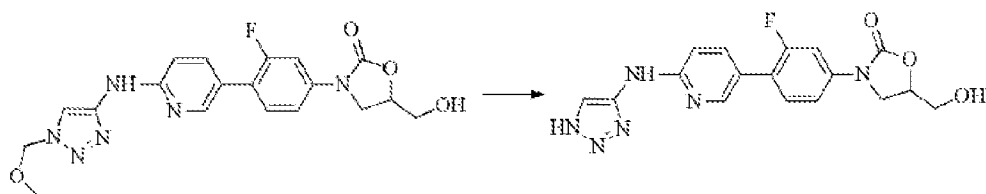
4) 3-(3-фтор-4-(6-((1-(метоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-он



5-бром-N-(1-(метоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)піридин-2-амін (0,318 г, 1,119 ммоль), 3-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-он (0,852 г, 2,527 ммоль), карбонат натрію (0,357 г, 3,368 ммоль), PdCl₂(dppf)₂ (0,064 г) додають у 20 мл діоксану та 2 краплини води, нагрівають до зрошення та залишають реагувати на 18 годин під захистом азотом, охолоджують до кімнатної температури, фільтрують, концентрують, хроматографують на силікагелевій колонці (CH₃OH:CH₂Cl₂=1:25), що приводить до одержання 0,709 г сирого

3-(3-фтор-4-(6-((1-(метоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-ону.

5) Одержання 3-(4-(6-((1Н-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)піридин-3-іл)-3-фторфеніл)-5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-ону

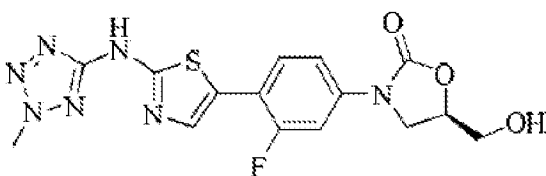


Сирий 3-(3-фтор-4-(6-((1-(метоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-он, отриманий на останній стадії, розчиняють у 20 мл тетрагідрофурану. У цей розчин додають 20 мл 6 н. соляної кислоти та 4 мл концентрованої соляної кислоти та залишають реагувати та нагрівають при зрошенні впродовж 18 годин. Після концентрування та хроматографії на силікагелевій колонці (CH₃OH:CH₂Cl₂=1:50), отримують світло-жовту тверду речовину. Перекристалізація з метанолу приводить до одержання 70 мг 3-(4-(6-((1H-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)піридин-3-іл)-3-фторфеніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-ону, з виходом за дві стадії 16,9 %.

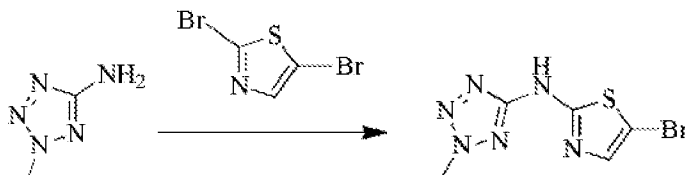
¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 10,10 (br. s., 1H), 8,36 (s, 1H), 7,96-8,07 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,53-7,67 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,04-7,18 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,68 (m, 2H).

Сполука 13 може бути одержана відповідно до процедури для одержання Сполуки 13а вище.

Приклад 13 Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(2-((2-метил-2H-тетразол-5-іл)-аміно)тіазол-5-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-ону (Сполука 14)

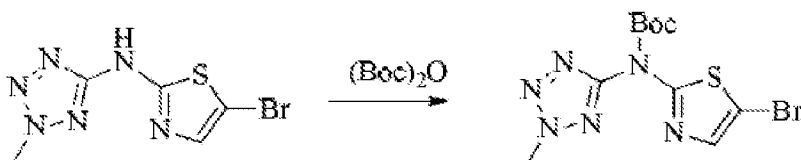


(1) Одержання 5-бром-N-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)тіазол-2-аміну



Процедура є такою ж як для Прикладу 1 (1) за винятком того, що використовують 2,5-дібромтіазол замість 2-хлор-5-бромпіридину з виходом 27 %.

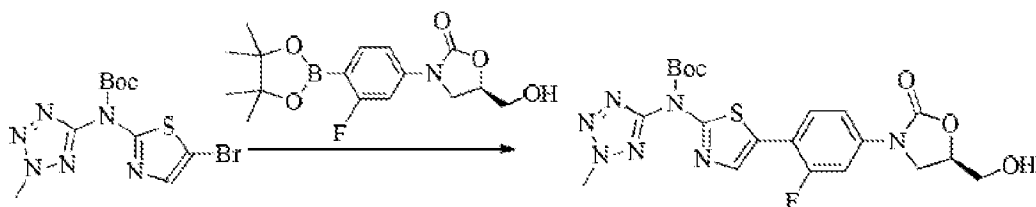
(2) Одержання трет-бутил (5-бромтіазол-2-іл(2-метил-2H-тетразол-5-іл)карбонату



5-бром-N-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)тіазол-2-амін (0,7 г, 2,68 ммоль) та триетиламін (0,8 мл, 5,72 ммоль) розчиняють у 50 мл дихлорметану, та Boc₂O (0,7 г, 3,2 ммоль) додають краплинним способом. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 12 год. Додають воду, екстрагують етилацетатом, та сушать над безводним сульфатом натрію. Після концентрування отримують 0,84 г продукту з виходом 97 %.

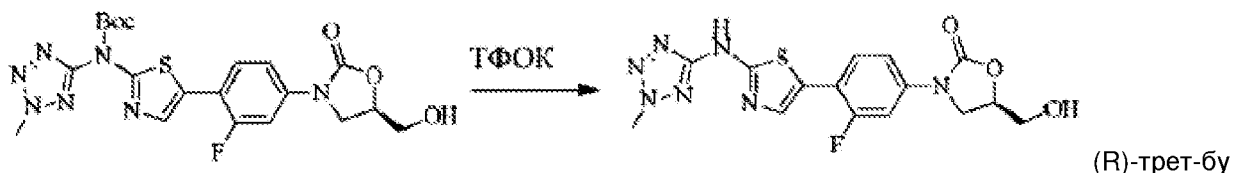
(3) Одержання (R)-трет-бутил-5-(2-фтор-4-(5-(гідроксилметил)-

2-оксооксазолідин-3-іл)феніл)тіазол-2-іл(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)карбонату



Процедура є такою ж як для Прикладу 1 (2) за винятком того, що використовують трет-бутил (5-бромтіазол-2-іл(2-метил-2Н-тетразол-5-іл))карбонат замість 5-бром-N-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)піридин-2-аміну, з виходом 16 %.

(4) Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(2-((2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно)-тіазол-5-іл)-феніл)-5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-ону

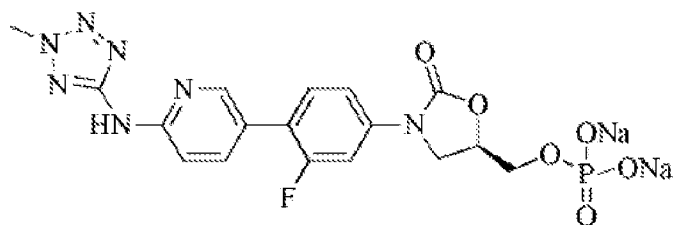


тил-5-(2-фтор-4-(5-(гідроксиметил)-2-оксооксазолідин-3-іл)феніл)тіазол-2-іл(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)карбонат (180 мг, 0,37 ммоль) розчиняють у 30 мл дихлорметану та додають ТФОК (0,4 мл, 5 ммоль). Цю суміш залишають реагувати при кімнатній температурі впродовж ночі. Після концентрування, сирій продукт очищують на силікагелевій колонці (дихлорметан:метанол = 20:1), що приводить до одержання 50 мг (R)-3-(3-фтор-4-(2-((2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно)тіазол-5-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-ону.

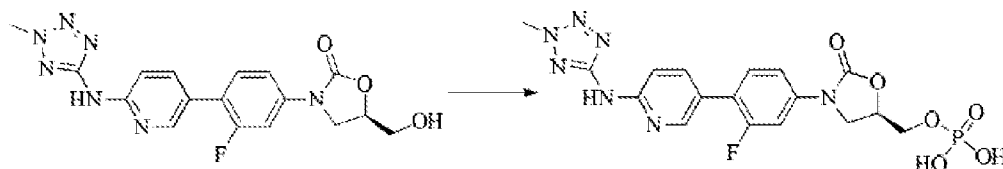
Молекулярна формула: $C_{15}H_{14}FN_7O_3S$ Мас-спектр (m/e): 392,2 (M+1)

1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,07 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,10 (t, 1H), 3,85 (t, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,56 (m, 1H)

Приклад 14 Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(6-((2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфату динатрієвої солі (Сполука 2)



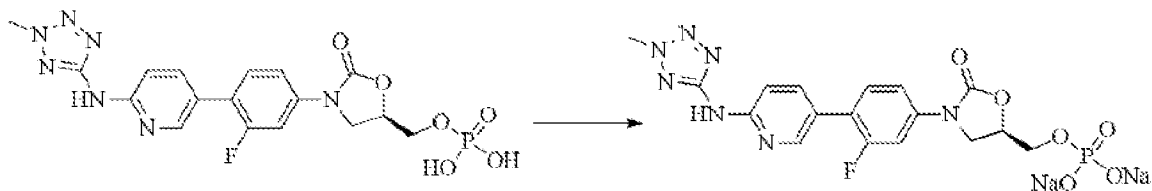
(1) Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(6-((2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метилу дигідрофосфату



Процедура є такою ж як для Прикладу 4 (1) за винятком того, що використовують (R)-3-(3-фтор-4-(6-((2-метил-2Н-тетразол-5-іл)аміно)-

піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-он замість (R)-3-(3-фтор-4-
(6-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксилметил)оксазолідин-2-ону.

(2) Одержання (R)-3-(3-фтор-4-(6-(метил(2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)-
піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил-фосфату динатрієвої солі



Процедура є такою ж як для Прикладу 4 (2) за винятком того, що використовують
(R)-3-(3-фтор-4-(6-((2-метил-2H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)-
феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метилу дигідрофосфат замість (R)-3-(3-фтор-4-
(6-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)аміно)піридин-3-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метилу
дигідрофосфату.

Молекулярна формула: C₁₇H₁₅FN₇Na₂O₆P Мас-спектр (m/e): 465,1 (M+1)

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,98 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,06-7,17 (m, 2H), 6,96-7,00 (m, 2H), 4,75-4,82
(m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,81-3,96 (m, 4H).