

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037643**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.26

(51) Int. Cl. **A61K 31/422 (2006.01)**
A61P 31/04 (2006.01)

(21) Номер заявки
201792566

(22) Дата подачи заявки
2016.07.15

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ФЕНИЛОКСАЗОЛИДИНОНЫ ДЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ(31) **62/193,963**(32) **2015.07.17**(33) **US**(43) **2018.10.31**(86) **PCT/US2016/042486**(87) **WO 2017/015106 2017.01.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЗЕ ГЛОБАЛ ЭЛЛАЙЕНС ФО ТБ
ДРАГ ДЕВЕЛОПМЕНТ, ИНК. (US)**

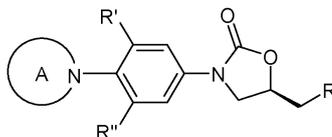
(72) Изобретатель:
**Купер Кристофер Б., Хуан Хайхун,
Чжан Дунфэн, Фотухи Надер, Канеко
Такуси (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) US-A1-20090281088
US-A1-20040077626
US-A1-20110053916
US-A-6090820
WO-A1-2004033451
WO-A1-9615130
US-A1-20100069449
US-A1-20080119533

GADEKAR, P.K. et al., Design, synthesis and biological evaluation of novel azaspiro analogs of linezolid as antibacterial and antitubercular agents, *European Journal of Medicinal Chemistry* 122, pages 475-487, 07 July 2016; [retrieved on 2016-08-28]. Retrieved from the Internet: <URL: https://www.researchgate.net/publication/305082525_Design_synthesis_and_biological_evaluation_of_novel_azaspiro_analogs_of_linezolid_as_antibacterial_and_antitubercular_agents> <DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.07.001>; abstract; page 477, Table 1, compound 18

(57) Изобретение относится к новым оксазолидинонам (формула I)



(I)

или их фармацевтически приемлемым солям, содержащим кольцо А, характеризующееся N-содержащими спироциклическими заместителями, к их фармацевтической композиции и к способу предотвращения или лечения микробной инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, с применением соединений согласно настоящему изобретению.

B1**037643****037643 B1**

Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к соединениям с антибактериальной активностью и более конкретно к соединениям, обладающим противотуберкулезными свойствами. В частности, настоящее изобретение относится к замещенным фенилоксазолидиноновым соединениям, подходящим для лечения туберкулеза у нуждающихся в этом пациентов.

Все документы, цитируемые или упоминаемые ниже, явным образом включены в настоящее описание посредством ссылки.

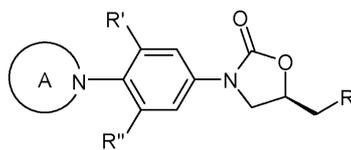
Уровень техники

Линезолид является первым в своем классе лекарственным средством и был одобрен в 2000 г. для ряда клинических применений, включая лечение нозокомиальной и внебольничной пневмонии и кожных инфекций, вызываемых *Staphylococcus aureus*/устойчивым к метициллину *S. aureus*, устойчивыми к ванкомицину бактериями рода *Enterococcus* и *Streptococcus pneumoniae* (Pen-S). Линезолид проявляет бактериостатическую активность *in vitro* в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, включая штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (MDR, англ. multidrug-resistant) и широкой лекарственной устойчивостью (XDR, англ. extensively drug resistant), с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) менее 1 мкг/мл. Однако линезолид продемонстрировал очень небольшую активность в отношении моделей туберкулеза на мышах. Тем не менее, он используется вне инструкции в комбинированных схемах для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Оксазолидиноны, в настоящее время находящиеся на стадии клинических испытаний, демонстрируют токсичность в отношении костного мозга у животных после длительного введения (т.е. более одного месяца), которая, как полагают, связана с ингибированием синтеза митохондриальных белков (СМБ), и имеют очень узкие границы безопасности или не являются безопасными. Поскольку антимикробная активность данного класса соединений состоит в ингибировании синтеза микробных белков, такое ингибирование и соответствующая токсичность в отношении костного мозга, проявляемая данными соединениями, считается специфичной для данного механизма. Такие оксазолидиноны, как правило, демонстрируют высокий клиренс и, таким образом, для достижения эффективного действия требуют введения в высоких дозах для клинического лечения туберкулеза или других состояний, для которых они разрабатываются (например, от 500 до 1600 мг в сутки). Таким образом, крайне необходимо найти новое поколение оксазолидинонов для лечения туберкулеза, которые демонстрировали бы улучшенную активность и эффективность против туберкулеза, сниженный системный клиренс для уменьшения суточной дозы до значений ниже 500 мг и сниженное ингибирование СБМ и уменьшенную соответствующую токсичность в отношении костного мозга, что привело бы к расширению границ безопасности при длительном введении.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым оксазолидинонам формулы I или их фармацевтически приемлемым солям



(I)

где R независимо представляет собой OR_1 , $OC(O)R_2$, $OC(O)NHR_2$, $OS(O_2)R_2$, $NHS(O)_2R_2$, NR_3R_4 или $NHC(O)R_5$;

R' и R'' независимо представляют собой H, F, Cl или OMe;

каждый R_1 независимо представляет собой H, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_8 -циклоалкил, где указанные алкил и циклоалкил необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкилокси;

каждый R_2 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, 4-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из O, S и N, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, или C_6 - C_{12} -арил, где указанные алкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -ацилокси, CF_3 , NO_2 , CN и NH_2 ;

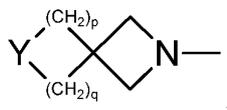
каждый R_3 и R_4 независимо представляет собой H, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, 4-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из O, S и N, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, или C_6 - C_{12} -арил;

или R_3 и R_4 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный гетероцикл или гетероарил с 1-3 дополнительными гетероатомами, выбранными из O, S или N, где указанные алкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, CF_3 , NO_2 , CN;

каждый R_5 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкокси, 4-8-

членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из O, S и N, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, или C₆-C₁₂-арил, где указанные алкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, гидроксила, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-ацилокси, CF₃, NO₂, CN и NH₂;

кольцо А представляет собой

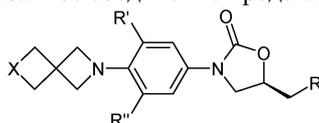


где Y=O, S, SO и SO₂;

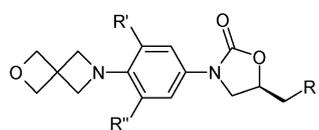
p равен 1 или 2;

q равен 1 или 2.

В одном варианте реализации указанное соединение представлено формулой VII или формулой VIII



VII



VIII

где R независимо представляет собой OR₁, OC(O)R₂, NR₃R₄, NHS(O)₂R₂, NHC(O)R₅;

R' и R'' независимо представляют собой H или F;

R₁ независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил;

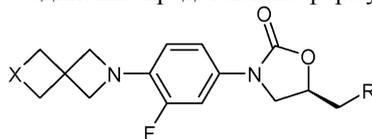
R₂ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил;

R₃ и R₄ независимо представляют собой H, C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, или фенил;

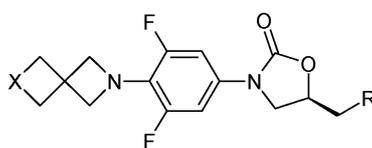
или R₃ и R₄ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолин, тиаморфолин, пиперазин и триазол;

R₅ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкокси, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, или фенил; и X=O, S, SO, SO₂.

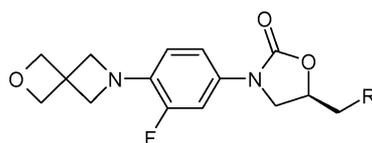
В другом варианте реализации соединение представлено формулой VIIa, VIIb, VIIIa или VIIIb



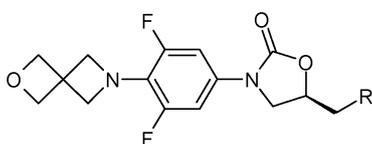
VIIa



VIIb



VIIIa



VIIIb

где R независимо представляет собой OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OC(O)CH₃, NH₂, NHCH₃, NHC₆H₅, 1,2,3-

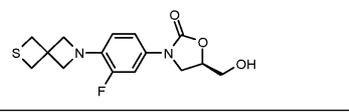
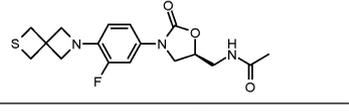
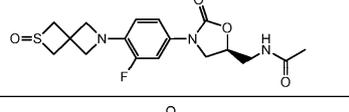
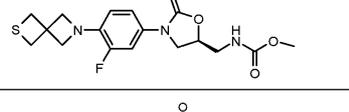
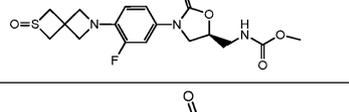
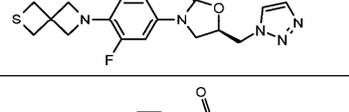
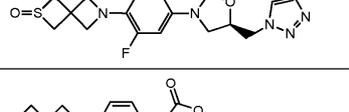
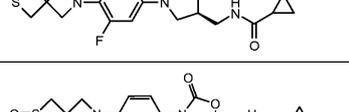
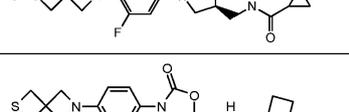
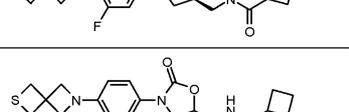
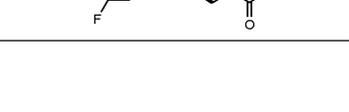
триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, $\text{NHS(O)}_2\text{R}_2$ или NHC(O)R_5 ;

R_2 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

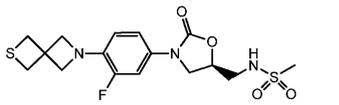
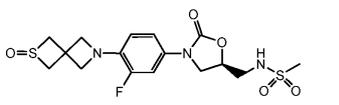
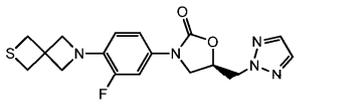
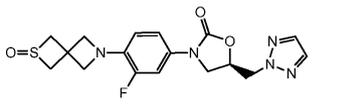
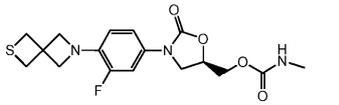
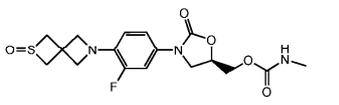
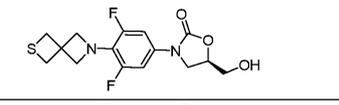
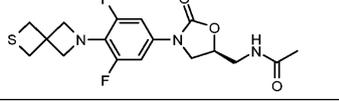
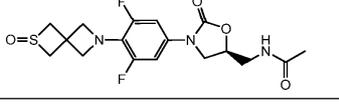
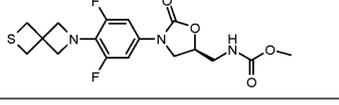
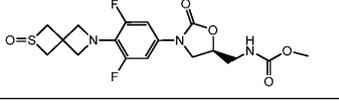
R_5 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкокси, фуран, тиофен или фенил; и

$\text{X}=\text{O}, \text{S}, \text{SO}, \text{SO}_2$.

В другом аспекте соединение выбрано из следующих соединений:

OTB-260	
OTB-261	
OTB-523	
OTB-248	
OTB-256	
OTB-241	
OTB-247	
OTB-249	
OTB-255	
OTB-250	
OTB-254	

037643

OTB-260-2A	
OTB-260-2B	
OTB-260-5A	
OTB-260-5B	
OTB-260-4A	
OTB-260-4B	
OTB-516	
OTB-515	
OTB-520	
OTB-242	
OTB-253	

OTB-245	
OTB-522	
OTB-243	
OTB-252	
OTB-244	
OTB-251	
OTB-516-2A	
OTB-516-2B	
OTB-516-6A	
OTB-516-6B	
OTB-516-4A	

037643

OTB-516-4B	
OTB-201	
OBD-057	
OTB-202	
OTB-203	
OTB-204	
OTB-205	
OTB-206	
OBD-056	
OTB-222	
OTB-223	

OTB-238	
OTB-239	
OTB-229	
OBD-062	
OTB-230	
OTB-231	
OTB-232	
OTB-233	
OTB-234	
OBD-061	
OTB-240	

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения микробной инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или добавок.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ предотвращения или лечения микробной инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, у человека путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту.

Подробное описание изобретения

Один аспект настоящего изобретения заключается в обеспечении новых соединений в соответствии с формулой I, представленной и описанной выше. В частности, соединения согласно настоящему изобретению являются подходящими для применения в качестве антимикробных агентов, эффективных против *Mycobacterium tuberculosis*. Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает новые соединения в соответствии с формулой I, а также их фармацевтически приемлемые соли. Значения переменных, используемых в формуле I, представлены в следующих абзацах.

В приведенной ниже таблице приведены некоторые конкретные примеры соединений согласно настоящему изобретению путем указания их структур, а также их активности *in vitro* против штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и активности *in vitro* по ингибированию СМБ при тестировании, описанном в приведенных ниже примерах 4 и 5 соответственно. Как показано в приведенной ниже таблице, сильные противотуберкулезные агенты демонстрируют низкие значения МИК (в частности, соединения с МИК менее 1 мкг/мл). Напротив, высокие значения IC₅₀ при ингибировании СМБ демонстрируют сни-

женную активность в отношении синтеза митохондриальных белков *in vitro* и характеризуют сниженную миелоподавляющую токсичность *in vivo*. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединения, имеющие наилучший терапевтический индекс, представляют собой соединения, демонстрирующие относительно меньшее значение МИК в комбинации с наибольшими значениями IC₅₀ при ингибировании СМБ. Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению представлены в таблице (указание "н/д" (т.е. "нет данных") означает, что конкретное значение не было определено).

Соединение	Структура	МСНР [M+H] ⁺	МИК (мкг/мл) в отн. H ₃₇ Rv	IC ₅₀ (мкМ) при ингибировании СМБ
ОТВ-260		325,1010	1,49	30,03
ОТВ-261		366,1274	0,12	2
ОТВ-523			0,5	4
ОТВ-248		Н/Д	0,03-0,06	23-71
ОТВ-256			4	46
ОТВ-241		376,1231	0,116	19,81
ОТВ-247		392,0	1,2-1,4	10
ОТВ-249		392,1426	0,06-0,15	7->100
ОТВ-255		408,1378	1,9	10
ОТВ-250		428,2	0,06	10->100
ОТВ-254		422,1531	1,8	23
ОТВ-260-2A		402,1	0,82	>100
ОТВ-260-2B		418,0	0,49	>100
ОТВ-260-5A		376,1	0,44	>100
ОТВ-260-5B		392,1	>32	>100
ОТВ-260-4A		382,0	0,39	>100
ОТВ-260-4B		398,0	20	>100

OTB-516		343,0912	0,465	15,33
OTB-515		384,1168	0,03-0,57	14-21
OTB-520		400,1158	0,4	17
OTB-242		400,1125	0,02-0,06	23-71
OTB-253		416,1073	0,7	10
OTB-245		394,1129	0,03-0,5	25-35
OTB-522		410,1	1	38
OTB-243		410,1331	0,03	14
OTB-252		426,1278	0,7	52
OTB-244		424,1483	0,02-0,6	6->22
OTB-251		440,1441	0,9	24
OTB-516-2A		420,1	0,05	>100
OTB-516-2B		436,0	3	>100
OTB-516-4A		400,1	0,03	>100
OTB-516-4B		416,0	4,7	>100
OTB-201		309,1269	16	Н/Д
OBD-057			0,4	67
OTB-202		350,1497	0,6-1,2	17-29
OTB-203		360,1451	> 32	Н/Д
OTB-204		360,1451	3,2-3,7	> 100
OTB-205		402,1561	3,9	Н/Д
OTB-206		418,1331	2,8	Н/Д

ются ими, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, пирролидинил, оксазолидинил, имидазолидинил и так далее. Данный термин также включает частично ненасыщенные моноциклические кольца, которые не являются ароматическими, такие как 2- или 4-пиридоны, присоединенные через атом азота или N-замещенные-(1H,3H)-пиримидин-2,4-дионы (N-замещенные урацилы). Гетероциклл также может включать такие фрагменты в заряженной форме, например пиперидиний.

Термин "гетероарил" означает моно- или бициклическое ароматическое кольцо или систему колец, содержащие от 5 до 10 атомов и содержащие 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S. Примеры включают, но не ограничиваются ими, оксадиазолил, тиадиазолил, пирролил, фуранил, триазинил, тиенил, пиримидил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, изоксазолил, триазолил, изотиазолил, пиразолил, имидазолил, пиридил, пиридинил, оксазолил, тиазолил, тетразолил и т.п. Гетероарилы также включают ароматические гетероциклические группы, конденсированные с гетероциклами, которые являются неароматическими или частично ароматическими, и ароматические гетероциклические группы, конденсированные с циклоалкильными кольцами.

Дополнительные примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, имидазопиридинил, имидазопиридазинил, пиразолопиразолил, индазолил, тиенопиразолил, пиразолопиридинил и имидазотиазолил. Гетероарилы также включают такие группы в заряженной форме, примером является пиридиний. В одном из вариантов реализации гетероарил представляет собой триазолил, имидазолил, оксадиазолил, пиразолил, оксазолил и пиридинил.

"Галоген" (или "гало") включает фтор (фторо), хлор (хлоро), бром (бромо) и иод (иодо). В одном из вариантов реализации галоген представляет собой хлор или фтор.

Замещение указанным заместителем может быть по любому атому кольца (например, арильного, гетероарильного кольца или насыщенного гетероциклического кольца) при условии, что такое замещение кольца возможно с точки зрения химии и приводит к получению стабильного соединения. "Стабильное" соединение может быть получено и выделено, и его структура и свойства остаются, по существу, неизменными или могут быть сделаны остающимися, по существу, неизменными в течение периода времени, во время которого возможно применение соединения для описанных целей.

Согласно стандартной номенклатуре, применяемой в данном описании, концевая часть указанной боковой цепи описывается первой, а затем описываются прилегающие к ней функциональные группы

относительно места присоединения. Например, C₁₋₅алкил COOR является эквивалентом $\text{C}_{1-5}\text{алкил}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}$.

Когда переменная (например, R, R_x и т.д.) присутствует более одного раза в любой конструкции или формуле, она в каждом случае определена независимо от ее определения в каждом другом случае. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных возможны, только если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

При выборе соединений согласно настоящему описанию специалист в данной области техники сможет определить, что различные заместители, т.е. R¹, R², R и т.д., должны быть выбраны в соответствии с общими принципами стабильности и присоединения для получения химических структур.

Термин "замещенный" применяют для включения множества степеней замещения указанным заместителем. Если заявлено несколько заместителей, замещенное соединение может быть независимо замещено одним или более из раскрытых заместителей. Под термином "независимо замещенный" понимают, что указанные заместители (два или более) могут быть одинаковыми или различными.

Если заместитель или переменная имеет несколько значений, такой заместитель или такая переменная определены как выбранные из группы, состоящей из указанных значений.

Соли.

Соединения структурной формулы I также охватывают фармацевтически приемлемые соли. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены в форме фармацевтически приемлемой соли. Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соли, полученные из фармацевтически приемлемых оснований или кислот, включая неорганические или органические основания или кислоты. Фармацевтически приемлемые соли основных соединений относятся к нетоксическим солям соединений согласно настоящему изобретению, которые обычно получают путем смешивания свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой. Иллюстративные соли основных соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, следующие соли: ацетат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, камсилат, карбонат, клавуланат, цитрат, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гидробромид, гидрохлорид, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, метансульфонат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тиоцианат, тозилат, триэтиодид, валерат и т.п. Подходящие фармацевтически приемлемые соли кислот, охватываемые формулой I, включают, но не ограничиваются ими, соли, образованные из неорганических оснований, включая соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа(III), железа(II), лития, магния, марганца(III), марганца(II), калия, натрия, цинка и т.п. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, циклических

аминов, дициклогексиламинов и основных ионообменных смол, таких как аргинин, бетаин, кофеин, холин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин, и так далее.

Один представляющий интерес аспект настоящего изобретения относится к способу предотвращения или лечения микробной инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, у человека-пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли указанному пациенту.

Несмотря на то, что соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в виде исходного химического вещества, предпочтительно, чтобы оно было представлено в виде фармацевтической композиции. Таким образом, согласно другому аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения микробной инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, совместно с одним или более фармацевтическими носителями и/или добавками. Носитель(и) должны быть приемлемыми с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава и не вредными для их реципиента.

Указанные составы включают составы, подходящие для перорального, парентерального (включая подкожное, внутривенное, внутримышечное, внутрисуставное), ректального и местного (включая дермальное, буккальное, подъязычное и внутриглазное) введения. Наиболее подходящий путь введения может зависеть от состояния и расстройства реципиента. Таблетки, капсулы, внутриглазные местные составы и парентеральные растворы являются распространенными для аминокликозидов. Составы могут быть представлены в удобной единичной лекарственной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в фармацевтической области. Все способы включают стадию объединения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли ("активного ингредиента") с носителем, который содержит один или более дополнительных ингредиентов. В целом, составы получают путем равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или обоими видами носителей и с последующим формованием продукта, при необходимости, с получением желаемого состава.

Составы согласно настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Активный ингредиент также может быть представлен в виде болюса, электуария или пасты.

Таблетка может быть получена путем прессования или формования, необязательно с одним или более дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим, смазывающим агентом, инертным разбавителем, смазывающим, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут необязательно содержать покрытие, или на них может быть нанесена риска, и они могут быть приготовлены с обеспечением замедленного, отсроченного или контролируемого высвобождения из них активного ингредиента.

Составы для парентерального введения включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные компоненты, которые делают состав изотоничным крови необходимого реципиента. Составы для парентерального введения также включают водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Составы могут быть представлены в емкостях с единичной дозой или с множеством доз, например в запаянных ампулах или флаконах, и могут храниться в высушенном сублимационным образом (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например солевого раствора, фосфатно-солевого буфера (ФСБ) или т.п., непосредственно перед применением. Приготовленные для немедленного введения растворы для инъекций или суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул или таблеток, таких как описано ранее.

Предпочтительными составами с единичной дозой являются составы, содержащие эффективную дозу активного ингредиента, приведенную ниже, или подходящую ее часть.

Следует понимать, что кроме ингредиентов, конкретно указанных выше, составы согласно настоящему изобретению могут содержать другие агенты, традиционные для области техники, имеющей отношение к типу рассматриваемого раствора, например составы, подходящие для перорального введения, могут содержать ароматизирующие агенты.

Сокращения.

В приведенных ниже схемах и примерах синтеза используются сокращения, которые, если не ука-

зано иное, имеют следующие значения:

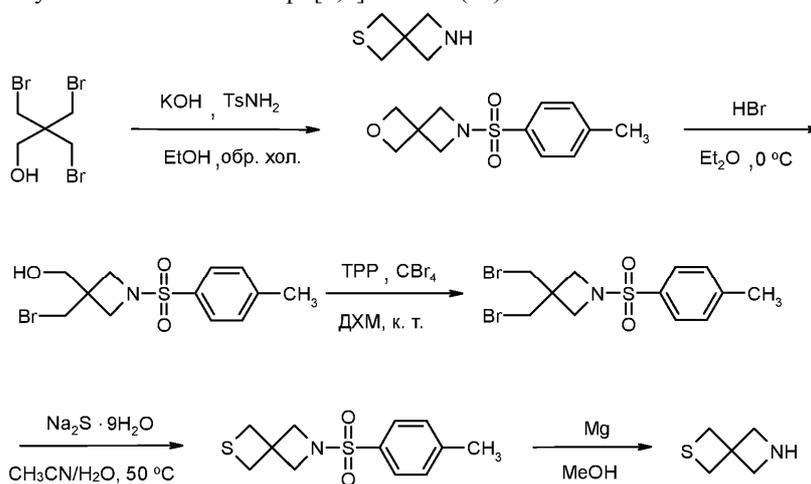
Ac - ацетат или ацетил;
 водн. - водный;
 Ar - арил;
 Bn - бензил;
 BnNH₂ - бензиламин;
 Boc - трет-бутилкарбамоил;
 ушир. - уширение;
 Bu - бутил;
^tBu - трет-бутил;
 n-BuLi - н-бутиллитий;
 CbzCl - бензилхлорформат;
 КОЕ - колониеобразующие единицы;
 CO₂ - диоксид углерода;
 COX-1 - циклооксигеназа I;
^cPr - циклопропил;
 ДХМ - дихлорметан;
 DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;
 DMAP - 4-диметиламинопиридин;
 DMEM - среда Дульбекко, модифицированная средой Игла;
 ДМФА - N,N-диметилформамид;
 ДМСО - диметилсульфоксид;
 ELISA - твердофазный иммуноферментный анализ;
 ИЭР - ионизация электрораспылением;
 Et - этил;
 Et₃N - триэтиламин;
 Et₂O - диэтиловый эфир;
 EtOH - этанол;
 EtOAc - этилацетат;
 ЭБС - эмбриональная бычья сыворотка;
 галоген - галоген (например, фтор или хлор);
¹H ЯМР - протонный ядерный магнитный резонанс;
¹³C-ЯМР - ядерный магнитный резонанс на ядрах углерода;
 H9C2 - линия клеток миобластов сердца крыс;
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;
 МСВР - масс-спектрометрия высокого разрешения;
 Гц - Герц;
 i - изо;
 IC₅₀ - концентрация полумаксимального ингибирования;
 кг - килограмм;
 М - молярный;
 Me - метил;
 мкг - микрограмм;
 MeCN - ацетонитрил;
 MeOH - метанол;
 MsCl - метансульфонилхлорид;
 МГц - мегагерц;
 мм - миллиметр;
 мкл - микролитр;
 mM - миллимолярный;
 мкМ - микромолярный;
 ммоль - миллимоли;
 МАВА - исследование в микропланшетах с аламаровых синим;
 МИК - минимальная ингибирующая концентрация;
 СМБ - синтез митохондриальных белков;
 m/z - отношение массы к заряду;
 н- - нормальный;
 ЗАК - заменимые аминокислоты;
 нм - нанометр;
 nPr - н-пропил;
 п- - пара-;
 ПЭ - петролейный эфир;

Ph - фенил;
 Pr - пропил;
 к.т. - комнатная температура;
 втор- - вторичный;
 SDH-A - сукцинатдегидрогеназа-A;
 трет- - третичный;
 ТФУ - трифторуксусная кислота;
 TsCl - н-толуолсульфонилхлорид;
 TMSI - триметилсилилиодид;
 ТРР - трифенилфосфин;
 TsNH₂ - н-толуолсульфонамид;
 тозил - н-толуолсульфонил;
 ТГФ - тетрагидрофуран;
 ТСХ - тонкослойная хроматография.

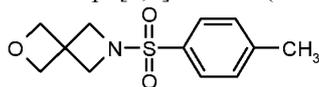
Примеры

Способы синтеза для получения некоторых соединений согласно настоящему изобретению проиллюстрированы следующими примерами. Исходные материалы являются коммерчески доступными или могут быть получены согласно методикам, известным в данной области техники или проиллюстрированным в настоящем описании. Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не предназначены и не могут быть истолкованы как ограничивающие его объем.

Пример 1. Получение 2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептана (1e).



Стадия 1. Синтез 6-тозил-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептана (1e-1).

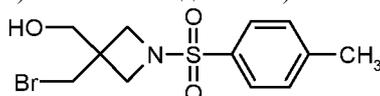


К раствору KOH (9,04 г, 161 ммоль) и 3-бром-2,2-бис(бромметил)пропан-1-ола (15,3 г, 47,0 ммоль) в 500 мл этанола добавляли н-тозиламид (17,9 г, 104 ммоль) при комнатной температуре и полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 20 ч. Растворитель удаляли путем выпаривания, добавляли 100 мл 8% раствора NaOH и полученную суспензию перемешивали еще 2 ч. Смесь фильтровали и полученный белый осадок на фильтре промывали водой до тех пор, пока промывная вода не становилась нейтральной. Осадок на фильтре сушили, получая указанный в заголовке продукт. Выход: 6,1 г (40,2%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,71 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,37 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,59 (s, 4H), 3,91 (s, 4H), 2,46 (s, 3H).

МСВР (ИЭР-TOF⁺): m/z [M+H]⁺ расчетное значение для C₁₂H₁₆NO₃S: 254,0825; экспериментальное значение: 254,0851.

Стадия 2. Синтез (3-(бромметил)-1-тозилазетидин-3-ил)метанола (1e-2).

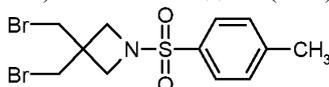


К суспензии 6-(н-толуолсульфонил)-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептана (1e-1) (9,79 г, 38,7 ммоль) в Et₂O (200 мл) при 0 °С по каплям добавляли раствор бромистоводородной кислоты (приблизительно 33% в AcOH). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, довели его pH до значения pH 8 с помощью 1 моль/л NaOH. Фазы разделяли и водную фазу подвергали экстракции посредством Et₂O (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и кон-

центрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества. Выход: 10,0 г (77,4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,74 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,62 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,55 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,47 (s, 3H).

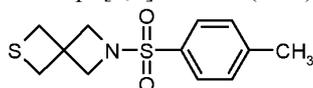
Стадия 3. Синтез 3,3-бис(бромметил)-1-тозилазетидина (1e-3).



(3-(Бромметил)-1-тозилазетидин-3-ил)метанол (1e-2) (10,0 г, 30,0 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 и добавляли CBr_4 (16,4 г, 49,4 ммоль). Полученный раствор охлаждали до 0°C и добавляли PPh_3 (17,9 г, 104 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5-10% EtOAc в ПЭ), получая чистое указанное в заголовке соединение. Выход: 8,85 г (74,8%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,73 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,53 (s, 4H), 2,47 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез 6-тозил-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептана (1e-4).



К раствору 3,3-бис(бромметил)-1-тозилазетидина (1e-3) (8,82 г, 7,9 ммоль) в смеси CH_3CN (90 мл) и H_2O (9 мл) добавляли $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (10,7 г, 44,7 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч, затем ее концентрировали до сухого состояния. Добавляли раствор (100 мл) EtOAc (100 мл) и NaHCO_3 и разделяли фазы. Водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc (2×100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение. Выход: 5,46 г (90,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,71 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,14 (s, 4H), 2,46 (s, 3H).

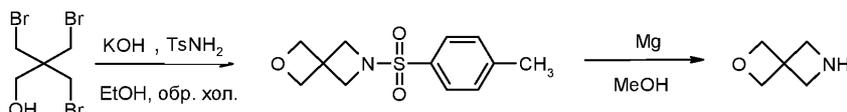
МСВР (ИЭР-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}_2$: 270,0622; экспериментальное значение: 270,0621.

Стадия 5. Синтез 2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептана (1e).

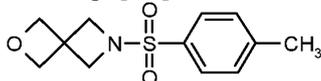


6-Тозил-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан (1e-4) (2,0 г, 7,9 ммоль) растворяли в MeOH (40 мл). К полученному раствору добавляли порошок магния (1,0 г) и реакционную смесь обрабатывали ультразвуком при комнатной температуре в течение примерно 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки.

Пример 2. Получение 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептана (1f).



Стадия 1. Синтез 6-тозил-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептана.



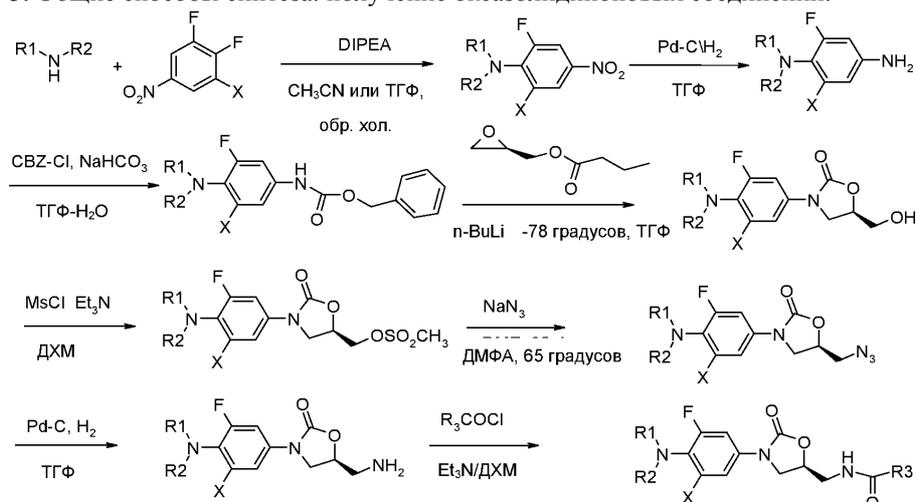
Указанный продукт синтезировали, как описано в примере 5, стадия 1.

Стадия 2. Синтез 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептана (1f).



6-Тозил-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан (6,3 г, 25,0 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл). К полученному раствору добавляли порошок магния (6,0 г) и реакционную смесь обрабатывали ультразвуком при комнатной температуре в течение примерно 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки.

Пример 3. Общие способы синтеза: получение оксазолидиноновых соединений.



представляет собой кольцо А, ранее определенное в формуле I; X=H или F.

Пример 4. Исследование чувствительности к антимикробным средствам *in vitro*.

Чувствительность к антимикробным средствам исследовали в 96-луночных микропланшетах. Готовили исходные разведения лекарственных средств (6,4 мг/мл) в диметилсульфоксиде и затем получали последующие двукратные разведения в 0,1 мл среды 7H9 (BD) в микропланшетах. Конечные концентрации лекарственных средств составили примерно 0,008 мг/мл. Каждую концентрацию тестируемых соединений вносили в две лунки. Контрольные лунки содержали бактерии и лекарственное средство-положительный контроль (линезолид). Планшеты инкубировали при 37°C. Конечные титры бактерий составляли 1×10^6 КОЕ/мл для H₃₇RV. Начиная с 7 дня инкубирования, в каждую лунку добавляли 20 мкл 10× раствора аламарового синего (Life Technologies) и 12,5 мкл 20% Tween 80 (Sigma-Aldrich) и повторно инкубировали планшеты при 37°C. Лунки контролировали через 24 ч и регистрировали цвет каждой лунки. Визуально определяли МИК как минимальное количество лекарственного средства, которое предотвращало развитие окраски от синей до розовой. Измеряли флуоресценцию на флуориметре для микропланшетов в режиме определения через дно планшетов (bottom-reading mode) с возбуждением при 530 нм и эмиссией при 590 нм. Для флуориметрически определенных МИК в качестве МИК принимали наименьшую концентрацию лекарственного средства, при которой достигалось ингибирование $\geq 90\%$. Результаты определения МИК представлены в таблице выше.

Пример 5.

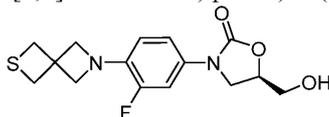
Исследование ингибирования синтеза митохондриальных белков *in vitro*.

Клетки H9C2 инкубировали в среде DMEM (Hyclone, GE LifeSciences) с 10% ЭБС (Gibco, Life Technologies) и 1× глутамином (Gibco, Life Technologies) и NEAA (Gibco, Life Technologies) при 37°C, 5% CO₂ при количестве 1500 клеток на лунку в 384-луночном планшете. Исследуемое соединение добавляли после 18 ч инкубирования и затем инкубировали в течение 5 дней. Уменьшение выработки белка COX-1 (циклооксигеназы I) и SDH-A (сукцинатдегидрогеназы-A) определяли посредством анализа ELISA (MitoBiogenesis™ In-Cell ELISA KIT (Colorimetric, Abcam). Результаты анализа в отношении СМБ представлены в таблице выше.

Пример 6. Конкретные соединения, синтезированные в соответствии с общими способами.

ОТВ-260.

(R)-3-(3-Фтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он.



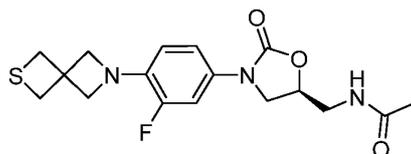
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,38 (d, J=14,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,55 (t, J=8,8 Гц, 1H), 4,72 (ушир. s, 1H), 4,02 (s, 4H), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,42 (s, 4H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ: 154,8, 152,2 (d, J=240,8 Гц), 135,9 (d, J=11,7 Гц), 130,2 (d, J=9,3 Гц), 114,6 (d, J=5,2 Гц), 114,5 (d, J=3,1 Гц), 107,6 (d, J=23,8 Гц), 72,8, 66,8, 62,8, 46,7, 44,3, 36,8.

МСВР (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расчетное значение для C₁₅H₁₈FN₂O₃S: 325,1022; экспериментальное значение: 325,1010.

ОТВ-261.

(S)-N-((3-(3-Фтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид.

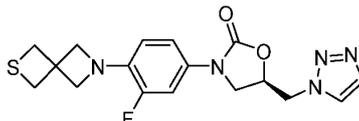


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,33 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,48 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,20 (ушир. s, 1H), 4,75-4,73 (m, 1H), 3,98-3,96 (m, 5H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,41 (s, 4H), 2,01 (s, 3H).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$: 366,1288; экспериментальное значение: 366,1274.

ОТВ-241.

(R)-5-((1H-1,2,3-Триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он.



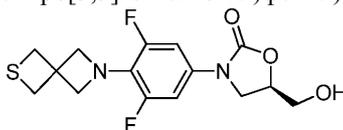
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,79 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,22 (dd, $J=13,6, 2,0$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,51 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,06-5,00 (m, 1H), 4,78-4,77 (m, 2H), 4,08 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,01 (s, 4H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,40 (s, 4H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ : 153,6, 152,0 (d, $J=243,1$ Гц), 136,3 (d, $J=11,1$ Гц), 134,5, 129,1 (d, $J=9,0$ Гц), 125,1, 115,0 (d, $J=3,2$ Гц), 114,5 (d, $J=5,2$ Гц), 108,1 (d, $J=23,6$ Гц), 70,4, 66,7, 52,1, 47,7, 44,3, 36,8.

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$: 376,1244; экспериментальное значение: 376,1231.

ОТВ-516.

(R)-3-(3,5-Дифтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он.

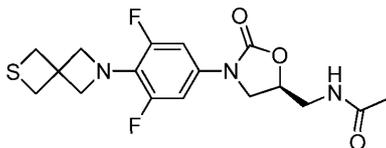


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,03 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,18 (s, 4H), 3,98 (dd, $J=12,8, 3,2$ Гц, 1H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,75 (dd, $J=12,4, 4,0$ Гц, 1H), 3,41 (s, 4H).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF}_2$: 343,0922; экспериментальное значение: 343,0912.

ОТВ-515.

(S)-N-((3-(3,5-Дифтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид.



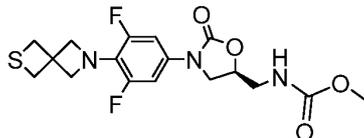
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,98 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 5,99 (ушир. s, 1H), 4,74-4,72 (m, 1H), 4,16 (s, 4H), 3,94 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,40 (s, 4H), 2,01 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ : 171,1, 154,2, 152,6 (dd, $J=240,6, 11,1$ Гц), 153,1, 134,5, 128,5 (t, $J=12,6$ Гц), 124,7 (t, $J=13,3$ Гц), 102,8 (dd, $J=18,2, 10,7$ Гц), 71,9, 68,7, 47,6, 45,2, 42,0, 36,5, 23,1.

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{SF}_2$: 384,1188; экспериментальное значение: 384,1168.

ОТВ-242.

Метил-(S)-((3-(3,5-дифтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)карбамат.

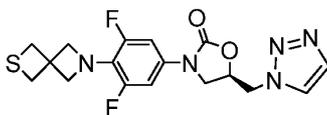


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,00 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 5,16 (ушир. s, 1H), 4,81-4,67 (m, 1H), 4,16 (s, 4H), 3,94 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,56-3,50 (m, 3H), 3,40 (s, 4H).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 400,1143; экспериментальное значение: 400,1125.

ОТВ-245.

(R)-5-((1H-1,2,3-Триазол-1-ил)метил)-3-(3,5-дифтор-4-(2-тия-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он.

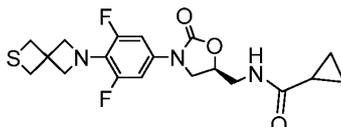


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,77 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,87 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,77-4,76 (m, 2H), 4,15 (s, 4H), 4,06 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,41 (s, 4H).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 394,1149; экспериментальное значение: 394,1129.

ОТВ-243.

(S)-N-((3-(3,5-Дифтор-4-(2-тия-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклопропанкарбоксамид.

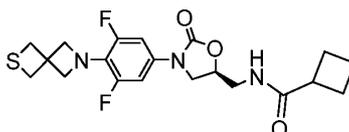


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,98 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 6,25-6,24 (m, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,16 (s, 4H), 3,92 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,71-3,56 (m, 3H), 3,40 (s, 4H), 1,40-1,38 (m, 1H), 1,04-0,87 (m, 2H), 0,82-0,73 (m, 2H).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 410,1350; экспериментальное значение: 410,1331.

ОТВ-244.

(S)-N-((3-(3,5-Дифтор-4-(2-тия-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклобутанкарбоксамид.

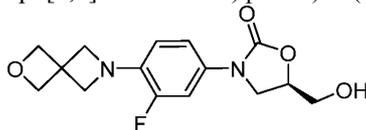


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,99 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 5,83 (ушир. s, 1H), 4,82-4,68 (m, 1H), 4,17 (s, 4H), 3,93 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,72-3,64 (m, 3H), 3,40 (s, 4H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,26-1,85 (m, 6H).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 424,1506; экспериментальное значение: 424,1483.

ОТВ-201.

(R)-3-(3-Фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он.



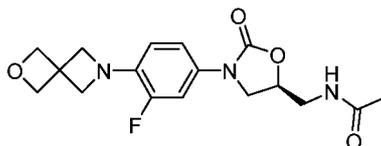
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,42 (dd, $J=14,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J=8,8, 2,0$ Гц, 1H), 6,62 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,85 (s, 4H), 4,73 (m, 1H), 4,17 (s, 4H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ : 155,2, 152,3 (d, $J=240,7$ Гц), 135,9 (d, $J=11,3$ Гц), 130,4 (d, $J=8,9$ Гц), 114,7 (d, $J=3,0$ Гц), 114,6 (d, $J=5,6$ Гц), 107,8 (d, $J=23,8$ Гц), 81,3, 73,2, 63,1, 62,9, 46,9, 40,1.

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_4$: 309,1251; экспериментальное значение: 309,1269.

ОТВ-202.

(S)-N-((3-(3-Фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид.



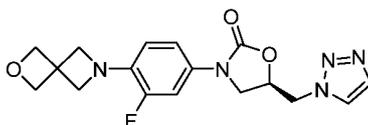
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,35 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,51 (t, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,84 (s, 4H), 4,74 (m, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,99 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 2,02 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ : 171,4, 154,8, 152,4 (d, $J=240,8$ Гц), 136,1 (d, $J=11,9$ Гц), 130,1 (d, $J=9,2$ Гц), 114,7 (d, $J=3,1$ Гц), 114,6 (d, $J=5,0$ Гц), 107,9 (d, $J=23,6$ Гц), 81,2, 72,1, 63,1, 48,1, 42,2, 40,1, 23,4.

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_4$: 350,1516; экспериментальное значение: 350,1497.

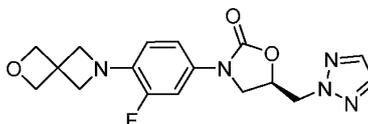
ОТВ-203.

(R)-5-((1H-1,2,3-Триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,18 (d, J=13,6 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,46 (t, J=9,2 Гц, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,83 (s, 4H), 4,78 (m, 2H), 4,10-4,07 (m, 5H), 3,91-3,85 (m, 1H).¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ: 153,6, 152,1 (d, J=241,4 Гц), 136,1 (d, J=10,6 Гц), 134,5, 129,2 (d, J=9,3 Гц), 125,1, 115,0 (d, J=2,9 Гц), 114,5 (d, J=4,7 Гц), 108,1 (d, J=23,7 Гц), 81,0, 70,4, 62,9, 52,1, 47,7, 39,8.МСВР (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расчетное значение для C₁₇H₁₉FN₅O₃: 360,1472; экспериментальное значение: 360,1451.

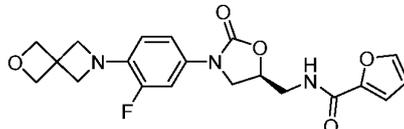
ОТВ-204.

(R)-5-((2H-1,2,3-Триазол-2-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,65 (s, 2H), 7,31 (d, J=14,4, 2,4 Гц, 1H), 6,99 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (t, J=9,2 Гц, 1H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,88-4,83 (m, 5H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,16 (s, 4H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H).¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ: 158,99, 154,38, 147,08, 144,53, 135,18, 115,11, 114,43, 112,30, 107,91, 107,87, 81,04, 71,85, 70,04, 62,91, 48,38, 48,02, 41,57, 39,85.МСВР (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расчетное значение для C₁₇H₁₉FN₅O₃: 360,1472; экспериментальное значение: 360,1451.

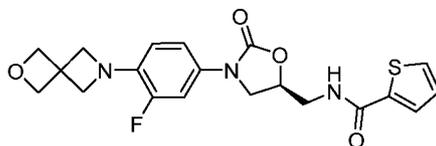
ОТВ-205.

(S)-N-((3-(3-Фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)фуран-2-карбоксамид.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,46 (s, 1H), 7,32 (dd, J=14,0, 2,4 Гц, 1H), 7,14 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,81 (t, J=6,4 Гц, 1H), 6,51 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6,45 (t, J=9,2 Гц, 1H), 4,83 (ушир. s, 5H), 4,08 (s, 4H), 4,03 (t, J=8,8 Гц, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 2H).¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ: 159,2, 154,6, 152,4 (d, J=240,8 Гц), 147,3, 144,7, 136,5, 130,5 (d, J=9,4 Гц), 115,3, 114,7 (d, J=3,1 Гц), 112,5, 109,9, 107,9 (d, J=23,9 Гц), 81,2, 72,1, 63,1, 48,2, 41,8, 40,1.МСВР (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расчетное значение для C₂₀H₂₁FN₃O₅: 402,1465; экспериментальное значение: 402,1561.

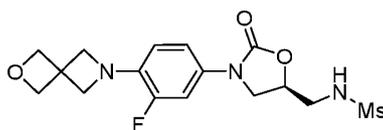
ОТВ-206.

(S)-N-((3-(3-Фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)тиофен-2-карбоксамид.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,53 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=14,0 Гц, 1H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 6,45 (t, J=9,2 Гц, 1H), 4,82 (s, 4H), 4,09-4,01 (m, 6H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 2H).¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ: 162,9, 154,7, 152,5 (d, J=241,1 Гц), 150,1, 140,8, 138,1, 130,9, 128,9, 128,0, 114,9 (d, J=2,8 Гц), 114,2 (d, J=3,2 Гц), 108,1 (d, J=23,9 Гц), 81,20, 72,2, 63,2, 48,3, 42,7, 40,0.МСВР (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расчетное значение для C₂₀H₂₁FN₃O₄S: 418,1237; экспериментальное значение: 418,1331.

ОТВ-222.

(R)-N-((3-(3-Фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)метансульфонамид.



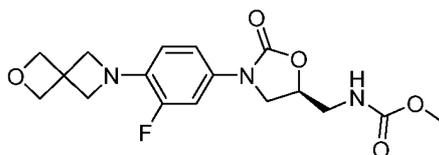
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,44-7,35 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 1H), 6,69-6,59 (m, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,85 (s, 4H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 4H), 4,13-4,09 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,47-3,36 (m, 1H), 3,03 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, DMCO-d_6) δ : 154,5, 151,7 (d, $J=237,7$ Гц), 135,9 (d, $J=11,0$ Гц), 130,5 (d, $J=9,4$ Гц), 115,2 (d, $J=5,4$ Гц), 115,1 (d, $J=2,8$ Гц), 107,3 (d, $J=23,8$ Гц), 80,2, 71,7, 62,7, 47,6, 45,5.

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 386,1186; экспериментальное значение: 386,1185.

ОТВ-223.

Метил (S)-((3-(3-фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксо-оксазолидин-5-ил)метил)карбамат.

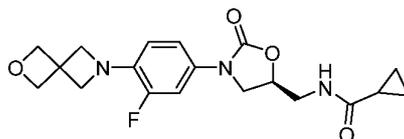


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,39 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,61 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,11 (ушир. s, 1H), 4,84 (s, 4H), 4,73 (ушир. s, 1H), 4,16 (s, 4H), 3,99 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_5$: 366,1465; экспериментальное значение: 366,1466.

ОТВ-238.

(S)-N-((3-(3-Фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклопропанкарбоксамид.



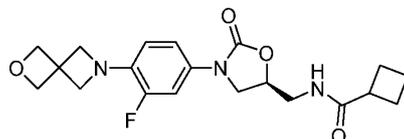
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,35 (dd, $J=14,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,51 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,13 (ушир. s, 1H), 4,84 (s, 4H), 4,75-4,73 (m, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,97 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,75-3,65 (m, 3H), 1,39-1,36 (m, 1H), 0,97-0,91 (m, 2H), 0,79-0,75 (m, 2H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ : 174,8, 154,6, 151,6 (d, $J=240,8$ Гц), 136,0 (d, $J=11,3$ Гц), 129,8 (d, $J=9,2$ Гц), 114,5 (d, $J=3,1$ Гц), 114,6 (d, $J=3,1$ Гц), 114,3 (d, $J=5,2$ Гц), 107,8 (d, $J=23,8$ Гц), 81,1, 72,1, 62,9, 47,9, 42,0, 39,9, 14,6, 7,7.

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_4$: 376,1673; экспериментальное значение: 376,1652.

ОТВ-239.

(S)-N-((3-(3-Фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклобутанкарбоксамид.



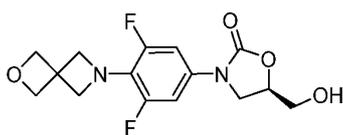
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,49 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,85 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,82 (ушир. s, 1H), 4,86 (s, 4H), 4,76 (ушир. s, 1H), 4,27 (s, 4H), 4,00 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,78-3,65 (m, 3H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 4H), 1,99-1,85 (m, 2H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ : 176,0, 154,5, 152,1 (d, $J=240,9$ Гц), 136,0 (d, $J=11,2$ Гц), 129,8 (d, $J=9,2$ Гц), 114,4 (d, $J=3,1$ Гц), 114,3 (d, $J=5,2$ Гц), 107,7 (d, $J=23,9$ Гц), 81,1, 71,9, 62,8, 47,9, 41,9, 39,7, 25,4, 25,3, 18,2.

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_4$: 390,1829; экспериментальное значение: 390,1808.

ОТВ-229.

(R)-3-(3,5-Дифтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он.



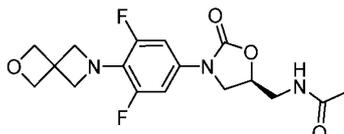
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,03 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 4,82 (s, 4H), 4,72 (ушир. s, 1H), 4,28 (s, 4H), 3,99-3,85 (m, 3H), 3,75-3,72 (m, 1H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ : 154,6, 152,6 (dd, $J=240,2$, 10,8 Гц), 128,9 (t, $J=12,8$ Гц), 124,3 (t, $J=13,3$ Гц), 102,8 (dd, $J=18,2$, 10,7 Гц), 81,0, 72,9, 64,9, 62,6, 46,3, 40,8.

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 327,1156; экспериментальное значение: 327,1135.

ОТВ-230.

(S)-N-((3-(3,5-Дифтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид.



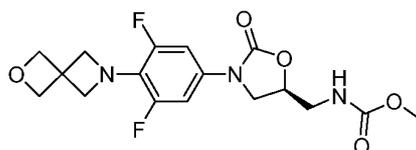
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,97 (d, $J=10,0$ Гц, 2H), 6,49 (ушир. s, 1H), 4,81 (s, 4H), 4,75 (ушир. s, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,94 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,70-3,63 (m, 3H), 2,02 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ : 171,2, 154,2, 152,5 (dd, $J=240,5$, 10,9 Гц), 128,6 (t, $J=12,6$ Гц), 124,5 (t, $J=13,4$ Гц), 102,8 (dd, $J=18,2$, 10,6 Гц), 80,9, 71,9, 64,9, 47,5, 41,9, 40,8, 23,1.

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 368,1422; экспериментальное значение: 368,1418.

ОТВ-231.

Метил-(S)-((3-(3,5-дифтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)карбамат.



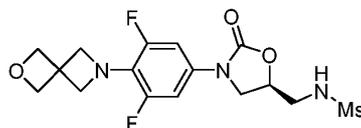
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,04 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 5,08 (ушир. s, 1H), 4,83 (s, 4H), 4,74 (ушир. s, 1H), 4,34 (s, 4H), 3,96 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,72-3,51 (m, 6H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ : 157,5, 154,0, 152,6 (dd, $J=240,4$, 10,9 Гц), 128,7 (t, $J=12,8$ Гц), 124,5 (t, $J=13,5$ Гц), 102,8 (dd, $J=23,3$, 15,7 Гц), 80,9, 71,7, 64,8, 52,6, 47,4, 43,6, 40,8.

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 384,1371; экспериментальное значение: 384,1367.

ОТВ-232.

(R)-N-((3-(3,5-Дифтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)метансульфонамид.



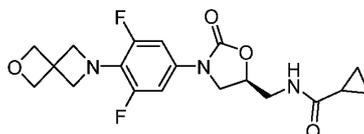
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,8 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 4,74-4,69 (m, 5H), 4,23 (s, 4H), 4,06 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,94 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ : 154,3, 152,2 (dd, $J=237,8$, 11,3 Гц), 129,5 (t, $J=13,0$ Гц), 124,4 (t, $J=13,6$ Гц), 102,9 (dd, $J=18,2$, 10,5 Гц), 80,0, 71,8, 64,7, 47,4, 45,5, 40,7.

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 404,1092; экспериментальное значение: 404,1087.

ОТВ-233.

(S)-N-((3-(3,5-Дифтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклопропанкарбоксамид.



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,98 (d, $J=10,0$ Гц, 2H), 6,36 (ушир. s, 1H), 4,82 (s, 4H), 4,75 (ушир. s, 1H), 4,28 (s, 4H), 3,93 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,72-3,65 (m, 3H), 1,42-1,40 (m, 1H), 0,96-0,88 (m, 2H), 0,77-0,75 (m,

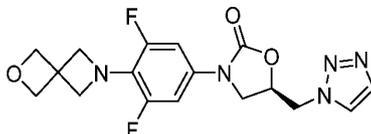
2H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ : 174,9, 154,4, 152,5 (dd, $J=240,4, 10,3$ Гц), 128,6 (t, $J=12,7$ Гц), 124,4 (t, $J=13,4$ Гц), 102,8 (dd, $J=18,2, 10,6$ Гц), 80,9, 72,2, 64,8, 47,6, 41,9, 40,8, 14,5, 7,7.

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 394,1578; экспериментальное значение: 394,1575.

ОТВ-234.

(R)-5-((1H-1,2,3-Триазол-1-ил)метил)-3-(3,5-дифтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он.



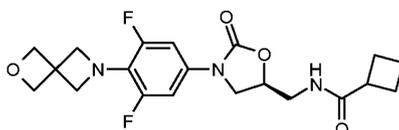
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,86 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 5,03-5,02 (m, 1H), 4,81 (s, 4H), 4,77-4,76 (m, 2H), 4,27 (s, 4H), 4,06 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ : 153,2, 152,4 (dd, $J=240,7, 11,0$ Гц), 134,5, 127,8 (t, $J=12,8$ Гц), 125,1, 124,8 (t, $J=13,3$ Гц), 103,1 (dd, $J=18,1, 10,7$ Гц), 80,9, 70,4, 64,8, 52,0, 47,3, 40,8.

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$: 378,1378; экспериментальное значение: 378,1365.

ОТВ-240.

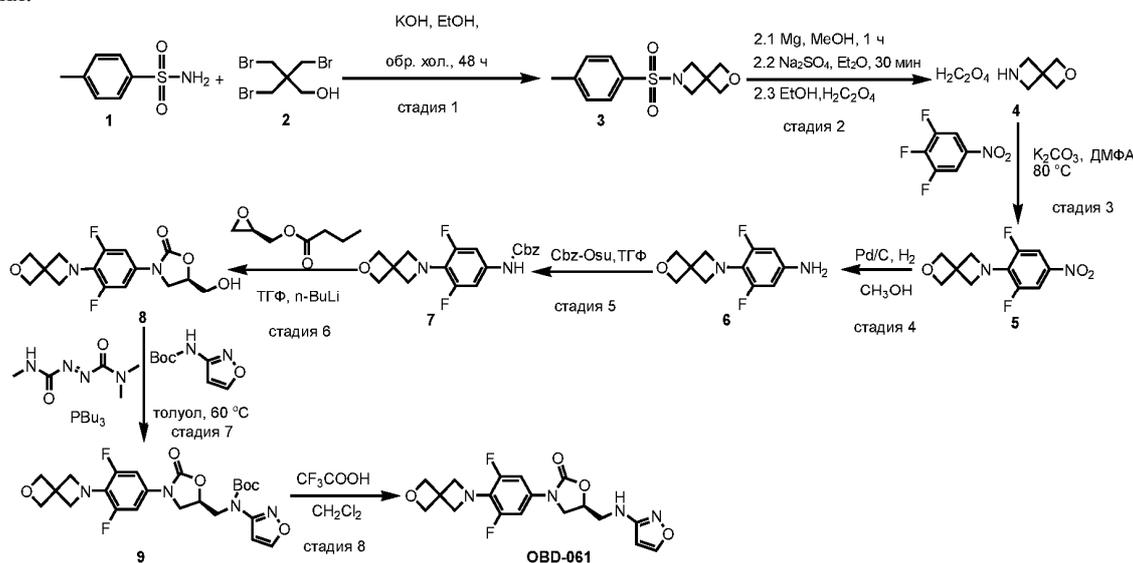
(S)-N-((3-(3,5-Дифтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклобутанкарбоксамид.



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,00 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 5,87 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,82 (s, 4H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,28 (s, 4H), 3,94 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,72-3,64 (m, 3H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 4H), 1,99-1,82 (m, 2H).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 408,1735; экспериментальное значение: 408,1716.

Пример 7. Синтез соединений согласно дополнительным вариантам реализации настоящего изобретения.



Стадия 1. Получение (3).

К раствору *n*-толуолсульфонамида (57 г, 330 ммоль) и гидроксида калия (49,8 г, 890 ммоль) в этаноле (1000 мл) добавляли 3-бром-2,2-бис(бромметил)пропан-1-ол (90 г, 270 ммоль) при 25°C, затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал вливали в раствор гидроксида калия (75 мл) и перемешивали в течение 2 ч, получая остаток на фильтре (3) (10 г, 59%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=254$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Получение (4).

Смесь (3) (10 г, 39,5 ммоль) и магния (6,7 г) в метаноле (15 мл) обрабатывали ультразвуком в течение

ние 1 ч при 40°C, после этого растворитель удаляли при пониженном давлении, получая вязкий остаток серого цвета, добавляли Et₂O и сульфат натрия и полученную смесь серого цвета интенсивно перемешивали в течение 30 мин, после чего фильтровали. К фильтрату добавляли раствор щавелевой кислоты в этаноле. Сразу же образовывался мелкодисперсный осадок белого цвета, который представлял собой целевой продукт (4) (3,7 г, 50%) и полученный неочищенный материал использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 3. Получение (5).

К раствору (4) (3,7 г, 19,5 ммоль) и 1,2,3-трифтор-5-нитробензола (3,81 г, 21,5 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K₂CO₃ (5,38 г, 39 ммоль) при 25°C, затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере газообразного азота, контролировали с помощью ТСХ. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА:ПЭ=3:1), получая (5) (1,9 г, 38%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=257 [M+H]⁺.

Стадия 4. Получение (6).

В растворе (5) (1,9 г, 7,4 ммоль) и палладия на угле (200 мг) в метаноле (15 мл) создавали атмосферу газообразного водорода и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, контролировали с помощью ТСХ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая (6) (1,5 г, 90%) в виде белого масла и полученный неочищенный материал использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z=227 [M+H]⁺.

Стадия 5. Получение (7).

К суспензии (6) (1,5 г, 6,7 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли фенилметилловый эфир 2,5-диоксо-1-пирролидинилкарбоновой кислоты (3,3 г, 13,3 ммоль) при 0°C в атмосфере газообразного азота и полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч, контролировали с помощью ТСХ. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА:ПЭ=10:1), получая (7) (1,6 г, 68%) в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z=361 [M+H]⁺.

Стадия 6. Получение (8).

К раствору (7) (1,6 г, 4,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере газообразного азота добавляли n-BuLi (2,8 мл, 6,8 ммоль), затем смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, после этого раствор (R)-оксиран-2-илметилбутирата (980 мг, 6,8 ммоль) в ТГФ добавляли к смеси при -78°C, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, контролировали с помощью ТСХ. Гасили хлоридом аммония, проводили экстракцию посредством ЭА, органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=70:1), получая (8) (1,2 г, 84%) в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z=327 [M+H]⁺.

Стадия 7. Получение (9).

К суспензии (8) (560 мг, 1,7 ммоль), трет-бутилизоксазол-3-илкарбамата (380 мг, 2,1 ммоль) и трибутилфосфина (521 мг, 2,6 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли (E)-N1,N1,N2-триметилдиазен-1,2-дикарбоксамид (443 мг, 2,6 ммоль) при 0°C в атмосфере газообразного азота и затем полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение в течение ночи, контролировали с помощью ТСХ. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА:ПЭ=10:1), получая (9) (309 мг, 37%) в виде твердого вещества белого цвета.

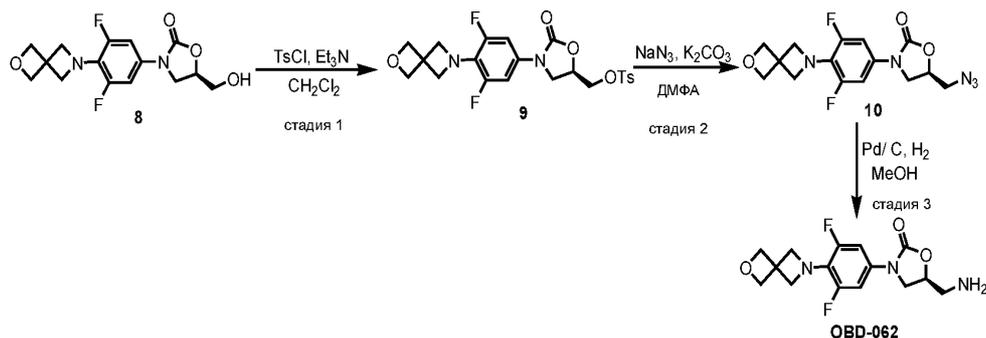
ЖХ-МС (ИЭР) m/z=493 [M+H]⁺.

Стадия 8. Получение (OBD-061).

К раствору (9) (309 г, 0,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл), затем полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, контролировали с помощью ТСХ. Гасили хлоридом аммония, проводили экстракцию CH₂Cl₂, органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (OBD-061) (93 мг, 38%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,01 (d, J=12,1 Гц, 2H), 5,85 (d, J=1,7 Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,82 (s, 4H), 4,29 (s, 4H), 3,99 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,60 (s, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z=392,9 [M+H]⁺.



Стадия 1. Получение (9).

К суспензии (8) (2,3 г, 6,5 ммоль) и Et_3N (1,3 г, 13 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (2,45 г, 13 ммоль) при 0°C и затем полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере газообразного азота, контролировали с помощью ТСХ. Гасили хлоридом аммония, проводили экстракцию посредством ДХМ, органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=50:1), получая (9) (2,65 г, 85%) в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=481$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Получение (10).

К раствору (9) (2,65 г, 5,52 ммоль) и азид натрия (360 мг, 5,52 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,52 мг, 11,04 ммоль) при 25°C , затем полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере газообразного азота, контролировали с помощью ТСХ. Гасили хлоридом аммония, проводили экстракцию посредством ЭА, органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=2:1), получая (10) (1,7 г, 88%) в виде твердого вещества белого цвета.

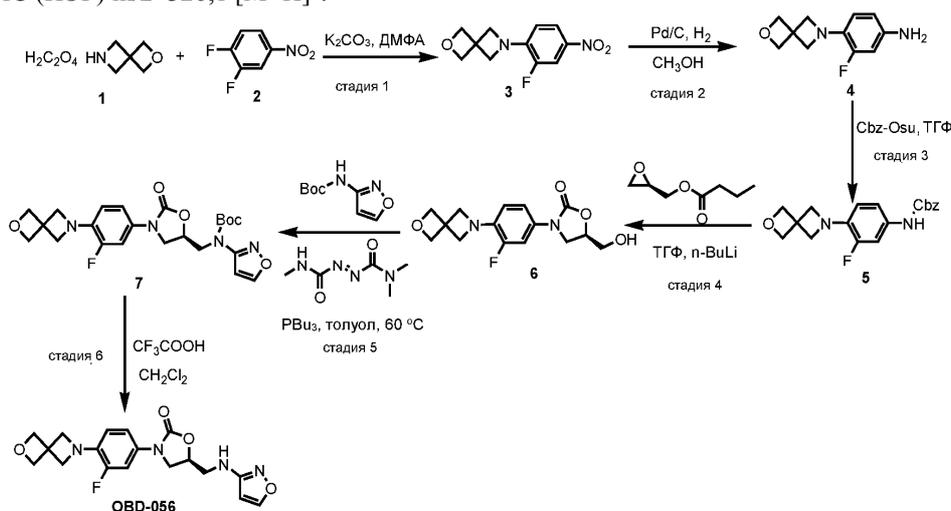
ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=352$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Получение (OBD-062).

К раствору (10) (1,7 г, 4,86 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли палладий на угле (100 мг) при 25°C , затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере газообразного водорода, контролировали с помощью ТСХ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=50:1), получая (OBD-062) (1,3 г, 85%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,34-6,98 (m, 2H), 4,70 (s, 4H), 4,59 (dt, $J=11,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J=2,2$ Гц, 4H), 3,99 (dd, $J=20,9, 12,0$ Гц, 1H), 3,78 (dd, $J=8,9, 6,4$ Гц, 1H), 2,80 (ddd, $J=24,5, 13,6, 4,9$ Гц, 2H), 1,99 (s, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=326,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Стадия 1. Получение (3).

К раствору (1) (3,7 г, 19,5 ммоль) и 1,2-дифтор-4-нитробензола (3,41 г, 21,5 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K_2CO_3 (5,38 г, 39 ммоль) при 25°C , затем полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере газообразного азота, контролировали с помощью ТСХ. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА:ПЭ=3:1), получая (3) (1,7 г, 38%) в виде твердого вещества желтого цвета.

го цвета. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=239$ $[M+H]^+$.

Стадия 2. Получение (4).

В растворе (3) (1,7 г, 7,4 ммоль) и палладия на угле (200 мг) в метаноле (15 мл) создавали атмосферу газообразного водорода и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи, контролировали с помощью ТСХ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая (4) (1,4 г, 90%) в виде белого масла и полученный неочищенный материал использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=209$ $[M+H]^+$.

Стадия 3. Получение (7).

К суспензии (6) (1,4 г, 6,7 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C в атмосфере газообразного азота добавляли фенилметилловый эфир 2,5-диокси-1-пирролидинилкарбоновой кислоты (3,3 г, 13,3 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч, контролировали с помощью ТСХ. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА:ПЭ=10:1), получая (7) (1,6 г, 70%) в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=343$ $[M+H]^+$.

Стадия 4. Получение (8).

К раствору (7) (1,6 г, 4,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере газообразного азота добавляли *n*-BuLi (2,9 мл, 7,0 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, после этого к смеси добавляли раствор (R)-оксиран-2-илметилбутирата (1 г, 7,0 ммоль) в ТГФ при -78°C, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, контролировали с помощью ТСХ. Гасили хлоридом аммония, проводили экстракцию посредством ЭА, органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=70:1), получая (8) (1,2 г, 84%) в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=309$ $[M+H]^+$.

Стадия 5. Получение (9).

К суспензии (8) (523 мг, 1,7 ммоль), трет-бутилизоксазол-3-илкарбамата (380 мг, 2,1 ммоль) и трибутилфосфина (521 мг, 2,6 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли (E)-N₁,N₁,N₂-триметилдиазен-1,2-дикарбоксамид (443 мг, 2,6 ммоль) при 0°C в атмосфере газообразного азота и затем полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, контролировали с помощью ТСХ. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА:ПЭ=10:1), получая (9) (298 мг, 37%) в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=475$ $[M+H]^+$.

Стадия 6. Получение (OBD-056).

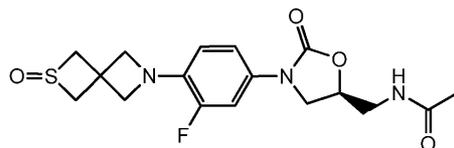
К раствору (9) (298 мг, 0,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл), затем полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, контролировали с помощью ТСХ. Гасили хлоридом аммония, проводили экстракцию посредством CH₂Cl₂, органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (OBD-056) (84 мг, 38%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (301 МГц, CDCl₃) δ 7,39 (d, J=14,4 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,83 (t, J=8,9 Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 3,84-3,42 (m, 8 ч), 3,05 (dd, J=23,2, 11,2 Гц, 5H), 2,13-1,88 (m, 5H).

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=375$ $[M+H]^+$.

Пример 8. Синтез соединений согласно дополнительным вариантам реализации настоящего изобретения.

Аналогично тому, как раскрыто выше в примерах 3 и 7, были получены следующие соединения:
OTB-523

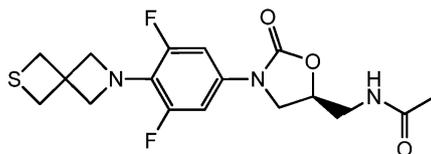


(S)-N-((3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,34 (d, J=14,0 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,41 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,12 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,76-4,73 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 7H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,02 (s, 3H).

МСВР (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ расчетное значение для C₁₇H₂₁FN₃O₄S: 382,1237; экспериментальное значение: 382,1217;

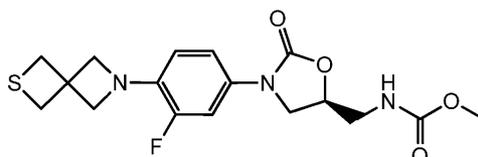
ОТВ-515



(S)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,03-6,94 (m, 2H), 6,09 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,75 (q, $J=3,2$ Гц, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,16 (s, 4H), 3,95 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,72-3,61 (m, 3H), 3,40 (s, 4H), 2,03 (s, 3H).

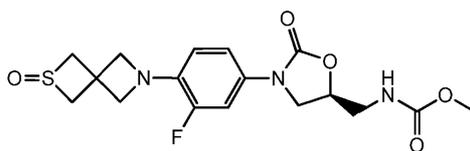
m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 383,1115; экспериментальное значение: 384,0; ОТВ-248



(S)-метил-((3-(3-фтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,33 (q, $J=2,0$ Гц, $J=11,6$ Гц, 2H), 7,01 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,44 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,15 (bs, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 4H), 3,76-3,52 (m, 6H), 3,42 (s, 4H).

m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$: 381,1159; экспериментальное значение: 404,1; ОТВ-256

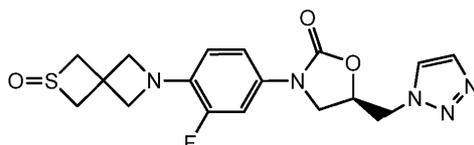


(S)-метил-((3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,51 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,80 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,09 (ушир. s, 1H), 4,76 (ушир. s, 1H), 4,16 (d, $J=13,2$ Гц, 4H), 4,01-3,98 (m, 3H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,46-3,44 (m, 2H).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 398,1186; экспериментальное значение: 398,1166;

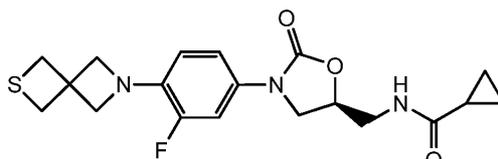
ОТВ-247



(R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,78 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,18 (dd, $J=13,6$, 2,4 Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=8,8$, 1,6 Гц, 1H), 6,37 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 4,77 (d, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,08 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,96 (dd, $J=10,4$, 1,6 Гц, 4H), 3,92-3,89 (m, 3H), 3,42-3,39 (m, 2H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$: 391,1114; экспериментальное значение: 392,0; ОТВ-249

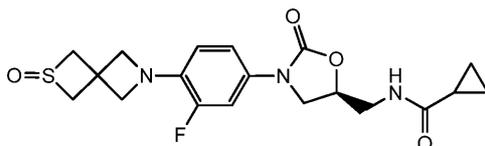


(S)-N-((3-(3-фтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклопропанкарбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,33 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,47 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,13 (ушир. s, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 5H), 3,73-3,66 (m, 3H), 3,42 (s, 4H), 1,39-1,37 (m, 1H), 0,97-0,91 (m, 2H), 0,78-0,76 (m, 2H).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$: 392,1444; экспериментальное значение: 392,1426;

ОТВ-255

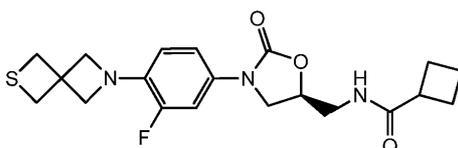


(S)-N-((3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклопропанкарбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,35 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,44 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,13 (ушир. s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,00-3,91 (m, 7H), 3,75-3,62 (m, 3H), 3,47-3,41 (m, 2H), 1,38-1,37 (m, 1H), 0,97-0,92 (m, 2H), 0,78-0,76 (m, 2H).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$: 408,1393; экспериментальное значение: 408,1378.

ОТВ-250

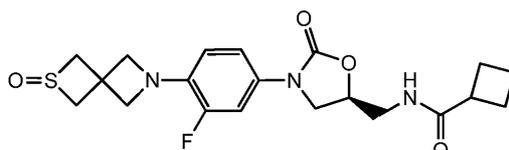


(S)-N-((3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклобутанкарбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,76 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,92-6,83 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 4,78 (q, $J=0,8$ Гц, $J=3,2$ Гц, 2H), 4,15 (t, $J=2,4$ Гц, 4H), 3,85 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,72-3,63 (m, 3H), 3,40 (s, 4H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 4H), 1,97-1,60 (m, 2H).

m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$: 405,1522; экспериментальное значение: 428,2;

ОТВ-254

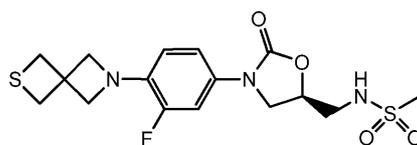


(S)-N-((3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклобутанкарбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,36 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,47 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,80 (ушир. s, 1H), 4,73 (ушир. s, 1H), 4,00 (d, $J=12,0$ Гц, 4H), 3,95-3,92 (m, 3H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 4H), 1,98-1,84 (m, 2H).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$: 422,1549; экспериментальное значение: 422,1531;

ОТВ-260-2А

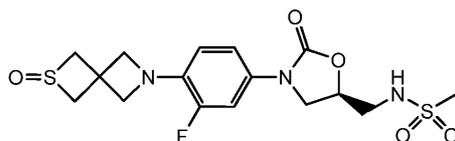


(R)-N-((3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)метансульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,04-6,95 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,80-4,77 (m, 1H), 4,15 (t, $J=2,4$ Гц, 4H), 3,97 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,86 (dd, $J=6,4, 8,8$ Гц, 1H), 3,56 (dd, $J=3,6, 14,4$ Гц, 1H), 3,43-3,39 (m, 5H), 3,01 (s, 3H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}_2$: 401,0879; экспериментальное значение: 402,1;

ОТВ-260-2В

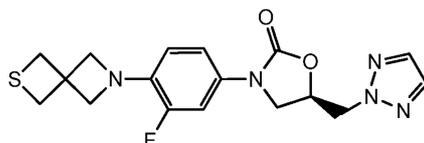


(R)-N-((3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)метансульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,32 (dd, $J=14,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,41 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,86-4,77 (m, 2H), 4,04-3,95 (m, 8 ч), 3,93 (dd, $J=9,6, 3,2$ Гц, 1H), 3,43-3,40 (m, 3H), 3,02 (s, 3H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}_2$: 417,0828; экспериментальное значение: 418,0;

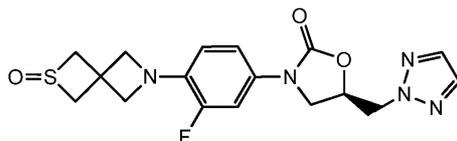
ОТВ-260-5А



(R)-5-((2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,64 (s, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,99 (dd, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 6,41 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,12-5,06 (m, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,75-4,72 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 5H), 3,40 (s, 4H).

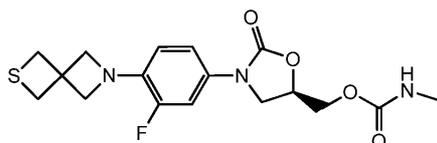
m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$: 375,1165; экспериментальное значение: 376,1;
ОТВ-260-5В



(R)-5-((2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,64 (s, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,99 (dd, $J=8,8, 2,0$ Гц, 1H), 6,39 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,11-5,06 (m, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 7H), 3,43-3,40 (m, 2H).

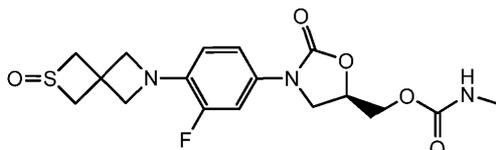
m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$: 391,1114; экспериментальное значение: 392,1;
ОТВ-260-4А



(R)-3-(3-фтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метилметилкарбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,33 (dd, $J=2,4, 13,6$ Гц, 1H), 7,04 (dd, $J=1,6, 8,4$ Гц, 1H), 6,44 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,88-4,72 (m, 2H), 4,33 (t, $J=4,0$ Гц, 2H), 4,02 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,97 (d, $J=1,6$ Гц, 4H), 3,77 (dd, $J=6,4, 8,8$ Гц, 1H), 3,42 (s, 4H), 2,80 (d, $J=4,8$ Гц, 3H).

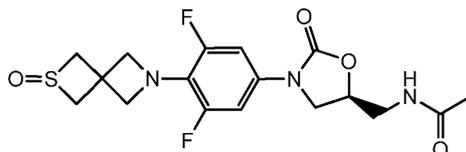
m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$: 381,1159; экспериментальное значение: 382,0;
ОТВ-260-4В



(R)-3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метилметилкарбамат;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,35 (dd, $J=2,0, 11,6$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,42 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,89-4,70 (m, 2H), 4,42-4,26 (m, 2H), 4,08-3,88 (m, 7H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 2H), 2,81 (m, 3H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 397,1108; экспериментальное значение: 398,0;
ОТВ-520

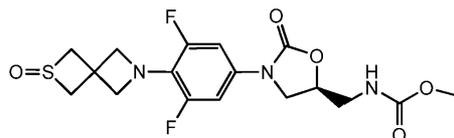


(S)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,02 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 5,92 (ушир. s, 1H), 4,75-4,74 (m, 1H), 4,16 (d, $J=12,0$ Гц, 4H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 4H), 3,41-3,37 (m, 2H), 2,02 (s, 3H).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 400,1143; экспериментальное значение: 400,1158;

ОТВ-253

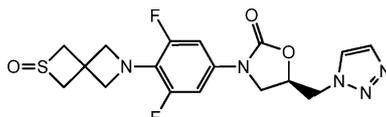


(S)-метил-((3-(3,5-дифтор-4-(2-оксидо-2-тия-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)карбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,00 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 5,36 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,14 (d, $J=12,0$ Гц, 4H), 3,92 (m, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,39 (d, $J=12,4$ Гц, 2H).

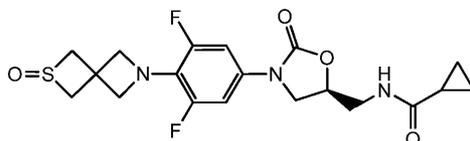
МСВР (ИЭР) расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,1086, экспериментальное значение: 416,1073;

ОТВ-522



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,75 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,92-6,83 (m, 2H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,77 (d, $J=4,0$ Гц, 2H), 4,15 (dt, $J=11,6, 2,4$ Гц, 4H), 4,05 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,92 -3,89 (m, 3H), 3,40-3,37 (m, 2H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 409,1020; экспериментальное значение: 410,1; ОТВ-252

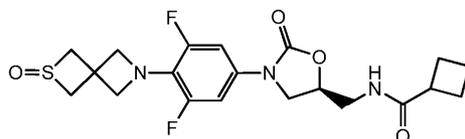


(S)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-оксидо-2-тия-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклопропанкарбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,98 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 6,60 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,13 (d, $J=12,4$ Гц, 4H), 3,91 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,79 (d, $J=10,4$ Гц, 2H), 1,41 (m, 1H), 0,94 (m, 1H), 0,87 (m, 1H), 0,74 (m, 2H).

МСВР (ИЭР) расчетное значение для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426,1294, экспериментальное значение: 426,1278;

ОТВ-251

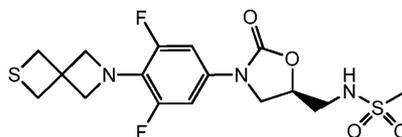


(S)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-оксидо-2-тия-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклобутанкарбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,99 (d, $J=10,4$ Гц, 2H), 6,06 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,14 (d, $J=12,4$ Гц, 4H), 3,93 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,38 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,11 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,83 (m, 1H).

МСВР (ИЭР) расчетное значение для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440,1450, экспериментальное значение: 440,1441;

ОТВ-516-2A



(R)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-тия-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)метансульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,04-6,95 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,80-4,77 (m, 1H), 4,15 (t, $J=2,4$ Гц, 4H), 3,97 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,86 (dd, $J=6,4, 8,8$ Гц, 1H), 3,56 (dd, $J=3,6, 14,4$ Гц, 1H), 3,43-3,39 (m, 5H), 3,01 (s, 3H).

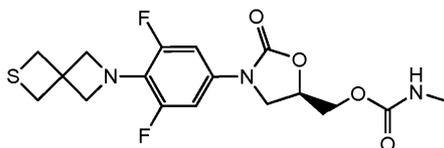
m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$: 419,0785; экспериментальное значение: 420,1; ОТВ-516-2B



(R)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)метансульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,03-7,00 (m, 2H), 4,81-4,78 (m, 2H), 4,18-4,14 (m, 4H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 3H), 3,60-3,41 (m, 4H), 3,40-3,37 (m, 3H), 3,02 (s, 3H).

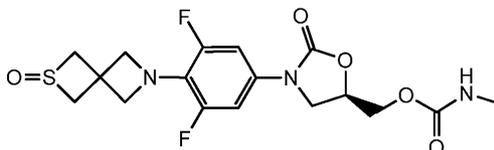
m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$: 435,0734; экспериментальное значение: 436,0; ОТВ-516-4А



(R)-3-(3-(3,5-дифтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метилметилкарбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,08-6,91 (m, 2H), 4,91-4,70 (m, 2H), 4,38-4,28 (m, 2H), 4,16 (t, $J=2,4$ Гц, 4H), 3,98 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,74 (dd, $J=6,4, 8,8$ Гц, 1H), 3,43-3,37 (m, 4H), 2,81 (d, $J=4,8$ Гц, 3H).

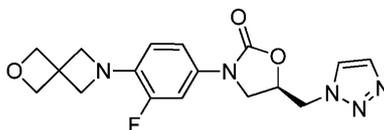
m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 399,1064; экспериментальное значение: 400,1; ОТВ-516-4В



(R)-3-(3-(3,5-дифтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метилметилкарбамат.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,10-6,95 (m, 2H), 4,89-4,69 (m, 2H), 4,30-4,36 (m, 2H), 4,17 (d, $J=11,6$ Гц, 4H), 4,02-3,89 (m, 3H), 3,74 (dd, $J=6,4, 8,6$ Гц, 1H), 3,44-3,33 (m, 2H), 2,81 (d, $J=4,8$ Гц, 3H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 415,1013; экспериментальное значение: 416,0; ОТВ-204



(R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он.

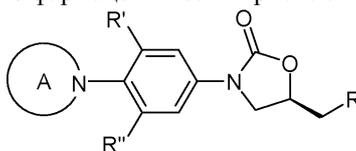
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,65 (s, 2H), 7,31 (d, $J=14,4, 2,4$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,59 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,88-4,83 (m, 5H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,16 (s, 4H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчетное значение для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}_3$: 360,1472; экспериментальное значение: 360,1451.

Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено конкретными его вариантами, описанными выше, поскольку могут быть произведены изменения конкретных вариантов реализации, и такие изменения также входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль



(I)

где R независимо представляет собой OR_1 , OC(O)R_2 , OC(O)NHR_2 , $\text{OS(O}_2\text{)R}_2$, $\text{NHS(O)}_2\text{R}_2$, NR_3R_4 или NHC(O)R_5 ;

R' и R'' независимо представляют собой H, F, Cl или OMe;

каждый R_1 независимо представляет собой H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил или $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкил, где указанные ал-

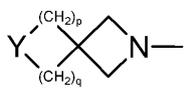
кил и циклоалкил необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси;

каждый R₂ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, 4-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из O, S и N, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, или C₆-C₁₂-арил, где указанные алкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, гидроксила, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-ацилокси, CF₃, NO₂, CN и NH₂;

каждый R₃ и R₄ независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, 4-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из O, S и N, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, или C₆-C₁₂-арил; или R₃ и R₄ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный гетероцикл или гетероарил с 1-3 гетероатомами, выбранными из O, S и N, где указанные алкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, CF₃, NO₂, CN;

каждый R₅ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₁-C₆-алкокси, 4-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из O, S и N, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, или C₆-C₁₂-арил, где указанные алкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, гидроксила, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-ацилокси, CF₃, NO₂, CN и NH₂;

кольцо A представляет собой

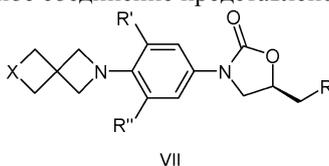


где Y=O, S, SO и SO₂;

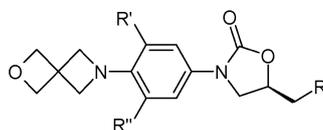
p равен 1 или 2;

q равен 1 или 2.

2. Соединение по п.1, где указанное соединение представлено формулой VII или формулой VIII



VII



VIII

где R независимо представляет собой OR₁, OC(O)R₂, NR₃R₄, NHS(O)₂R₂, NHC(O)R₅;

R' и R'' независимо представляют собой H или F;

R₁ независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил;

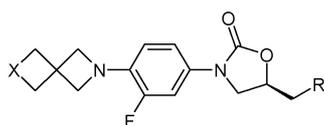
R₂ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил;

R₃ и R₄ независимо представляют собой H, C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, или фенил; или R₃ и R₄ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолин, тиаморфолин, пиперазин и триазол;

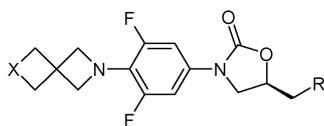
R₅ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкокси, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, или фенил; и

X=O, S, SO, SO₂.

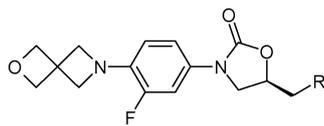
3. Соединение по п.1, где соединение представлено формулой VIIa, VIIb, VIIa или VIIb



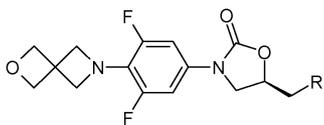
VIIa



VIIb



VIIIa



VIIIb

где R независимо представляет собой OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OC(O)CH₃, NH₂, NHCH₃, NHC₆H₅, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, NHS(O)₂R₂ или NHC(O)R₅;

R₂ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил;

R₅ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкокси, фуран, тиофен или фенил; и

X=O, S, SO, SO₂.

4. Соединение, выбранное из следующих соединений:

ОТВ-260	
ОТВ-261	
ОТВ-523	
ОТВ-248	
ОТВ-256	
ОТВ-241	
ОТВ-247	
ОТВ-249	
ОТВ-255	
ОТВ-250	

OTB-254	
OTB-260-2A	
OTB-260-2B	
OTB-260-5A	
OTB-260-5B	
OTB-260-4A	
OTB-260-4B	
OTB-516	
OTB-515	
OTB-520	
OTB-242	
OTB-253	
OTB-245	
OTB-522	
OTB-243	
OTB-252	
OTB-244	
OTB-251	
OTB-516-2A	
OTB-516-2B	

OTB-516-6A	
OTB-516-6B	
OTB-516-4A	
OTB-516-4B	
OTB-201	
OBD-057	
OTB-202	
OTB-203	
OTB-204	
OTB-205	
OTB-206	
OBD-056	
OTB-222	
OTB-223	
OTB-238	
OTB-239	
OTB-229	
OBD-062	
OTB-230	
OTB-231	

ОТВ-232	
ОТВ-233	
ОТВ-234	
ОВД-061	
ОТВ-240	

5. Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения микробной инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-4 и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или добавок.

6. Способ предотвращения или лечения микробной инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, у человека путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-4 нуждающемуся в этом пациенту.

