

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043707**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

**2023.06.15**

(21) Номер заявки

**202190167**

(22) Дата подачи заявки

**2016.07.15**

(51) Int. Cl. **C07D 417/10** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 487/10** (2006.01)  
**C07D 491/08** (2006.01)  
**C07D 491/107** (2006.01)  
**C07D 495/08** (2006.01)  
**C07D 495/10** (2006.01)  
**C07D 513/08** (2006.01)  
**A61K 31/422** (2006.01)  
**A61K 31/5386** (2006.01)  
**A61K 31/547** (2006.01)  
**A61K 31/554** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61P 31/06** (2006.01)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ФЕНИЛОКСАЗОЛИДИНОНЫ ДЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ**(31) **62/193,963**(32) **2015.07.17**(33) **US**(43) **2021.07.30**(62) **201792566; 2016.07.15**

(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, Канeko  
Такуси (US)**

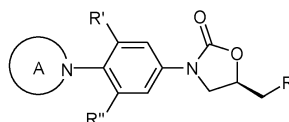
(74) Представитель:

**Нилова М.И. (RU)**(56) **WO-A1-2007000644**

Ji-Young Kim et al. Synthesis and structure-activity studies of novel hoomorpholine oxazol-idinone antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, 2009, <doi:10.1016/j.bmcl.2008.02.052>, с. 550-553, схема 1 соед. 2a-2-с, схема 2 соед. 2e-2g, 2i-2k, 2m-2o, схема 3 соед. 2q-2r, 9a, 9c, 3a, 3b, схема 4 соед. 3d

**WO-A1-2004002967****WO-A1-0032599****WO-A2-03006440****RU-C1-2128660****WO-A1-9507271****WO-A1-9635691**

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



(I)

или их фармацевтически приемлемым солям, содержащим кольцо А, характеризующееся N-содержащими моноциклическими, бициклическими или спироциклическими заместителями, к их получению и их применению в качестве лекарственных средств для лечения *Mycobacterium tuberculosis* и других микробных инфекций, отдельно или в комбинации с другими противоинфекционными средствами лечения.

**B1****043707****043707  
B1**

### Область техники

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.

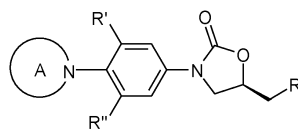
### Уровень техники

Линезолид является первым в своем классе лекарственным средством и был одобрен в 2000 году 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 мг 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 СМБ 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, гидратам или сольватам:



(I)

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

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

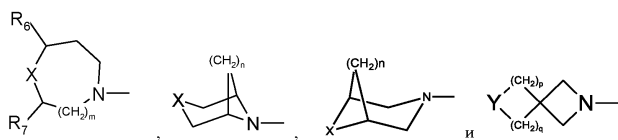
каждый  $R_1$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил, где указанные алкил, циклоалкил необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, гидрокси,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси;

каждый  $R_2$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил, гетероциклил, гетероарил или арил, где указанные алкил, циклоалкил, гетероциклил, 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, гетероциклил гетероарил, арил; или  $R_3$  и  $R_4$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный гетероциклил или гетероарил с 1-3 дополнительными гетероатомами, выбранными из O, S или N, где указанные алкил, циклоалкил, гетероциклил, 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, гетероарил, арил, где указанные алкил, циклоалкил, гетероциклил, 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  $NH_2$ ;

кольцо A выбрано из:



где каждый  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, F,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CF_3$ , фенил;  
 $X=O, S, SO, SO_2$ ;  $Y=O, S, SO, SO_2$  и  $NR_8$ ;

$m$  равен 1 или 2;

$n$  равен 1 или 2;

$r$  равен 1 или 2;

$q$  равен 1 или 2;

$R_8$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил,  $COCH_3$  и *p*-толуолсульфонил, где указанные алкил, циклоалкил 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  $NH_2$ .

В другом аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы I или его соль, гидрат или сольват и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или добавок.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения микробной инфекции у человека путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его соли, гидрата или сольвата нуждающемуся в этом пациенту.

В другом аспекте настоящее изобретение включает фармацевтические композиции соединения формулы I или его соли, гидрата или сольвата, дополнительно содержащие один или более дополнительных противомикробных средств лечения.

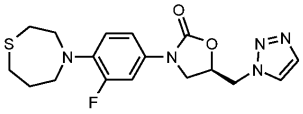
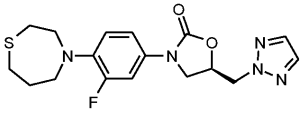
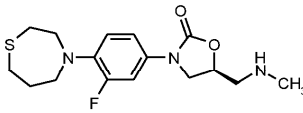
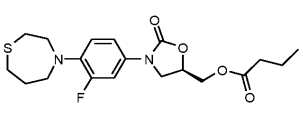
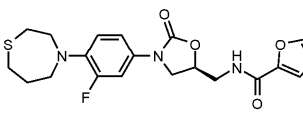
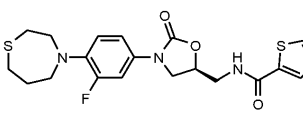
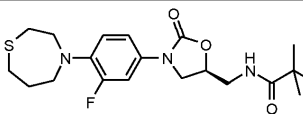
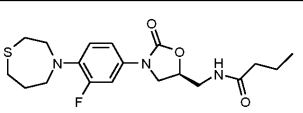
В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с формулой I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату для применения в качестве агента против туберкулеза (ТБ) у человека.

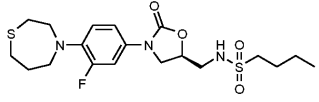
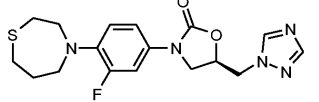
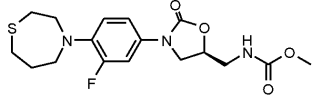
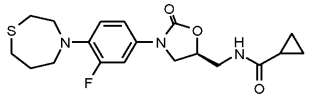
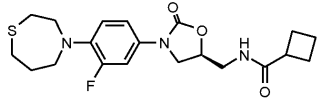
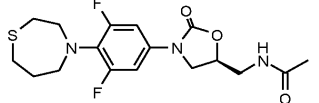
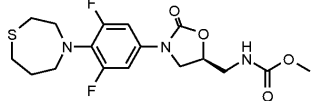
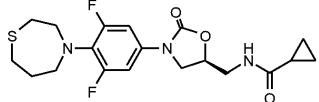
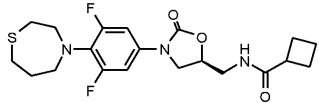
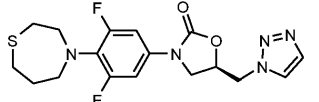
#### Подробное описание изобретения

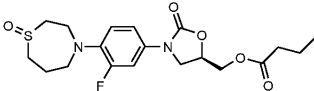
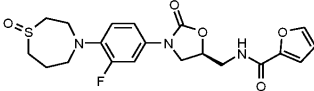
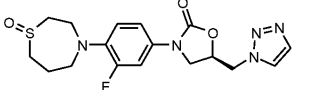
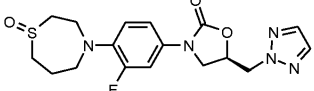
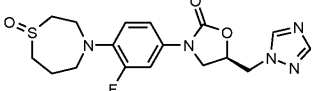
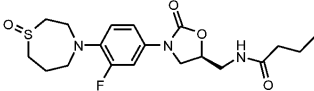
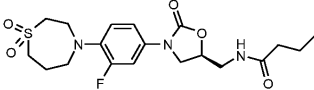
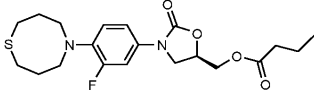
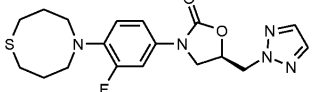
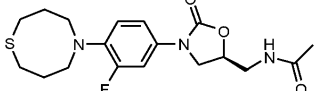
Один аспект настоящего изобретения заключается в обеспечении новых соединений в соответствии с формулой I, представленных и описанных выше. В частности, соединения согласно настоящему изобретению являются подходящими для применения в качестве антимикробных агентов, эффективных против ряда патогенов животных и человека, включая грамположительные аэробные бактерии, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* и тому подобное. Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает новые соединения в соответствии с формулой I, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты. Значения переменных, используемых в формуле I, представлены в следующих абзацах.

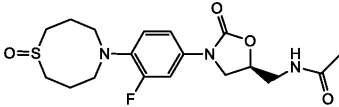
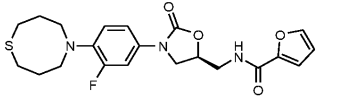
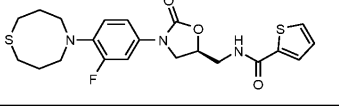
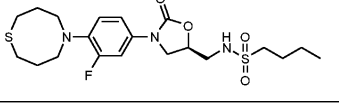
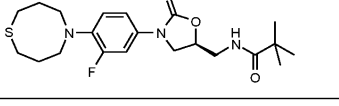
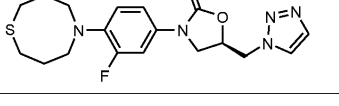
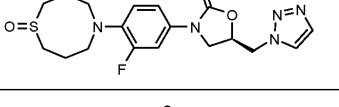
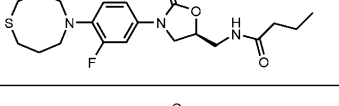
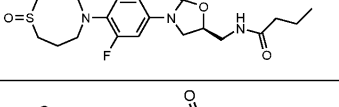
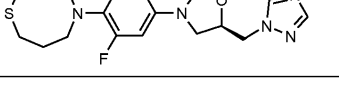
В приведенной ниже табл. 1 приведены некоторые конкретные примеры соединений согласно настоящему изобретению путем указания их структур, а также их активности *in vitro* против штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и активности *in vitro* по ингибированию СМБ при тестировании, описанном в приведенных ниже примерах 9 и 10, соответственно. Как показано в приведенной ниже табл. 1, сильные противотуберкулезные агенты демонстрируют низкие значения МИК (в частности, соединения с МИК менее 1 мкг/мл). Напротив, высокие значения  $IC_{50}$  при ингибировании СМБ демонстрируют сниженную 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  $IC_{50}$  при ингибировании СМБ. Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению представлены в табл. 1 (указание "н/д" (то есть "нет данных") означает, что конкретное значение не было определено):

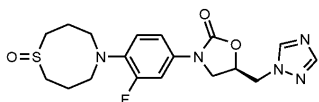
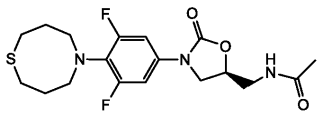
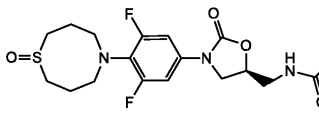
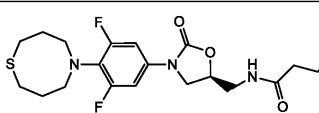
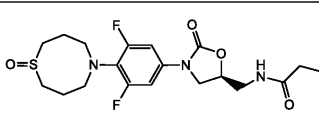
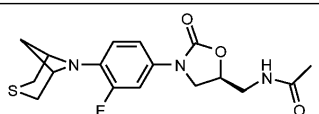
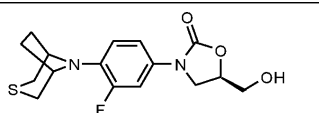
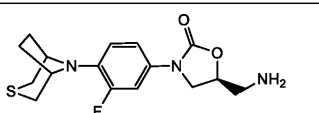
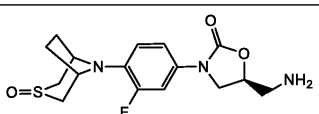
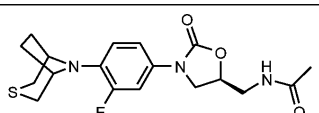
Таблица 1

Соединение	Структура	МОНР [M+H] <sup>+</sup>	МИК (мкг/мл) в отн. H <sub>37</sub> Rv	IC <sub>50</sub> (мкМ) при инги- бировании СМБ
ОТВ-107		378,1396	0,03	84,85
ОТВ-106		378,1403	2	> 100
ОТВ-109		340,1484	32	Н/Д
ОТВ-108		397,1613	0,125	> 100
ОТВ-111		420,1400	0,125	60,32
ОТВ-112		382,1620	0,5	> 100
ОТВ-115		410,1942	3,733	> 100
ОВД-005		395,1679	0,055	15,63

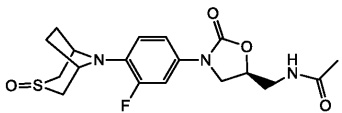
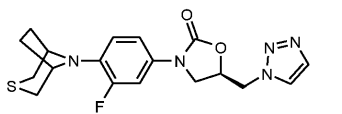
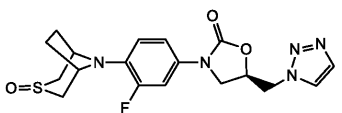
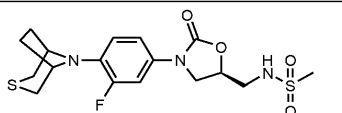
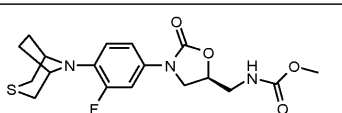
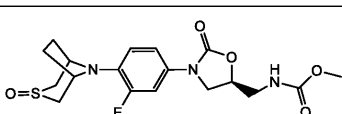
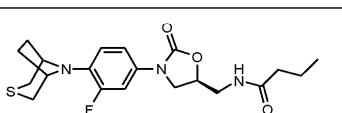
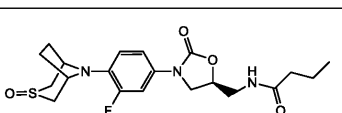
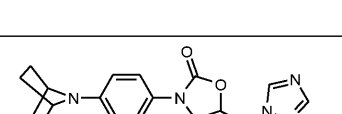
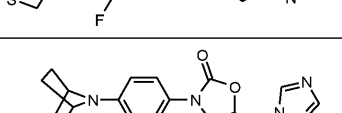
OTB-116		446,1623	3,812	> 100
OTB-119		378,1421	0,456	> 100
OTB-412		384,1371	0,199	10
OTB-413		394,1580	0,108	9,13
OTB-414		408,1736	0,171	Н/Д
OTB-407		386,1330	0,097	3,079
OTB-410		402,1287	0,125	> 100
OTB-408		412,1485	0,342	3,608
OTB-409		426,1643	0,477	8,51
OTB-411		396,1296	0,124	8,73

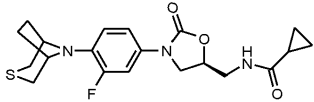
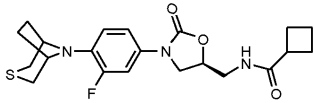
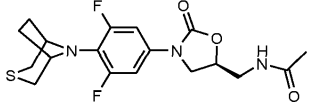
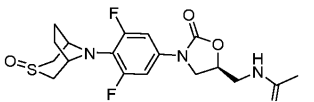
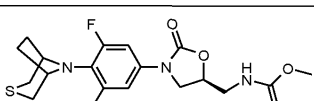
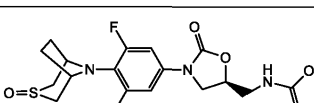
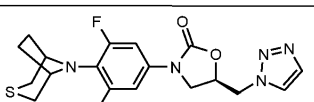
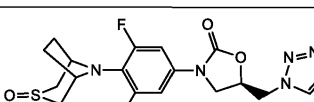
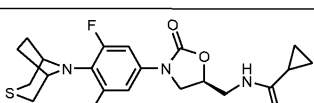
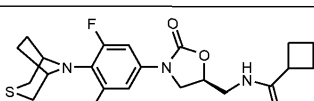
OTB-126		413,1573	0,847	35,60
OTB-127		436,1371	1,234	10,15
OTB-137		394,1328	0,277	7,64
OTB-138		394,1338	7,565	> 100
OTB-140		394,1339	3,695	> 100
OBD-006		411,1628	0,49	7,485
OBD-007		427,1577	0,46	19,81
OTB-110		411,1786	0,125	> 100
OTB-113		392,1590	2	> 100
OTB-114		382,1620	0,05-0,11	28-29

OTB-124		398,1540	0,26-1,4	94->100
OTB-117		434,1581	0,665	56,32
OTB-118		450,1356	1,548	H/Д
OTB-120		460,1778	3,877	7,27
OTB-121		424,2096	2,785	17,63
OBD-001		391,1478	0,3	12
OBD-002		407,1427	1,6	29
OBD-003		409,1835	0,33	> 100
OBD-004		425,1785	3,338	15,76
OBD-008		391,1478	3,513	29,89

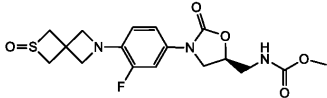
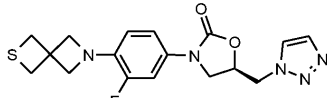
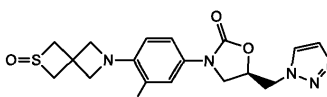
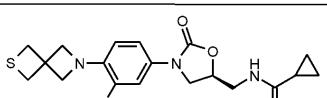
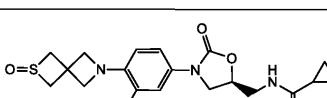
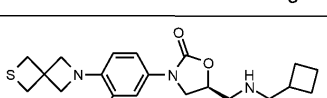
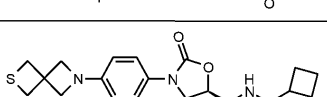
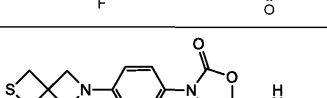
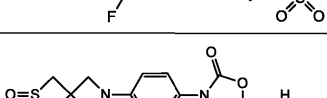
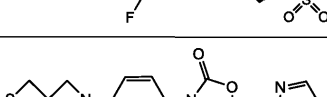
OBD-009		407,1427	21,052	> 100
OBD-027			0,3	Н/Д
OBD-240			Н/Д	Н/Д
OBD-026			0,4	Н/Д
OBD-241			Н/Д	Н/Д
OTB-227		366,1277	0,889	15,22
OTB-501		339,1169	4,5	Н/Д
OBD-081		407,9	0,47	77
OBD-085			1,1	>100
OTB-502		380,1435	0,246	13,55

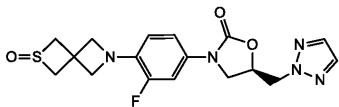
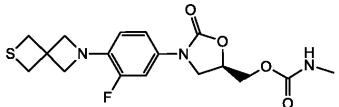
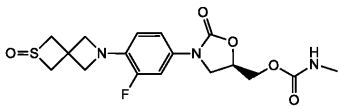
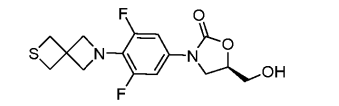
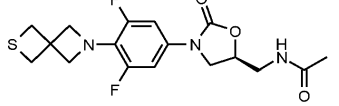
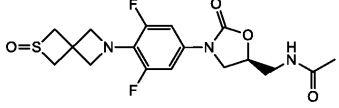
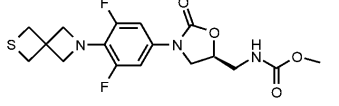
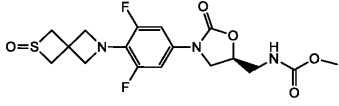
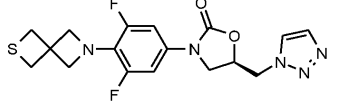
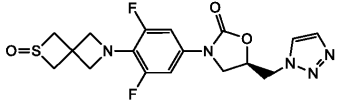


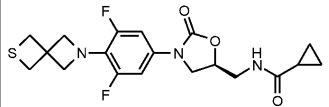
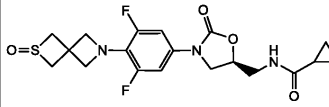
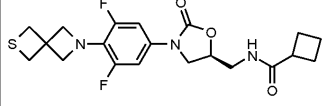
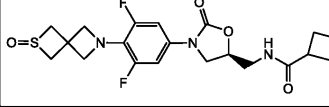
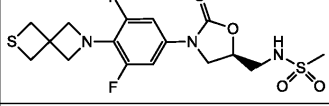
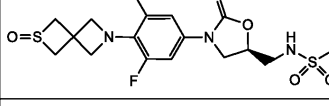
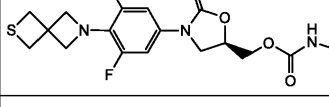
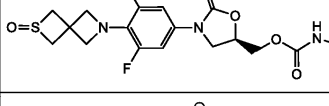
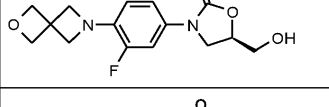
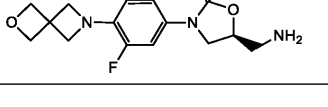
OTB-503		396,1379	0,2-1,3	78->100
OTB-504		390,1385	0,5-0,7	17-> 100
OTB-505		406,1339	1,8-3,5	57->100
OTB-236		416,1097	14,256	H/Д
OTB-237		396,1388	0,03-0,11	15-23
OTB-518			3,5	73
OBD-016		407,1679	0,486	13
OBD-017		423,8	5,8-6,3	41
OBD-021		389,1322	27,456	H/Д
OBD-018		405,1271	> 32	H/Д

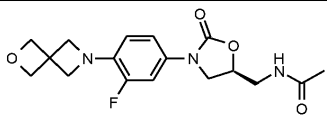
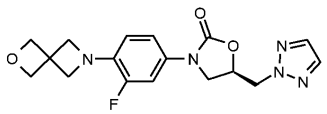
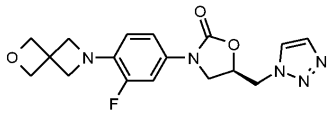
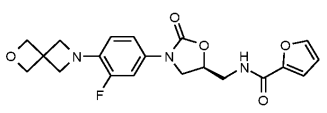
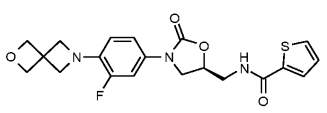
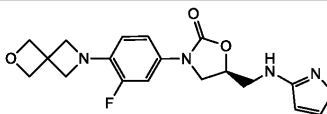
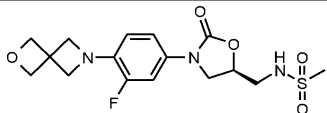
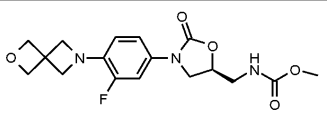
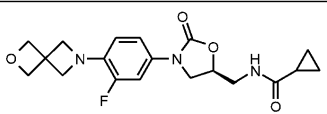
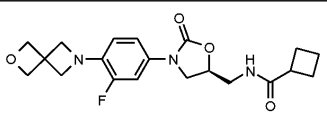
OTB-506		406,1527	1	8
OTB-507		420,1736	0,7	10
OTB-510		398,1329	0,03-0,22	3-7
OTB-514		414,1275	0,5	25
OTB-512		414,1278	0,063	42,47
OTB-519			0,9	51
OTB-511		408,1295	0,06-0,2	9-> 100
OTB-517			1,3-2	30-55
OTB-508		424,1484	0,2	8
OTB-509		438,1642	0,04	5

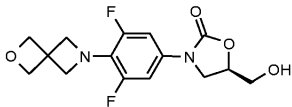
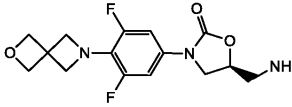
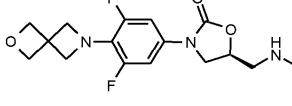
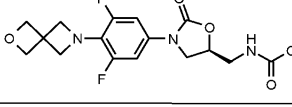
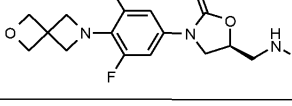
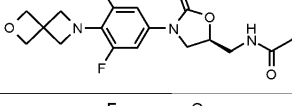
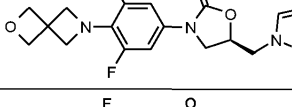
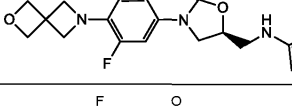
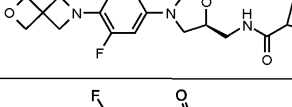
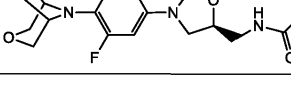
OTB-513		454,1588	1,664	12,96
OBD-083			0,05	20
OBD-087			0,86	>100
OBD-029			0,11	>100
OBD-242			0,61	>100
OTB-260		325,1010	1,49	30,03
OTB-261		366,1274	0,12	2
OTB-523			0,5	4
OTB-515		Н/Д	0,03-0,06	23-71

OTB-256			4	46
OTB-241		376,1231	0,116	19,81
OTB-247		392,0	1,2-1,4	10
OTB-249		392,1426	0,06-0,15	7->100
OTB-255		408,1378	1,9	10
OTB-250		428,2	0,06	10->100
OTB-254		422,1531	1,8	23
OTB-260-2A		402,1	0,82	>100
OTB-260-2B		418,0	0,49	>100
OTB-260-5A		376,1	0,44	>100

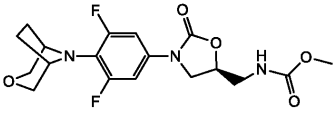
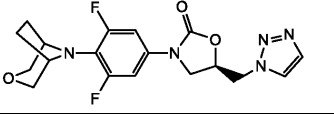
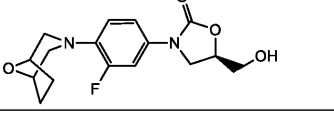
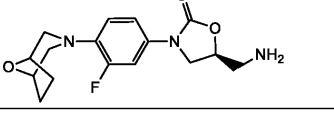
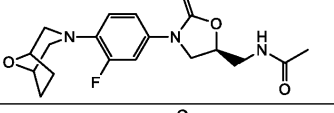
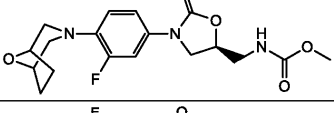
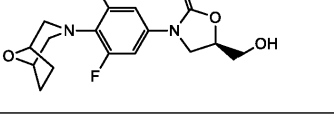
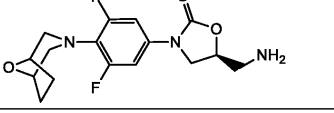
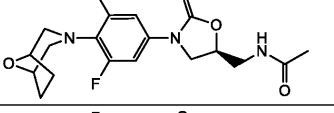
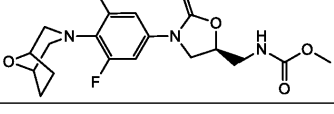
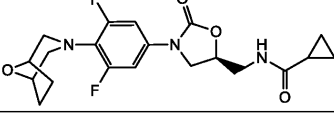
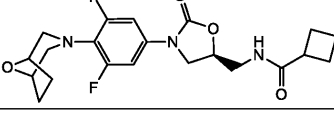
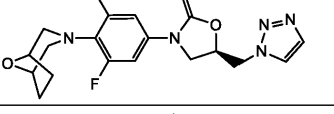
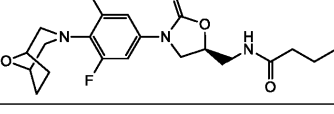
OTB-260-5B		392,1	>32	>100
OTB-260-4A		382,0	0,39	>100
OTB-260-4B		398,0	20	>100
OTB-516		343,0912	0,465	15,33
OTB-515		384,1168	0,03-0,57	14-21
OTB-520		400,1158	0,4	17
OTB-242		400,1125	0,02-0,06	23-71
OTB-253		416,1073	0,7	10
OTB-245		394,1129	0,03-0,5	25-35
OTB-522		410,1	1	38

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
OBD-056			1,9	17
OTB-222		386,1185	7,4	Н/Д
OTB-223		366,1466	0,8-2,6	38->100
OTB-238		376,1652	2-4	20
OTB-239		390,1808	2,1-3,8	19-67

OTB-229		327,1135	1,9-7,4	> 100
OBD-062			0,1-0,25	21->100
OTB-230		368,1418	0,2	13
OTB-231		384,1367	0,24-0,7	37-63
OTB-232		404,1087	1,5-4	> 100
OTB-233		394,1575	0,36-1	8,4-50
OTB-234		378,1365	0,39-4	43->100
OBD-061			0,8	29
OTB-240		408,1716	0,24-0,6	19-67
OBD-051		381,9	0,6	6



OBD-052		398,0	0,95	13
OBD-055		391,8	1,3	15
OBD-112			3,5	>100
OBD-113			0,39	>100
OBD-110			0,45	7
OBD-111			0,49	7
OBD-114			1,7	>100
OBD-115			0,2=0,3	87->100
OBD-048			0,39	5
OBD-049			0,25-1	6->100
OBD-252			0,47	32,3
OBD-253			0,53	65
OBD-054			0,5	6-31
OBD-254			0,73	36

Определения.

В контексте настоящего описания, если не указано иное, термин "алкил" включает насыщенные алифатические углеводородные группы с разветвленной и неразветвленной цепью, содержащие указан-

ное число атомов углерода. В настоящем изобретении используются широко используемые сокращения для алкильных групп, например, метил может быть представлен традиционным сокращением, включая "Me" или  $\text{CH}_3$  или символ, который представляет собой удлиненную связь без определенной концевой группы, например  $\xi$ —, этил представлен сокращением "Et" или  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ , пропил представлен сокращением "Pr" или  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , бутил может быть представлен сокращением "Bu" или  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  и т.д. "C<sub>1-6</sub> алкил" (или "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил") означает алкильные группы с разветвленной или линейной цепью, включая все изомеры, имеющие указанное число атомов углерода. C<sub>1-6</sub> алкил включает все алкильные изомеры гексила и пентила, а также н-, изо-, втор- и м-бутил, н- и изопропил, этил и метил.

Если число атомов не указано, предполагается 1-10 атомов углерода для линейных или разветвленных алкильных групп. C<sub>1-6</sub> алкил может быть незамещенным или замещенным 1-3 атомами фтора или 1-3 атомами хлора.

Термин "циклоалкил" означает C<sub>3-10</sub> карбоциклы, не содержащие гетероатомов. Например, циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, декагидронафтил и тому подобное.

Термин "арил" означает моно- и бициклические ароматические кольца, содержащие 6-12 атомов углерода. Примеры арилов включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, инденил и так далее. Арил также включает моноциклические кольца, конденсированные с арильной группой. Примеры включают тетрагидронафтил, инданил и тому подобное.

Термин "гетероцикл", если не указано иное, означает 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее 1-2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, в котором местом присоединения может быть атом углерода или азота. Примеры гетероцикла включают, но не ограничиваются 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). Гетероцикл также может включать такие фрагменты в заряженной форме, например пиперидиний.

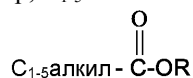
Термин "гетероарил" означает моно- или бициклическое ароматическое кольцо или систему колец, содержащие от 5 до 10 атомов и содержащие 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S. Примеры включают, но не ограничиваются ими, оксадиазолил, тиадиазолил, пирролил, фуранил, триазинил, тиенил, пиримидил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, изоксазолил, триазолил, изотиазолил, пиразолил, имидазолил, пиридил, пиридинил, оксазолил, тиазолил, тетразолил и тому подобное. 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.

Термин "гетероциклический алкил", если не указано иное, включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью, который связан с атомом углерода или азота гетероцикла, описанного выше.

"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, C<sub>1-5</sub> алкил COOR является эквивалентом



Когда переменная (например, R, Rx 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, то есть R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R и т.д., должны быть выбраны в соответ-

ствии 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, камфосульфат, 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 тому подобное. 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 тому подобное. 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, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин, и так далее.

Сольваты и гидраты соединений формулы I также включены в настоящее изобретение.

В настоящем изобретении также предложены способы синтеза соединений формулы I, описанные ниже.

Один представляющий интерес аспект настоящего изобретения относится к соединению в соответствии с формулой I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату для применения в способе лечения микробной инфекции у человека.

Другим представляющим интерес аспектом настоящего изобретения является способ лечения микробной инфекции у человека-пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата указанному пациенту.

В другом аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции соединения формулы I или его соли, гидрата или сольвата, дополнительно содержащие один или более дополнительных противомикробных агентов.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с формулой I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату для применения в качестве агента против туберкулеза (ТБ) у человека.

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, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, совместно с их одним или более фармацевтическими носителями и необязательно одним или более другими терапевтическими ингредиентами. Носитель (-и) должны быть приемлемыми с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава и невредными для их реципиента.

Указанные составы включают составы, подходящие для перорального, парентерального (включая подкожное, внутрисуставное, внутримышечное, внутривенное и внутрисуставное), ректального и местного (включая дермальное, буккальное, подъязычное и внутриглазное) введения. Наиболее подходящие пути 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 или сольвата ("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 тому подобного, 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 указано иное, имеют следующие значения:

- Ac - ацетат или ацетил;
- водн. - водный;
- Ar - арил;
- Bn - бензил;
- BnNH<sub>2</sub> - бензиламин;
- Woc - трет-бутилкарбамоил;
- ушир. - уширение;
- Bu - бутил;
- <sup>t</sup>Bu - трет-бутил;
- n-BuLi - н-бутиллитий;
- CbzCl - бензилхлорформиат;
- КОЕ - колониеобразующие единицы;
- CO<sub>2</sub> - диоксид углерода;
- COX-1 - циклооксигеназа I;
- <sup>c</sup>Pr - циклопропил;
- ДХМ - дихлорметан;
- DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;
- DMAP - 4-диметиламинопиридин;
- DMEM - среда Дульбекко, модифицированная средой игла;
- DMФА - N-диметилформамид;
- DMCO - диметилсульфоксид;
- ELISA - твердофазный иммуноферментный анализ;
- ИЭР - ионизация электрораспылением;

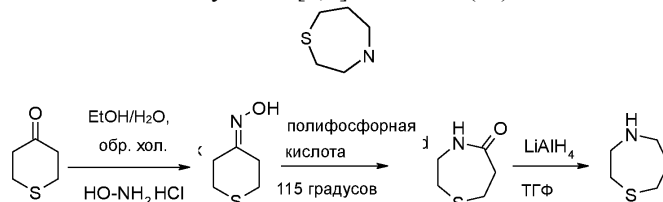
Et - этил;  
 Et<sub>3</sub>N - триэтиламин;  
 Et<sub>2</sub>O - диэтиловый эфир;  
 EtOH - этанол;  
 EtOAc - этилацетат;  
 ЭБС - эмбриональная бычья сыворотка;  
 галоген - галоген (например, фтор или хлор);  
<sup>1</sup>H-ЯМР - протонный ядерный магнитный резонанс;  
<sup>13</sup>C-ЯМР - ядерный магнитный резонанс на ядрах углерода;  
 H9C2 - линия клеток миобластов сердца крыс;  
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;  
 МСВР - масс-спектрометрия высокого разрешения;  
 Гц - Герц;  
 i - изо;  
 IC<sub>50</sub> - 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;  
 иPr - 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 - п-толуолсульфонилхлорид;  
 TMSI - триметилсилилиодид;  
 TPP - трифенилфосфин;  
 TsNH<sub>2</sub> - п-толуолсульфонамид;  
 тозил - п-толуолсульфонил;  
 ТГФ - тетрагидрофуран;  
 ТСХ - тонкослойная хроматография.

### Примеры

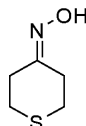
Способы синтеза для получения некоторых соединений согласно настоящему изобретению проиллюстрированы следующими примерами. Исходные материалы являются коммерчески доступными или могут быть получены согласно методикам, известным в данной области техники или проиллюстрированным в настоящем описании. Следующие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

## Пример 1.

## Получение [1,4]тиазепана (1a)

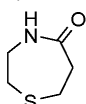


## Стадия 1. Синтез дигидро-2Н-тиопиран-4(3Н)-оноксима (1a-1)



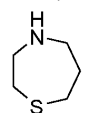
К раствору дигидро-2Н-тиопиран-4(3Н)-она (10 г, 0,086 моль) и гидросиламина гидрохлорида (10,4 г, 0,15 моль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и этанола (40 мл) добавляли ацетат натрия (13,1 г, 0,16 моль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч, органический растворитель удаляли под вакуумом и остаток охлаждали на ледяной бане, получали 8,92 г твердого вещества с выходом 79% путем фильтрования.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,88 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,57 (m, 2H).

## Стадия 2. Синтез 1,4-тиазепан-5-она (1a-2)



Смесь дигидро-2Н-тиопиран-4(3Н)-оноксима (4,01 г, 0,03 моль) в полифосфорной кислоте нагревали при  $115^\circ\text{C}$  в течение 15 мин и охлаждали до комнатной температуры, добавляли ледяную воду, затем полученную смесь 5 раз подвергали экстракции посредством  $\text{EtOAc}$ . Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом, получая 2,4 г продукта в виде коричневого твердого вещества с выходом 60%.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,79 (ушир. s, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,74 (m, 4H).

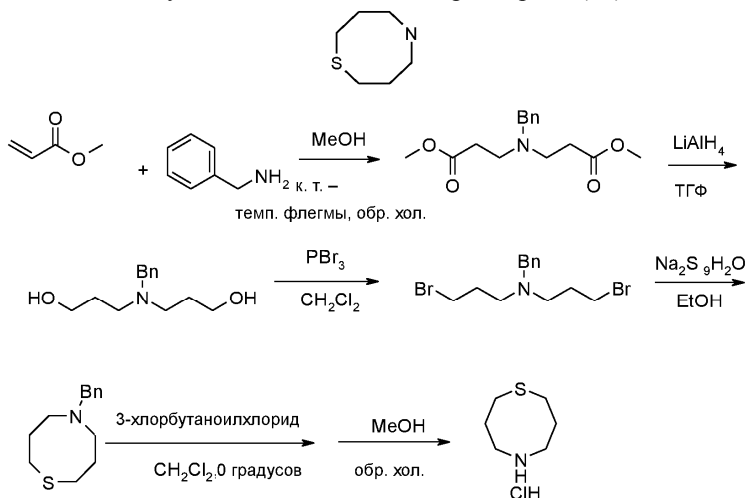
## Стадия 3. Синтез 1,4-тиазепана (1a)



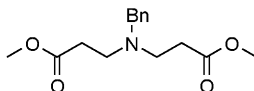
К раствору 1,4-тиазепан-5-она (2,07 г, 15,7 ммоль) в сухом ТГФ добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (0,66 г, 17,3 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ , затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К полученной реакционной смеси последовательно добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (0,7 мл), 15%  $\text{NaOH}$  (0,7 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2,1 мл). Смесь фильтровали, получая 1,77 г продукта с выходом 96%.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,07 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 1,93 (m, 2H).

## Пример 2.

## Получение 1,5-тиазокана гидрохлорида (1b)

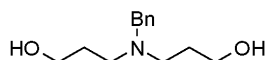


## Стадия 1: Синтез диметил-3,3'-(бензилазандиил)дипропаноата (1b-1)



Раствор бензиламина (10,7 г, 0,1 моль) в MeOH (50 мл) по каплям добавляли к раствору метилакрилата (18,9 г, 0,22 моль) в MeOH (100 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч и упаривали под вакуумом, получая 27,9 г продукта с количественным выходом.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,28 (m, 5H), 3,64 (s, 2H), 3,59 (s, 6H), 2,80 (m, 4H), 2,47 (m, 4H).

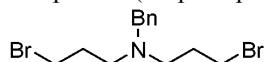
## Стадия 2. Синтез 3,3'-(бензилазандиил)бис(пропан-1-ола) (1b-2)



К раствору диметил-3,3'-(бензилазандиил)дипропаноата (4,47 г, 16,0 ммоль) в сухом ТГФ добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (0,77 г, 20,2 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ , затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. К полученной реакционной смеси последовательно добавляли MeOH (1,5 мл), 15% NaOH (1,0 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1,0 мл). Смесь фильтровали, получая 3,4 г продукта с выходом 91%.

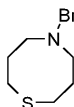
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,31 (m, 5H), 3,68 (t,  $J = 5,6$  Гц, 5,6 Гц, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,63 (t,  $J = 6,4$  Гц, 6,0 Гц, 4H), 1,76 (m, 4H).

## Стадия 3. Синтез N-бензил-3-бром-N-(3-бромпропил)пропан-1-амина (1b-3)



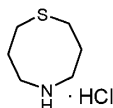
К раствору 3,3'-(бензилазандиил)бис(пропан-1-ола) (447 мг, 2,0 ммоль) в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  по каплям добавляли  $\text{PBr}_3$  при  $0^\circ\text{C}$ , затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученную реакционную смесь разбавляли водой и проводили экстракцию посредством  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический слой промывали нас.  $\text{NaHCO}_3$  и соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Получали 0,43 г продукта в виде желтого масла с выходом 61%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,27 (m, 5H), 3,56 (s, 2H), 3,44 (t,  $J = 6,8$  Гц, 6,4 Гц, 4H), 2,58 (t,  $J = 6,4$  Гц, 6,4 Гц, 4H), 2,02 (m, 4H).

## Стадия 4. Синтез 5-бензил-1,5-тиазокана (1b-4)



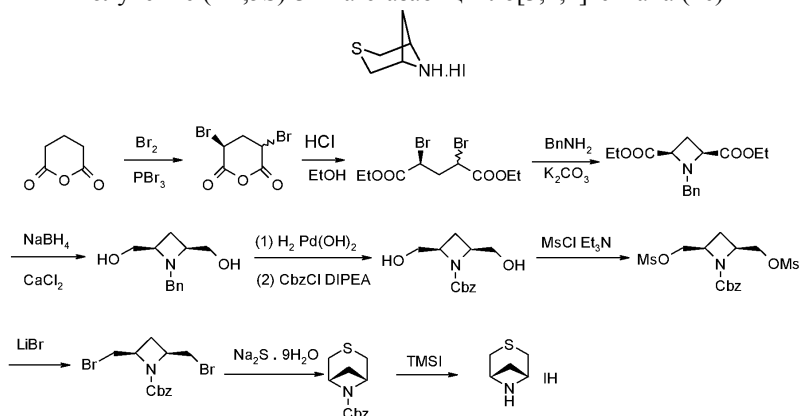
К раствору N-бензил-3-бром-N-(3-бромпропил)пропан-1-амина (1,0 г, 2,9 ммоль) в этаноле добавляли  $\text{Na}_2\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (697 мг, 2,9 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. и удаляли растворитель под вакуумом. К остатку добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{Et}_2\text{O}$ . Водный слой подвергали экстракции посредством  $\text{Et}_2\text{O}$  и объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали без очистки.

## Стадия 5. Синтез 1,5-тиазокана гидрохлорида (1b)

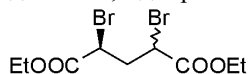


К раствору 5-бензил-1,5-тиазокана (8,6 г, 39 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли (6,15 г, 43 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель выпаривали под вакуумом и остаток нагревали с обратным холодильником в MeOH в течение 3 ч. Смесь концентрировали и промывали  $\text{Et}_2\text{O}$ . Неочищенный продукт использовали без очистки.

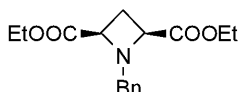
Пример 3.

Получение (1*R*,5*S*)-3-тиа-6-азабицикло[3,1,1]гептана (1с)

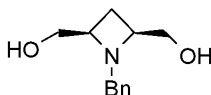
## Стадия 1. Синтез диэтил-2,4-дибромпентандиоата (1с-1)



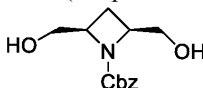
К раствору дигидро-2H-пиран-2,6(3H)-диона (11,4 г, 0,1 моль) и PBr<sub>3</sub> (0,1 мл) по каплям добавляли Br<sub>2</sub> (32 г, 0,2 моль) при 100°C, полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 7 ч и охлаждали до к. т. К полученной реакционной смеси добавляли HCl/EtOH (10 мл) и проводили перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Выпаривали EtOH, после чего к остатку добавляли Et<sub>2</sub>O и промывали нас. NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали, получая 32 г продукта, который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. Синтез (2*R*,4*S*)-диэтил-1-бензилазетидин-2,4-дикарбоксилата (1с-2)

Смесь (2*R*,4*S*)-диэтил-2,4-дибромпентандиоата (54 г, 156 ммоль), бензиламина (17 г, 159 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25,9 г, 187,2 ммоль) в толуоле нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Полученную смесь промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, получая 18,39 г продукта с выходом 41%. МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>: 292,1549; экспериментальное значение: 292,1542.

Стадия 3. Синтез ((2*R*,4*S*)-1-бензилазетидин-2,4-диил)диметанола (1с-3)

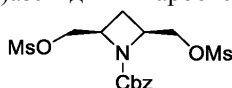
К раствору (2*R*,4*S*)-диэтил-1-бензилазетидин-2,4-дикарбоксилата (0,8 г, 2,75 ммоль) в EtOH/MeOH (9:1; 10 мл) добавляли CaCl<sub>2</sub> (0,92 г, 8,25 ммоль) при к. т. Далее к полученной перемешиваемой смеси порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (0,63 г, 16,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Затем добавляли H<sub>2</sub>O (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Далее смесь концентрировали под вакуумом и распределяли между H<sub>2</sub>O (10 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Водный слой подвергали экстракции посредством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×10 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом, получая 0,25 г продукта в виде желтого масла. Данный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup>: 208,1477.

Стадия 4. Синтез (2*R*,4*S*)-бензил-2,4-бис(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (1с-4)

К раствору ((2*R*,4*S*)-1-бензилазетидин-2,4-диил)диметанола (0,52 г, 2,9 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd(OH)<sub>2</sub> (0,13 г) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч под H<sub>2</sub> при к. т. Суспензию фильтровали через небольшой слой целита и элюировали дополнительным количеством MeOH. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл). К полученному раствору добавляли DIPEA (0,37 г, 2,9 ммоль) и затем CbzCl (0,44 г, 2,56 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали в течение 2 ч при к. т. и затем гасили H<sub>2</sub>O (50 мл). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), получая 0,33 г продукта в виде желтого масла с выходом 45%.



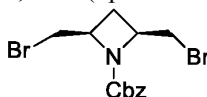
Стадия 5. Синтез (R,4S)-бензил-2,4-бис(((метилсульфонил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата (1c-5)



К раствору (2R,4S)-бензил-2,4-бис(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (51 мг, 0,2 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (61 мг, 0,6 ммоль) и затем  $\text{MsCl}$  (70 мг, 0,6 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали в течение 5 ч при к.т., и реакционную смесь промывали 1 н.  $\text{HCl}$  и соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), получая 65 мг продукта в виде желтого масла с выходом 80%.

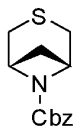
МСВР (ИЭР):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  расчетное значение для  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_8\text{S}_2$ : 408,0787; экспериментальное значение: 408,0780.

Стадия 6. Синтез (2R,4S)-бензил-2,4-бис(бромметил)азетидин-1-карбоксилата (1c-6)



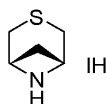
Смесь (2R,4S)-бензил-2,4-бис(((метилсульфонил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата (65 мг, 0,16 ммоль) и  $\text{LiBr}$  (139 мг, 1,6 ммоль) в ацетоне (15 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Реакционную смесь упаривали, остаток добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 мл). Водный слой подвергали экстракции посредством  $\text{Et}_2\text{O}$  (2×20 мл) и объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом, получая 51 мг продукта в виде желтого масла с выходом 85%. МСВР (ИЭР):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  расчетное значение для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{NO}_2$ : 375,9548; экспериментальное значение: 375,9558.

Стадия 7. Синтез (1R,5S)-бензил-3-тиа-6-азабицикло[3,1,1]гептан-6-карбоксилата(1c-7)



К раствору (2R,4S)-бензил-2,4-бис(бромметил)азетидин-1-карбоксилата (0,77 г, 2,05 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли  $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (0,59 г, 2,46 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. К раствору добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и  $\text{EtOAc}$  (25 мл). Водный слой подвергали экстракции посредством  $\text{EtOAc}$  (2×20 мл) и объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (20-30%  $\text{EtOAc}$  в ПЭ), получая 0,15 г продукта в виде бесцветного масла с выходом 28,7%. МСВР (ИЭР):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  расчетное значение для  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ : 250,0902; экспериментальное значение: 250,0900.

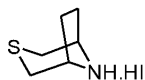
Стадия 8. Синтез (1R,5S)-3-тиа-6-азабицикло[3,1,1]гептана иодата (1c)

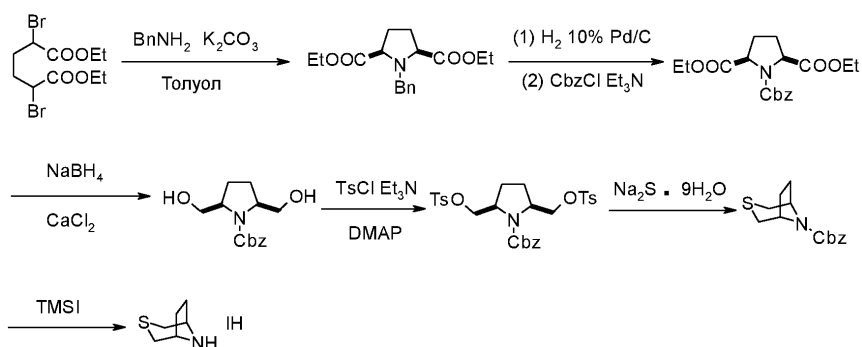


К раствору (1R,5S)-бензил-3-тиа-6-азабицикло[3,1,1]гептан-6-карбоксилата (0,19 г, 0,8 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) добавляли  $\text{TMSI}$  (0,39 г, 1,9 ммоль) в атмосфере аргона при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и к полученной реакционной смеси по каплям добавляли  $\text{MeOH}$  (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали еще 0,5 ч и затем упаривали для удаления растворителя. Остаток промывали ПЭ/ $\text{EtOAc}$  (2:1), получая 0,24 г неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества и использовали без очистки.

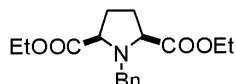
Пример 4.

Получение (1R,5S)-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октана иодата (1d)





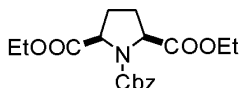
Стадия 1. Синтез цис-диэтил-1-бензилпирролидин-2,5-дикарбоксилата (1d-1)



К перемешиваемому раствору диэтил-2,5-дибромгександиоата (10,8 г, 30 ммоль) и бензиламина (3,2 г, 30 ммоль) в толуоле (45 мл) и H<sub>2</sub>O (9 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 г, 36 ммоль) при к. т. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 20 ч в атмосфере аргона и затем вливали в H<sub>2</sub>O (30 мл). Водный слой подвергали экстракции посредством EtOAc (2×20 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10-20% EtOAc в ПЭ), получая 6,1 г продукта в виде желтого масла с выходом 67%.

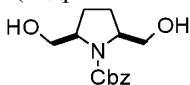
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,35-7,22 (m, 5H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,46 (ушир. s, 2H), 2,08-2,04 (m, 4H), 1,19 (t, J = 7,1 Гц, 6H). МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>: 306,1705; экспериментальное значение: 306,1695.

Стадия 2. Синтез цис-1-бензил-2,5-диэтилпирролидин-1,2,5-трикарбоксилата (1d-2)



К раствору цис-диэтил-1-бензилпирролидин-2,5-дикарбоксилата (5,4 г, 17,7 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли 10% Pd/C (0,54 г) и полученную смесь встряхивали в шейкере Парра в течение 4 ч при давлении примерно 345 кПа (50 psi), создаваемом H<sub>2</sub>, и к. т. Полученную суспензию фильтровали через небольшой слой целита и элюировали дополнительным количеством MeOH. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) и охлаждали до 0°C. К полученному раствору добавляли Et<sub>3</sub>N (2,2 г, 21,6 ммоль) и затем CbzCl (3,7 г, 21,6 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали в течение ночи при к. т. и затем гасили H<sub>2</sub>O (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5-20% EtOAc в ПЭ), получая 5,22 г продукта в виде желтого масла с выходом 84%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,33-7,29 (m, 5H), 5,19-5,10 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,22 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,09 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 2,25-2,14 (m, 4H), 1,28 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 1,17 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>6</sub>: 350,1604; экспериментальное значение: 350,1649.

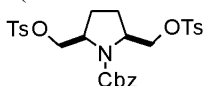
Стадия 3. Синтез цис-бензил-2,5-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1d-3)



К раствору цис-1-бензил-2,5-диэтилпирролидин-1,2,5-трикарбоксилата (5,75 г, 16,4 ммоль) в EtOH/MeOH (10:1; 300 мл) добавляли CaCl<sub>2</sub> (5,5 г, 49,2 ммоль) при к. т. К полученной перемешиваемой смеси затем добавляли NaBH<sub>4</sub> (3,75 г, 98,4 ммоль) порциями. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Далее добавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Далее смесь концентрировали под вакуумом и распределяли между H<sub>2</sub>O (100 мл) и EtOAc (100 мл). Водный слой подвергали экстракции посредством EtOAc (2×50 мл), и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом, получая 4,57 г продукта в виде бесцветного масла. Данный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,39-7,33 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,09-3,82 (m, 4H), 3,56 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 2,91 (ушир. s, 2H), 2,04-1,97 (m, 4H). МСВР (ИЭР): m/z [M+Na]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>4</sub>: 288,1206; экспериментальное значение: 288,1196.

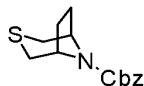
Стадия 4. Синтез цис-бензил-2,5-бис(тозилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1d-4)



Раствор соединения цис-бензил-2,5-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (4,35 г, 16,4

ммоль), Et<sub>3</sub>N (3,65 г, 36,1 ммоль), и DMAP (4,01 г, 32,8 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) охлаждали до 0°C. К этой смеси добавляли *p*-толуолсульфонилхлорид (6,88 г, 36,1 ммоль) одной порцией и полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Смесь затем промывали водой и соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (30-40% EtOAc в ПЭ), получая 8,97 г продукта в виде полутвердого вещества с выходом 95%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73 (ушир. s, 4H), 7,36-7,29 (m, 9H), 5,03-4,96 (m, 2H), 4,15-3,89 (m, 6H), 2,44 (s, 6H), 1,87-1,83 (m, 4H). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (rotamers): 165,30, 154,49, 144,90, 135,88, 132,61, 129,90, 128,55, 128,19, 127,89, 69,16, 68,87, 67,28, 57,30, 56,56, 26,61, 25,44, 21,63. МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>: 574,1564; экспериментальное значение: 574,1547.

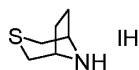
Стадия 5. Синтез (1R,5S)-бензил-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (1d-5)



К раствору *cis*-бензил-2,5-бис(тозилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (4,1 г, 7,1 ммоль) в этаноле (25 мл) и H<sub>2</sub>O (25 мл) добавляли Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O (5,12 г, 21,3 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь затем охлаждали до к. т. и растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и EtOAc (25 мл). Водный слой подвергали экстракции посредством EtOAc (2×20 мл) и объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (20-30% EtOAc в ПЭ), получая 1,38 г продукта в виде бесцветного масла с выходом 73%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,37-7,30 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,52-4,47 (m, 2H), 3,22 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,11 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 2,12 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 2,06 (d, J = 1,2 Гц, 4H). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 152,95, 136,59, 128,40, 127,93, 127,80, 66,73, 53,94, 32,72, 32,08, 28,82, 27,99. МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>S: 264,1058; экспериментальное значение: 264,1113.

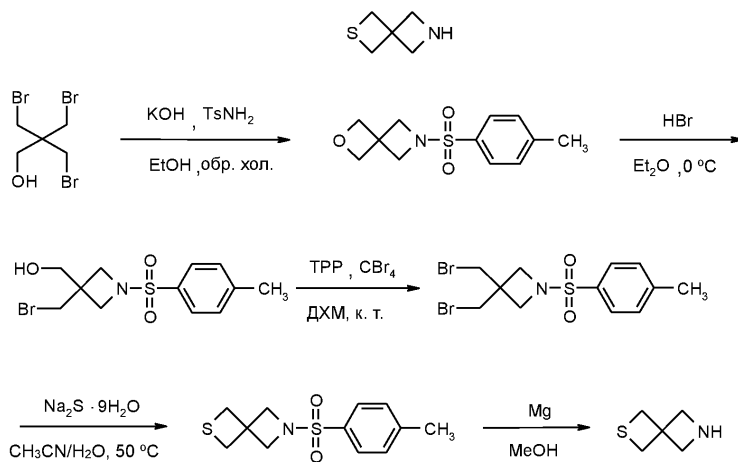
Стадия 6. Синтез (1R,5S)-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октана иодата (1d)



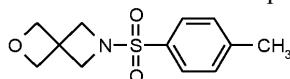
К раствору (1R,5S)-бензил-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (0,24 г, 0,91 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) добавляли TMSI (0,44 г, 2,18 ммоль) в атмосфере аргона при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, и к полученной реакционной смеси по каплям добавляли MeOH (0,26 мл). Полученный в результате раствор перемешивали еще 0,5 ч и затем упаривали для удаления растворителя. Остаток промывали ПЭ/EtOAc (1:2), получая 0,21 г продукта в виде твердого вещества желтого цвета с выходом 91%. Тпл.: 208-210°C. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,92 (ушир. s, 1H), 8,72 (ушир. s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,78 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 2,41-2,35 (m, 4H), 2,24-2,22 (d, J = 7,6 Гц, 2H). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55,67, 31,42, 27,23. МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NS: 130,0685; экспериментальное значение: 130,0686.

Пример 5.

Получение 2-тиа-6-аза-спиро[3,3]гептана (1e)



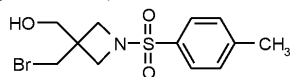
Стадия 1. Синтез 6-тозил-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептана (1e-1)



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 *p*-тозиламид (17,9 г, 104 ммоль) при комнатной температуре и полученную

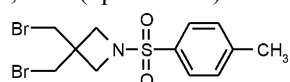
реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 20 ч. Растворитель удаляли путем выпаривания, добавляли 100 мл 8% раствора NaOH и полученную суспензию перемешивали еще 2 ч. Смесь фильтровали и полученный белый осадок на фильтре промывали водой до тех пор, пока промывная вода не становилась нейтральной. Осадок на фильтре сушили, получая указанный в заголовке продукт. Выход: 6,1 г (40,2 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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-ТОF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>S: 254,0825; экспериментальное значение: 254,0851.

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



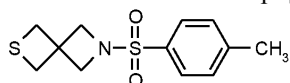
К суспензии 6-(п-толуолсульфонил)-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептана (1e-1) (9,79 г, 38,7 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (200 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор бромистоводородной кислоты (приблизительно 33% в AcOH). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, доводили его pH до значения до pH=8 с помощью 1 моль/л NaOH. Фазы разделяли и водную фазу подвергали экстракции посредством Et<sub>2</sub>O (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества. Выход: 10,0 г (77,4%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и добавляли СВг<sub>4</sub> (16,4 г, 49,4 ммоль). Полученный раствор охлаждали до 0°C и добавляли PPh<sub>3</sub> (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%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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<sub>3</sub>CN (90 мл) и H<sub>2</sub>O (9 мл) добавляли Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O (10,7 г, 44,7 ммоль) и полученную реакцию смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч, затем ее концентрировали до сухого состояния. Добавляли раствор (100 мл) EtOAc (100 мл) и NaHCO<sub>3</sub> и разделяли фазы. Водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc (2×100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение. Выход: 5,46 г (90,1%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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-ТОF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 270,0622; экспериментальное значение: 270,0621.

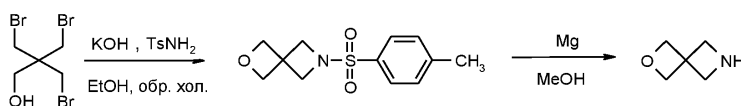
Стадия 5. Синтез 2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептана (1e)



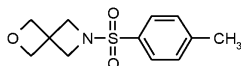
6-тозил-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан (1e-4) (2,0 г, 7,9 ммоль) растворяли в MeOH (40 мл). К полученному раствору добавляли порошок магния (1,0 г), и реакцию смесь обрабатывали ультразвуком при комнатной температуре в течение примерно 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, неочищенный продукт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

Пример 6.

Получение 2-окса-6-аза-спиро[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.

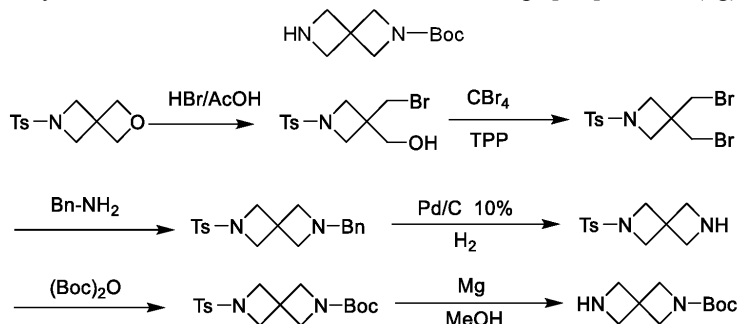
Стадия 2. Синтез 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептана (1f)



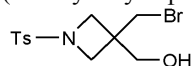
6-тозил-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан (6,3 г, 25,0 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл). К полученному раствору добавляли порошок магния (6,0 г) и реакционную смесь обрабатывали ультразвуком при комнатной температуре в течение примерно 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, полученный неочищенный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

Пример 7.

Получение N-Вос-защищенного 2,6-диаза-спиро[3,3]гептана (1g)

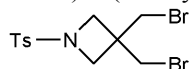


Стадия 1. Синтез (3-(бромметил)-1-(п-толуолсульфонил)азетидин-3-ил)-метанола (1g-1)



К суспензии 6-(п-толуолсульфонил)-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептана (6,25 г, 24,7 ммоль) (полученного согласно примеру 5, стадия 1) в Et<sub>2</sub>O (100 мл) при 0°C по каплям в течение 15 мин добавляли раствор бромистоводородной кислоты (приблизительно 33% в AcOH; 4,1 мл, 24,7 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (5 мл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 мин. Полученный бесцветный раствор вливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (100 мл). Отделяли органическую фазу, а водную фазу подвергали экстракции посредством Et<sub>2</sub>O (100 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение 7,74 г в виде бесцветного твердого вещества. Полученный неочищенный продукт был достаточно чистым для дальнейших преобразований.

Стадия 2. Синтез 3,3-бис(бромметил)-1-(п-толуолсульфонил)азетидина (1g-2)



Указанный выше неочищенный продукт 1g-1 (7,74 г, 23,1 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) и добавляли CBr<sub>4</sub> (13,7 г, 41,2 ммоль) одной порцией. Полученный раствор охлаждали до 0°C и добавляли PPh<sub>3</sub> (26,26 г, 41,2 ммоль) одной порцией. Полученная реакционная смесь превращалась в темно-оранжевый раствор, который перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 8 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая темно-оранжевое масло, которое очищали с помощью хроматографии (гексан : EtOAc 4:1), получая указанное в заголовке соединение, 7,61 г. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,40 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,53 (s, 4H), 2,48 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез 2-бензил-6-(п-толуолсульфонил)-2,6-диаза-спиро[3,3]гептана (1g-3)



Дибромид 1g-2 (7,61 г, 19,1 ммоль) растворяли в CH<sub>3</sub>CN (100 мл). К указанной смеси добавляли бензиламин (4,1 г, 38,3 ммоль) и DIPEA (12,4 г, 95,5 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 дней. Далее полученный желтоватый раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до примерно 1/6 от первоначального объема. Остаток распределяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) и 1 моль/л NaOH (100 мл). Отделяли органическую фазу и водный слой подвергали экстракции посредством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии (градиент гексан : EtOAc : Et<sub>3</sub>N от 1:1:1% до 1:2:1%), получая указанное в заголовке соединение 4,0 г. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,32-7,11 (m, 5H), 3,82 (s, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,44 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез трет-бутил-6-(п-толуолсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (1g-5)



Бензилазетидин 1g-3 (2,70 г, 7,88 ммоль) растворяли в MeOH (40 мл), и к вышеуказанной смеси добавляли Pd/C (10% на угле; 0,54 г). Создавали атмосферу водорода (примерно 345 кПа (50 psi)) и полученную смесь нагревали до 45°C и перемешивали при данной температуре в течение 48 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Осадок на фильтре тщательно промывали MeOH (2×20 мл). К указанному выше раствору промежуточного соединения Ts-защищенного азетидина (1g-4) в MeOH (приблизительно 80 мл) добавляли Boc<sub>2</sub>O (1,77 г, 7,88 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии (градиент гексан : EtOAc от 1:1 до 1:2), получая чистое указанное в заголовке соединение. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,84 (s, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

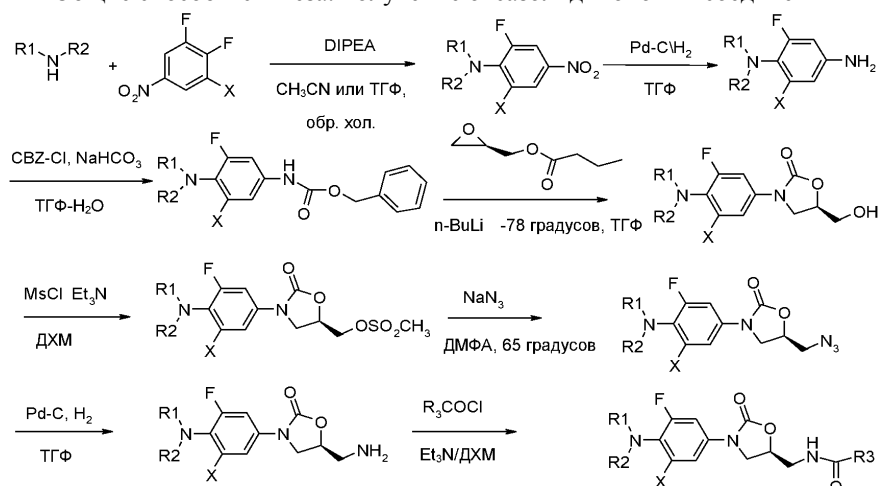
Стадия 5. Синтез трет-бутил-2,6-diazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (1g)



Указанный выше продукт 1g-5 (3,50 г, 10,0 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл). Добавляли порошок Mg (1,92 г, 80,0 ммоль) и полученную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая твердое вещество темно-серого цвета, которое может быть использовано для последующей реакции без очистки.

Пример 8.

Общие способы синтеза: получение оксазолидиноновых соединений

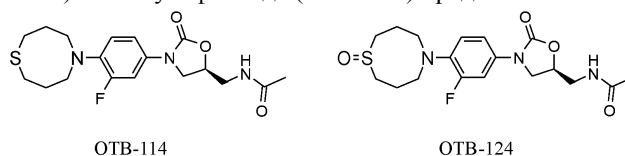


где,

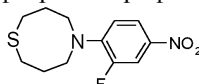


представляет собой кольцо А, ранее определенное в формуле I; X = H или F.

Общие методики получения (S)-N-((3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)-фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамида (ОТВ-114) и его сульфоксида (ОТВ-124) представлены ниже.



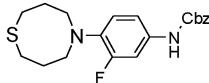
Стадия А. 5-(2-фтор-4-нитрофенил)-1,5-тиазокан



Раствор 3,4-дифторнитробензола (4,92 г, 31 ммоль) и N-диизопропилэтиламина (8,81 г, 68 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (30 мл) обрабатывали 1,5-тиазокана гидрхлоридом (5,2 г, 31 моль) при температуре окружающей среды и полученную реакционную смесь нагревали до температуры флегмы с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавляли H<sub>2</sub>O и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, водный слой подвергали экстракции посредством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл\*3). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=10:1), получая 3,36 г (40%) ука-

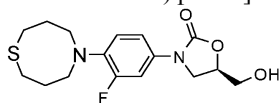
занного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,92 (m, 2H), 6,80 (t,  $J = 9,2$  Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,67 (t,  $J = 6,0$  Гц, 5,6 Гц, 4H), 2,72 (t,  $J = 5,6$  Гц, 6,0 Гц, 4H), 2,08 (m, 4H).

Стадия В. бензил-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)карбамат



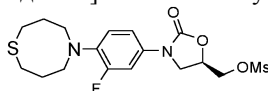
К раствору 5-(2-фтор-4-нитрофенил)-1,5-тиазокана (3,0 г, 12,5 ммоль) в  $\text{MeOH}/\text{TГФ}$  добавляли 10%  $\text{Pd}/\text{C}$  (0,3 г) и полученную смесь встряхивали 4 ч под  $\text{H}_2$  при к. т. Суспензию фильтровали через небольшой слой целита и элюировали дополнительным количеством  $\text{MeOH}$ . Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в  $\text{TГФ}/\text{H}_2\text{O}$  (50 мл). К полученному раствору добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (2,12 г, 25,2 ммоль) и затем  $\text{CbzCl}$  (2,58 г, 15,1 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали в течение ночи при к. т. и концентрировали. К остатку добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и проводили экстракцию посредством  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{ПЭ}/\text{EtOAc}=5:1$ ), получая 4,6 г продукта в виде бесцветного твердого вещества с выходом 98%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,30 (m, 5H), 6,96 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 1,93 (m, 4H).

Стадия С. (R)-[3-[3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил] метанол



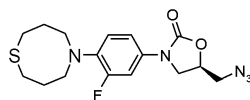
Раствор бензил-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)карбамата (2,44 г, 6,5 ммоль) в сухом  $\text{TГФ}$  (20 мл) охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  (баня с сухим льдом/ацетоном) в атмосфере  $\text{N}_2$ . К полученной реакционной смеси добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М раствор в гексане, 2,9 мл, 7,2 ммоль) течение 10 мин. Полученный раствор светло-желтого цвета перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 50 мин и затем обрабатывали (R)-(-)-глицидилбутиратом (0,95 мл, 6,9 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин при  $-78^\circ\text{C}$  и затем охлаждающую баню удаляли. Реакционной смеси позволяли нагреться до температуры окружающей среды в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл). Реакционную смесь подвергали экстракции посредством  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{ПЭ}/\text{EtOAc}=1:2$ ), получая 1,33 г продукта в виде бесцветного твердого вещества с выходом 59%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,37 (dd,  $J = 14,8$  Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (dd,  $J = 8,8$  Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,95 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 1,97 (m, 4H).

Стадия D. (R)-[3-[3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил] метилметансульфонат



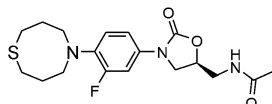
Раствор (R)-[3-[3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил] метанола (1,0 г, 2,94 ммоль) в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  охлаждали на ледяной бане и обрабатывали  $\text{Et}_3\text{N}$  (446 мг, 4,41 ммоль) и метансульфонилхлоридом (404 мг, 3,53 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и промывали  $\text{H}_2\text{O}$ , насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  и солевым раствором. Органический слой затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный продукт использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия E. (R)-[3-[3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]-метилазид



Раствор (R)-[3-[3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]-метилметансульфоната (859 мг, 2,1 ммоль) в сухом ДМФА обрабатывали твердым  $\text{NaN}_3$  (683 мг, 10,5 ммоль) при к. т. Далее полученную смесь нагревали до  $65^\circ\text{C}$  в течение 8 ч, охлаждали до к. т; после этого реакционную смесь гасили  $\text{H}_2\text{O}$  и подвергали экстракции посредством  $\text{EtOAc}$ . Объединенный органический слой промывали  $\text{H}_2\text{O}$  и солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный продукт использовали на следующей стадии без очистки.

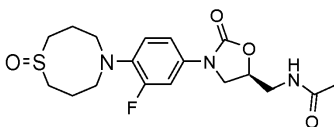
Стадия F. (S)-N-(3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид



К раствору (R)-[3-[3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилазида (216 мг,

0,59 ммоль) в MeOH/ТГФ добавляли 10% Pd/C (22 мг) и полученную смесь встряхивали в течение 4 ч в атмосфере H<sub>2</sub> при к. т. Полученную суспензию фильтровали через небольшой слой целита и элюировали дополнительным количеством MeOH. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и обрабатывали Et<sub>3</sub>N (121 мг, 1,2 ммоль) и AcCl (56 мг, 1,2 ммоль). Реакционную смесь гасили H<sub>2</sub>O и проводили экстракцию посредством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH= 100:1), получая 0,1 г продукта в виде бесцветного твердого вещества с выходом 44%. Тпл. 78-80°C.  $[\alpha]_D^{20}$  -15,4 (с 0,25, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,34 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,23 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,00 (t, J = 8,8 Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,36 (t, J = 6,4 Гц, 6,0 Гц, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,97 (m, 4H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171,4, 155,2 (d, J = 243,5 Гц), 154,4, 134,5, 130,2, 119,9, 114,3, 108,3 (d, J = 26,8 Гц), 71,9, 48,1, 47,8, 42,0, 31,9, 29,7, 23,1. МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>FS: 382,1595; экспериментальное значение: 382,1620.

Стадия G. (S)-N-[[3-(3-фтор-4-(1-оксидо-1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил]метил]ацетамид



Раствор метапериодата натрия (30 мг, 0,14 ммоль) в H<sub>2</sub>O (2 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли (S)-N-((3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид (50 мг, 0,13 ммоль) и затем MeOH (3 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и концентрировали. К полученному остатку добавляли H<sub>2</sub>O и затем проводили экстракцию посредством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=100:1), получая 39 мг продукта в виде бесцветного твердого вещества с выходом 75%. Тпл. 69-70°C. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,46 (dd, J = 2,8 Гц, 14,8 Гц, 1H), 7,14 (t, J = 9,2 Гц, 8,8 Гц, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,03 (t, J = 9,2 Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,74 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 2,17 (m, 4H), 2,03 (s, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171,0, 154,2, 134,0, 128,5, 127,3, 122,6, 113,9, 108,1 (d, J = 26,9 Гц), 71,9, 53,1, 51,7, 47,7, 42,0, 29,7, 25,0, 23,2. МС-ВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>FS: 398,1544; экспериментальное значение: 398,1540.

Пример 9.

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 мкг/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<sup>6</sup> КОЕ/мл для H<sub>37</sub>Rv. 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 ≥90%. Результаты определения МИК представлены в табл. 1 выше.

Пример 10.

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% CO<sub>2</sub> 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, Abscam). Результаты анализа в отношении СМБ представлены в табл. 1 выше.

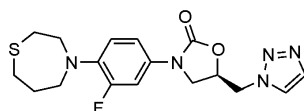
Пример 11.

Конкретные соединения, синтезированные в соответствии с общими способами.

ОТВ-107.



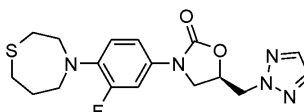
## (R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-3-[3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил]-оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,94 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 15,2 Гц, 1,2 Гц, 1H), 6,89 (dd, J = 8,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 6,82 (t, J = 9,6 Гц, 8,8 Гц, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,10 (t, J = 9,2 Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,68 (t, J = 6,4 Гц, 6,0 Гц, 2H), 2,06 (m, 2H). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 153,4, 151,0, 134,3, 124,9, 116,8, 115,1, 108,7 (d, J = 27,3 Гц), 70,2, 56,1, 51,9, 51,3, 47,4, 34,0, 31,5, 30,3. МС-ВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>FS: 378,1395; экспериментальное значение: 378,1396.

ОТВ-106.

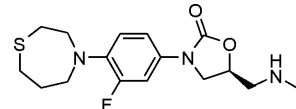
## (R)-5-[(2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил]-3-[3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил]-оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (s, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 8,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 6,84 (t, J = 9,2 Гц, 9,2 Гц, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,85 (dd, J = 14 Гц, 4,8 Гц, 1H), 4,74 (dd, J = 14 Гц, 6,8 Гц, 1H), 4,05 (t, J = 9,2 Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,67 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,69 (t, J = 6,4 Гц, 6,0 Гц, 2H), 2,06 (m, 2H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 153,7, 152,4 (d, J = 241,8 Гц), 135,0, 134,7, 129,1, 116,9 (d, J = 5,1 Гц), 114,7 (d, J = 2,9 Гц), 108,4 (d, J = 27,4 Гц), 69,9, 56,2, 56,1, 51,4, 48,2, 34,1, 31,6, 30,4. МС-ВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>FS: 378,1395; экспериментальное значение: 378,1403.

ОТВ-109.

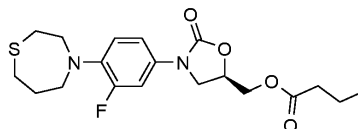
## (S)-3-[3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил]-5-[(метиламино)метил]оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,30 (dd, J = 15,6 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,82 (t, J = 9,6 Гц, 9,6 Гц, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,02 (t, J = 8,8 Гц, 8,4 Гц, 1H), 3,79 (t, J = 8,0 Гц, 7,2 Гц, 1H), 3,67 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,05 (m, 2H). МС-ВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>FS: 340,1490; экспериментальное значение: 340,1484.

ОТВ-108.

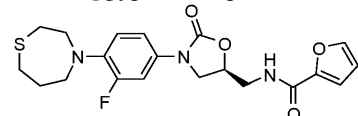
## (R)-[3-[3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метилбутират



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,34 (dd, J = 15,6 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 16,0 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,31 (dd, J = 12,0 Гц, 4,8 Гц, 1H), 4,06 (t, J = 9,2 Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,4 Гц, 6,0 Гц, 2H), 2,34 (t, J = 7,6 Гц, 7,2 Гц, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,6 Гц, 7,2 Гц, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173,3, 154,4, 152,7 (d, J = 241,6 Гц), 134,9 (d, J = 8,3 Гц), 129,5 (d, J = 10,1 Гц), 117,2 (d, J = 5,4 Гц), 114,7 (d, J = 2,9 Гц), 108,5 (d, J = 27,5 Гц), 70,2, 64,1, 56,3, 51,7, 47,5, 36,0, 34,4, 31,9, 30,7, 18,4, 13,7. МС-ВР (ИЭР-TOF): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>FS: 397,1592; экспериментальное значение: 397,1613.

ОТВ-111.

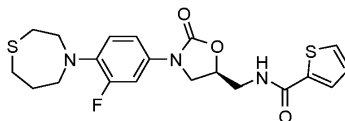
## (S)-N-[(3-[3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил]-2-оксооксазолидин-5-ил)метил]фуран-2-карбоксамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,47 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 16,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,01 (dd, J = 8,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,04 (t, J = 9,2 Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 2,69 (t, J = 6,4 Гц, 6,0 Гц, 2H), 2,07 (m, 2H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 159,0, 154,4, 152,6 (d, J = 241,9 Гц), 147,1, 144,5, 134,5, 129,3, 117,2, 115,1, 114,7, 112,3, 108,5 (d, J = 27,4 Гц), 71,9, 56,3, 51,7, 47,9, 41,6, 34,1, 31,7, 30,5. МС-ВР (ИЭР-TOF): m/z

$[M+H]^+$  расчетное значение для  $C_{20}H_{23}O_4N_3FS$ : 420,1388; экспериментальное значение: 420,1400.  
 ОТВ-112.

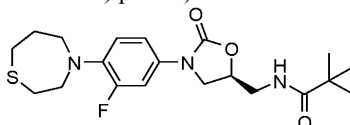
(S)-N-[[3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил]метил]тиофен-2-карбоксамид



$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,34 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,23 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,00 (t,  $J = 8,8$  Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,36 (t,  $J = 6,4$  Гц, 6,0 Гц, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,97 (m, 4H).  $^{13}C$ -ЯМР (125 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 171,4, 155,2 (d,  $J = 243,5$  Гц), 154,4, 134,5, 130,2, 119,9, 114,3, 108,3 (d,  $J = 26,8$  Гц), 71,9, 48,1, 47,8, 42,0, 31,9, 29,7, 23,1. МС-ВР (ИЭР-ТОФ):  $m/z$   $[M+H]^+$  расчетное значение для  $C_{18}H_{25}O_3N_3FS$ : 382,1595; экспериментальное значение: 382,1620.

ОТВ-115.

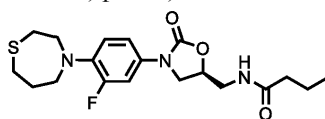
(S)-N-[[3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил]метил]-пиваламид



$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,34 (dd,  $J = 15,6$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,01 (dd,  $J = 8,8$  Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,99 (t,  $J = 9,2$  Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,67 (m, 6H), 2,89 (t,  $J = 5,6$  Гц, 5,2 Гц, 2H), 2,70 (t,  $J = 6,4$  Гц, 6,4 Гц, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,17 (s, 9H).  $^{13}C$ -ЯМР (125 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 179,7, 154,6, 152,7 (d,  $J = 241,6$  Гц), 134,8, 129,5, 117,2 (d,  $J = 5,4$  Гц), 114,7 (d,  $J = 2,9$  Гц), 108,5 (d,  $J = 27,6$  Гц), 72,1, 56,3, 51,7, 48,0, 42,4, 39,0, 34,4, 31,9, 30,7, 27,7. МС-ВР (ИЭР-ТОФ):  $m/z$   $[M+H]^+$  расчетное значение для  $C_{20}H_{29}O_3N_3FS$ : 410,1908; экспериментальное значение: 410,1942.

ОВД-005.

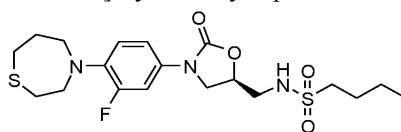
(S)-N-((3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)-бутирамид



$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,42-7,23 (m, 2H), 7,01 (dd,  $J = 8,9$ , 2,3 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,75 (ddd,  $J = 9,0$ , 7,9, 4,6 Гц, 1H), 4,00 (t,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3,79-3,05 (m, 7H), 2,91 (dd,  $J = 16,2$ , 10,1 Гц, 2H), 2,70 (t,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 2,28-2,13 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,82-1,25 (m, 3H), 0,92 (t,  $J = 7,4$  Гц, 3H), 0,01 (s, 1H). ЖХ-МС (ИЭР):  $m/z = 395,9$   $[M+H]^+$ .

ОТВ-116.

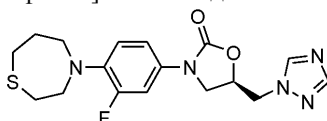
(R)-N-[[3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил]метил]-бутан-1-сульфонамид



$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,33 (d,  $J = 15,6$  Гц, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,92 (t,  $J = 6,8$  Гц, 6,4 Гц, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,02 (t,  $J = 9,2$  Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,69 (m, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,95 (t,  $J = 7,2$  Гц, 7,2 Гц, 3H).  $^{13}C$ -ЯМР (125 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 154,2, 152,5 (d,  $J = 241,8$  Гц), 134,8 (d,  $J = 8,3$  Гц), 129,2 (d,  $J = 10,5$  Гц), 117,2, 115,0, 108,6 (d,  $J = 27,5$  Гц), 71,5, 56,3, 53,2, 51,6, 47,5, 45,5, 34,1, 31,7, 30,5, 25,6, 21,5, 13,5. МС-ВР (ИЭР-ТОФ):  $m/z$   $[M+H]^+$  расчетное значение для  $C_{19}H_{29}O_4N_3FS_2$ : 446,1578; экспериментальное значение: 446,1623.

ОТВ-119.

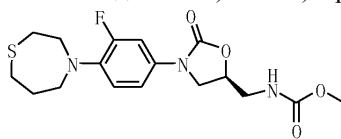
(R)-5-[(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил]-3-[3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил]-оксазолидин-2-он



$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,54 (d,  $J = 4,8$  Гц, 2H), 4,10 (t,  $J = 9,2$  Гц, 9,2 Гц, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,08 (m, 2H). МС-ВР (ИЭР-ТОФ):  $m/z$   $[M+H]^+$  расчетное значение для  $C_{17}H_{21}O_2N_5FS$ : 378,1395; экспериментальное значение: 378,1421.

ОТВ-412.

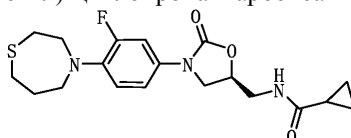
Метил-(S)-((3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-  
-2-оксооксазолидин-5-ил)-метил)карбамат



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,29-7,33 (m, 1H), 7,03-7,05 (m, 1H), 6,82 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,99 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,66-3,67 (m, 4H), 3,61 (m, 1H), 3,50-3,55 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,04-2,07 (m, 2H). <sup>13</sup>C-ЯМР (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 157,5, 154,3, 153,3, 151,7, 134,8, 134,7, 129,3, 129,2, 117,0, 117,0, 114,7, 114,7, 108,5, 108,4, 71,7, 56,2, 56,2, 51,5, 47,7, 43,7, 34,3, 31,8, 30,6. МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>C<sub>4</sub>N<sub>3</sub>FS: 384,1388; экспериментальное значение: 384,1371.

ОТВ-413.

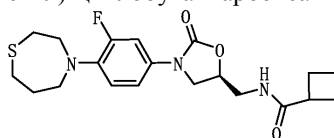
(S)-N-((3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)  
метил)-циклопропанкарбоксамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,29-7,33 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,81 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,98 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,73-3,74 (m, 1H), 3,67-3,71 (m, 4H), 3,62-3,66 (m, 1H), 2,87 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 2,68 (t, J = 10,0 Гц, 2H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,36-1,43 (m, 1H), 1,05-1,07 (m, 1H), 0,93-0,97 (m, 2H), 0,77-0,78 (m, 1H). <sup>13</sup>C-ЯМР (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174,5, 154,5, 153,3, 151,7, 134,8, 134,7, 129,2, 129,2, 117,0, 114,7, 108,6, 108,4, 72,0, 56,2, 51,5, 47,8, 42,1, 34,3, 31,8, 30,6, 14,7, 7,7. МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>FS: 394,1595; экспериментальное значение: 394,1580.

ОТВ-414.

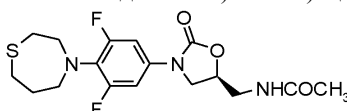
(S)-N-((3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)  
метил)-циклобутанкарбоксамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,29-7,34 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,82 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 5,84 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,99 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,72-3,76 (m, 1H), 3,67-3,71 (m, 4H), 3,63-3,66 (m, 1H), 3,14-3,23 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 1,89-2,35 (m, 10H). <sup>13</sup>C-ЯМР (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 180,2, 176,0, 154,5, 134,8, 134,8, 129,2, 129,1, 117,0, 117,0, 114,7, 114,7, 108,5, 108,4, 72,0, 56,2, 56,2, 51,5, 51,5, 47,9, 42,0, 39,7, 37,8, 34,3, 31,8, 30,6, 25,2, 18,4. МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>FS: 408,1752; экспериментальное значение: 408,1736.

ОТВ-407.

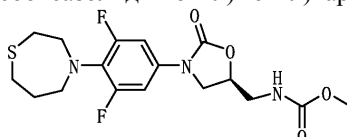
(S)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-  
-2-оксооксазолидин-5-ил)-метил)ацетамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,07 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 6,08 (m, 1H), 4,76-4,77 (m, 1H), 3,98 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,59-3,70 (m, 3H), 3,45-3,48 (m, 4H), 2,89 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,77-2,80 (m, 2H), 2,02 (s, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171,1, 159,8, 159,7, 158,1, 158,1, 154,0, 133,3, 126,0, 102,5, 102,3, 71,9, 58,8, 54,1, 47,5, 41,9, 36,1, 31,8, 31,6, 23,1. МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>F<sub>2</sub>S: 386,1344; экспериментальное значение: 386,1330.

ОТВ-410.

Метил-(S)-((3-(3,5-дифтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-  
-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)карбамат

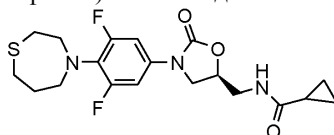


<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,09 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,99 (t, J = 9,0 Гц,

1H), 3,74-3,76 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,52-3,55 (m, 1H), 3,46-3,47 (m, 4H), 2,90 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 2,78-2,80 (m, 2H), 1,94-1,98 (m, 2H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 157,5, 154,3, 153,3, 151,7, 134,8, 134,7, 129,3, 129,2, 117,0, 117,0, 114,7, 114,7, 108,4, 108,4, 71,3, 56,2, 56,2, 51,5, 47,8, 43,7, 34,3, 31,8, 30,6. МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>F<sub>2</sub>S: 402,1297; экспериментальное значение: 402,1287.

ОТВ-408.

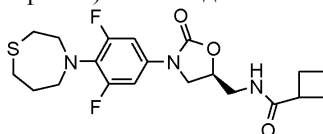
(S)-5-((циклопропиламино)метил)-3-(3,5-дифтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,07 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 6,06 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,96 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,66-3,75 (m, 3H), 3,43-3,47 (m, 3H), 2,89 (t, J = 9,2 Гц, 2H), 2,78-2,80 (m, 3H), 1,94-1,97 (m, 2H), 1,37-1,39 (m, 1H), 0,97 (m, 1H), 0,93 (m, 1H), 0,77-0,79 (m, 2H). <sup>13</sup>C-ЯМР (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174,7, 159,8, 159,7, 158,2, 158,1, 154,0, 133,4, 126,0, 102,6, 102,4, 72,0, 58,8, 54,1, 47,5, 42,0, 36,1, 31,8, 31,6, 14,7, 7,8, 7,7. МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>F<sub>2</sub>S: 412,1501; экспериментальное значение: 412,1485.

ОТВ-409.

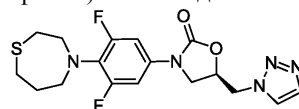
(S)-5-((циклобутиламино)метил)-3-(3,5-дифтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,07 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 5,81 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,98 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,72-3,76 (m, 1H), 3,64-3,66 (m, 2H), 3,45-3,46 (m, 3H), 3,01 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 2,90 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,77-2,80 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 4H), 1,92-1,96 (m, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 176,0, 159,8, 159,8, 158,2, 158,1, 154,0, 133,3, 126,0, 102,5, 102,3, 72,0, 58,8, 54,1, 47,5, 41,9, 39,7, 36,1, 31,8, 31,6, 25,4, 25,3, 18,1. МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>F<sub>2</sub>S: 426,1658; экспериментальное значение: 426,1643.

ОТВ-411.

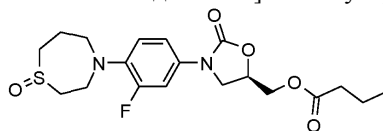
(R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(3,5-дифтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,76 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 6,95 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 5,04-5,07 (m, 1H), 4,78 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,10 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,86-3,90 (m, 1H), 3,44-3,46 (m, 4H), 2,88 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,76-2,79 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 159,8, 159,8, 157,9, 157,8, 153,0, 134,6, 125,1, 102,8, 102,5, 70,3, 58,7, 54,0, 51,9, 47,1, 36,1, 31,8, 31,6. МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>F<sub>2</sub>S: 396,1300; экспериментальное значение: 396,1296.

ОТВ-126.

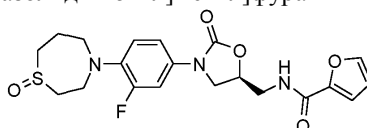
[(5R)-3-[3-фтор-4-(1-оксидо-1,4-тиазепан-4-ил)фенил]-2-оксооксазолидин-5-ил]метилбутират



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,45 (dd, J = 14,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (t, J = 9,2 Гц, 9,2 Гц, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 12,0 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,30 (dd, J = 12,4 Гц, 4,8 Гц, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,98 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,33 (t, J = 7,6 Гц, 7,2 Гц, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,6 Гц, 7,2 Гц, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173,2, 154,1, 154,0 (d, J = 241,8 Гц), 136,6, 131,4, 118,1 (d, J = 4,3 Гц), 114,0, (d, J = 2,9 Гц), 107,8 (d, J = 26,9 Гц), 70,1, 63,9, 52,8, 49,6, 47,2, 46,4, 43,7, 35,8, 18,3, 16,2, 13,6. МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>F<sub>2</sub>S: 413,1541; экспериментальное значение: 413,1573.

ОТВ-127.

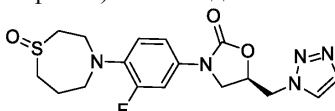
N-[[*(5S)*-3-(3-фтор-4-(1-оксидо-1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил]метил]фуран-2-карбоксамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,47 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,14 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,51 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,81 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,04 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,03 (m, 1H). МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>FS: 436,1337; экспериментальное значение: 436,1371.

ОТВ-137.

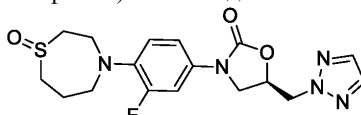
(5R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(1-оксидо-1,4-тиазепан-4-ил)фенил)оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,79 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 2H), 5,07-5,02 (m, 1H), 4,78 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,11 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,24-2,91 (m, 4H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 2H). МС-ВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub>FS: 394,1344; экспериментальное значение: 394,1328.

ОТВ-138.

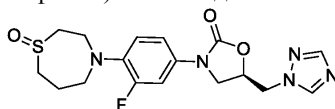
(5R)-5-((2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(1-оксидо-1,4-тиазепан-4-ил)фенил)оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (s, 2H), 7,39 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 5,15-5,09 (m, 1H), 4,86 (dd, J = 14,0, 4,4 Гц, 1H), 4,75 (dd, J = 14,0, 6,8 Гц, 1H), 4,06 (dt, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 2H), 3,29-3,08 (m, 3H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 2H). МС-ВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub>FS: 394,1344; экспериментальное значение: 394,1338.

ОТВ-140.

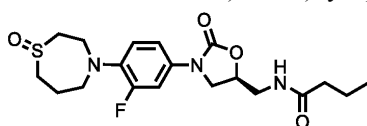
(5R)-5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(1-оксидо-1,4-тиазепан-4-ил)фенил)оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,35 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 7,0-6,96 (m, 2H), 5,02-4,99 (m, 1H), 4,55 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 4,10 (dt, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,29-3,09 (m, 3H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 2H). МС-ВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub>FS: 394,1344; экспериментальное значение: 394,1339.

ОВД-006.

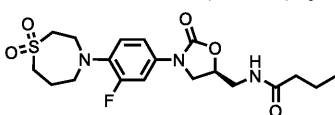
N-(((5S)-3-(3-фтор-4-(1-оксидо-1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,52 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,02 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 3,88-3,56 (m, 3H), 3,55-2,92 (m, 7H), 2,77 (s, 1H), 2,20 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,64 (dd, J = 14,9, 7,4 Гц, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z = 411,8 [M+H]<sup>+</sup>.

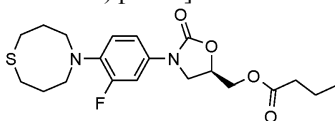
ОВД-007.

(S)-N-((3-(4-(1,1-диоксидо-1,4-тиазепан-4-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид



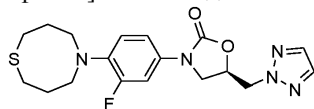
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,51 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,03 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 3,87-3,39 (m, 7 H), 3,27 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 2,39 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 2,20 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,64 (dd, J = 14,8, 7,4 Гц, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z = 427,8 [M+H]<sup>+</sup>.  
ОТВ-110.

(R)-[3-[3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил-бутират



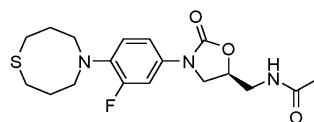
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,36 (dd, J = 14,8 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (t, J = 10,4 Гц, 9,2 Гц, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 2,75 (m, 4H), 2,34 (t, J = 7,6 Гц, 7,2 Гц, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,6 Гц, J = 7,2 Гц, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173,3, 155,4 (d, J = 243,5 Гц), 154,3, 134,5 (d, J = 8,3 Гц), 131,1 (d, J = 10,1 Гц), 128,2, 127,1, 120,0 (d, J = 4,9 Гц), 114,3 (d, J = 3,0 Гц), 108,4 (d, J = 26,8 Гц), 70,2, 64,0, 48,1, 47,4, 36,0, 32,1, 29,8, 18,4, 13,7. МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>FS: 411,1748; экспериментальное значение: 411,1786.  
ОТВ-113.

(R)-5-[(2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил]-3-[3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил]-оксазолидин-2-он



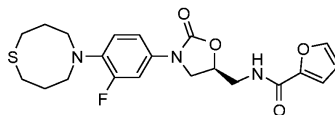
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (s, 2H), 7,30 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 7,03 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,85 (dd, J = 14,0 Гц, 4,8 Гц, 1H), 4,74 (dd, J = 14,0 Гц, 7,2 Гц, 1H), 4,06 (t, J = 9,2 Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,37 (t, J = 6,0 Гц, 6,0 Гц, 4H), 2,73 (m, 4H), 1,97 (m, 4H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 155,2 (d, J = 243,5 Гц), 135,2, 134,4 (d, J = 8,1 Гц), 130,8 (d, J = 10,3 Гц), 119,8 (d, J = 4,9 Гц), 114,5 (d, J = 3,1 Гц), 108,4 (d, J = 26,6 Гц), 70,0, 56,3, 48,3, 47,9, 31,9, 29,6. МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>FS: 392,1551; экспериментальное значение: 392,1590.  
ОТВ-114.

(R)-[3-[3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил-ацетамид



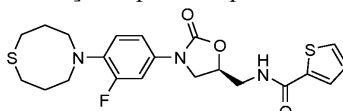
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,34 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,23 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,00 (t, J = 8,8 Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,36 (t, J = 6,4 Гц, 6,0 Гц, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,97 (m, 4H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171,4, 155,2 (d, J = 243,5 Гц), 154,4, 134,5, 130,2, 119,9, 114,3, 108,3 (d, J = 26,8 Гц), 71,9, 48,1, 47,8, 42,0, 31,9, 29,7, 23,1. МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>FS: 382,1595; экспериментальное значение: 382,1620.  
ОТВ-117.

(S)-N-[[3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил]метил]-фуран-2-карбоксамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,47 (s, 1H), 7,36 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,05 (t, J = 9,2 Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,36 (t, J = 6,0 Гц, 6,0 Гц, 4H), 2,73 (m, 4H), 1,96 (m, 4H). <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 159,0, 155,2 (d, J = 243,6 Гц), 154,3, 147,1, 144,5, 134,3, 130,9, 119,8, 115,1, 114,3 (d, J = 3,0 Гц), 112,3, 108,4 (d, J = 26,8 Гц), 71,9, 47,9, 41,5, 31,9, 29,6. МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>FS: 434,1544; экспериментальное значение: 434,1581.  
ОТВ-118.

(S)-N-[[3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил]метил]-тиофен-2-карбоксамид

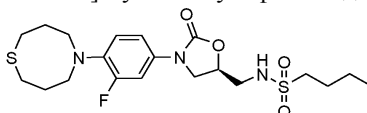


<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,54 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,00

(m, 1H), 6,57 (t, J = 6,0 Гц, 6,0 Гц, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,07 (t, J = 9,2 Гц, 8,8 Гц, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,36 (t, J = 6,0 Гц, 6,0 Гц, 4H), 2,74 (m, 4H), 1,96 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162,7, 155,2 (d, J = 243,5 Гц), 154,5, 137,9, 130,8, 128,7, 127,8, 119,8, 114,5 (d, J = 3,0 Гц), 108,5 (d, J = 26,8 Гц), 72,1, 48,0, 42,5, 31,9, 29,6. МС-ВР (ИЭР-ТОФ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  расчетное значение для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{C}_4\text{N}_4\text{FS}_2$ : 450,1316; экспериментальное значение: 450,1356.

ОТВ-120.

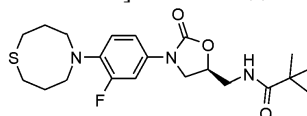
(R)-N-[[3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил]метил]-бутан-1-сульфонамид



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,42 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 7,08 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,04 (t, J = 8,8 Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,43 (m, 5H), 3,07 (m, 2H), 2,76 (m, 4H), 2,01 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,6 Гц, 7,2 Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 155,2 (d, J = 243,6 Гц), 154,2, 134,5, 130,7, 119,8 (d, J = 4,9 Гц), 114,5 (d, J = 3,0 Гц), 108,5 (d, J = 26,8 Гц), 71,5, 53,1, 47,9, 47,4, 45,5, 31,9, 29,6, 25,6, 21,5, 13,5. МС-ВР (ИЭР-ТОФ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  расчетное значение для  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}_3\text{FS}_2$ : 460,1735; экспериментальное значение: 460,1778.

ОТВ-121.

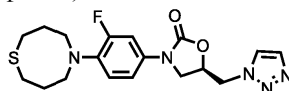
(S)-N-[[3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил]метил]-пиваламид



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,39 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,11 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,00 (t, J = 9,2 Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,39 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,17 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 179,6, 155,2 (d, J = 243,6 Гц), 154,4, 134,3 (d, J = 8,0 Гц), 130,9 (d, J = 5,4 Гц), 128,8, 119,8 (d, J = 4,9 Гц), 114,2 (d, J = 2,9 Гц), 108,2 (d, J = 26,9 Гц), 72,0, 47,9, 47,8, 42,2, 38,9, 31,9, 29,6, 27,5. МС-ВР (ИЭР-ТОФ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  расчетное значение для  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_3\text{FS}$ : 424,2065; экспериментальное значение: 424,2096.

ОВД-001.

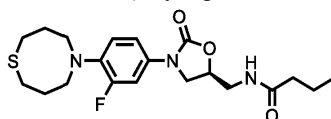
(R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-оксазолидин-2-он



$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,76 (d, J = 17,6 Гц, 2H), 7,41-7,09 (m, 1H), 7,11-6,73 (m, 2H), 5,04 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 4,78 (d, J = 3,4 Гц, 2H), 4,12 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,88 (dd, J = 9,2, 6,1 Гц, 1H), 3,36 (t, J = 6,0 Гц, 3H), 2,92-2,59 (m, 4H), 2,01 (dd, J = 27,9, 7,3 Гц, 4H). ЖХ-МС (ИЭР):  $m/z$  = 391,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ОВД-003.

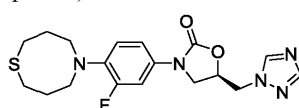
(S)-N-((3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)-бутирамид



$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,50 (s, 2H), 7,03 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,77 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,02 (t, J = 9,0 Гц, 2H), 3,70 (ddd, J = 20,7, 15,2, 7,7 Гц, 4H), 3,48 (s, 4H), 2,95-2,68 (m, 4H), 2,20 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 2,06 (d, J = 6,1 Гц, 4H), 1,64 (dd, J = 14,8, 7,4 Гц, 4H), 0,91 (t, J = 7,4 Гц, 4H). ЖХ-МС (ИЭР):  $m/z$  = 409,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ОВД-008.

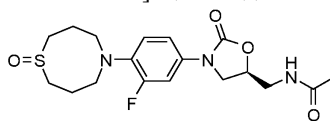
(R)-5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-оксазолидин-2-он



$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 5,12-4,91 (m, 1H), 4,56 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 4,24-3,83 (m, 2H), 3,38 (t, J = 6,0 Гц, 4H), 2,95-2,59 (m, 4H), 1,98 (s, 5H). ЖХ-МС (ИЭР):  $m/z$  = 391,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ОТВ-124.

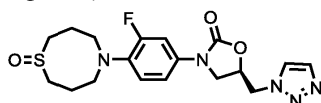
(S)-N-[[3-(3-фтор-4-(1-оксидо-1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил]метил]ацетамид



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,46 (dd,  $J = 2,8$  Гц, 14,8 Гц, 1H), 7,14 (t,  $J = 9,2$  Гц, 8,8 Гц, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,03 (t,  $J = 9,2$  Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,74 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 2,17 (m, 4H), 2,03 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171,0, 154,2, 134,0, 128,5, 127,3, 122,6, 113,9, 108,1 (d,  $J = 26,9$  Гц), 71,9, 53,1, 51,7, 47,7, 42,0, 29,7, 25,0, 23,2. МС-ВР (ИЭР):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  расчетное значение для  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_3\text{FS}$ : 398,1544; экспериментальное значение: 398,1540.

OBD-002.

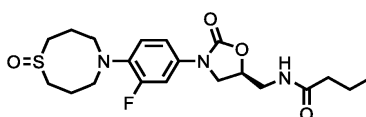
(R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(1-оксидо-1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-он



$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,92-7,67 (m, 2H), 7,32 (d,  $J = 16,8$  Гц, 1H), 7,12 (t,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,81 (d,  $J = 4,0$  Гц, 2H), 4,15 (t,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,01-3,83 (m, 1H), 3,32 (d,  $J = 14,2$  Гц, 5H), 3,11-2,87 (m, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,19 (s, 4H). ЖХ-МС (ИЭР):  $m/z = 407,8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

OBD-004.

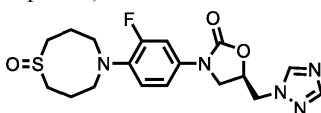
(S)-N-((3-(3-фтор-4-(1-оксидо-1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид



$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,44 (dd,  $J = 14,7$ , 2,4 Гц, 1H), 7,19-6,99 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,02 (t,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 3,78 (dd,  $J = 9,0$ , 6,6 Гц, 1H), 3,66 (t,  $J = 4,6$  Гц, 2H), 3,38-3,09 (m, 6H), 2,99 (dd,  $J = 12,6$ , 6,3 Гц, 2H), 2,20 (dd,  $J = 9,4$ , 5,3 Гц, 6H), 1,71-1,56 (m, 2H), 0,91 (dd,  $J = 9,6$ , 5,1 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР):  $m/z = 425,8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

OBD-009.

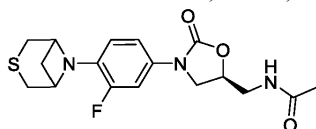
(R)-5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(1-оксидо-1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-он



$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,24 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41-7,20 (m, 1H), 7,19-6,92 (m, 2H), 5,10-4,92 (m, 1H), 4,56 (d,  $J = 4,7$  Гц, 2H), 4,12 (t,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3,97 (dd,  $J = 9,2$ , 6,2 Гц, 1H), 3,28 (dd,  $J = 13,0$ , 6,9 Гц, 2H), 3,12 (dd,  $J = 12,5$ , 5,9 Гц, 4H), 3,02-2,83 (m, 2H), 2,22-1,99 (m, 5H), 1,26 (d,  $J = 9,4$  Гц, 4H). ЖХ-МС (ИЭР):  $m/z = 407,8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ОТВ-227.

N-(((5S)-3-(4-(3-тиа-6-азабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид

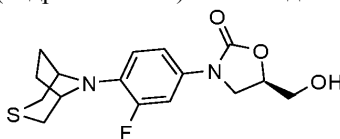


$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,36 (d,  $J = 14,4$  Гц, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,60 (t,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 6,35 (ушир. s, 1H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 2H), 4,00 (t,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,43 (d,  $J = 12,0$  Гц, 2H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,74 (d,  $J = 12,0$  Гц, 2H), 2,09 (s, 1H), 2,03 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171,1, 154,5, 151,8 (d,  $J = 238,5$  Гц), 131,9 (d,  $J = 11,8$  Гц), 129,2 (d,  $J = 9,5$  Гц), 115,2 (d,  $J = 6,2$  Гц), 114,7 (d,  $J = 2,8$  Гц), 108,0 (d,  $J = 24,9$  Гц), 71,9, 60,8, 47,8, 41,9, 29,4, 25,3, 23,2. МСВР (ИЭР-ТОФ $^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  расчетное значение для  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 366,1288; экспериментальное значение: 366,1277.

ОТВ-501.



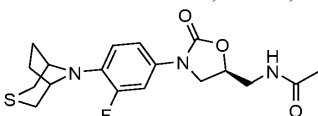
(R)-3-(4-((1R,5S)-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,39 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,90 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,99-3,96 (m, 3H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,48 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 2,21-2,10 (m, 6H). МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>FS: 339,1179; экспериментальное значение: 339,1169.

ОТВ-502.

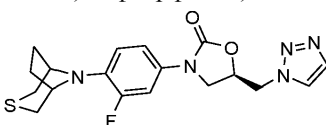
N-(((S)-3-(4-((1R,5S)-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,36 (dd, J = 15,2, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 1,8 Гц, 1H), 6,83 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,00 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,37 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 2,26-2,04 (m, 6H), 2,02 (s, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171,1, 154,5, 152,8 (d, J = 241,7 Гц), 132,2 (d, J = 8,6 Гц), 130,2 (d, J = 10,4 Гц), 118,1 (d, J = 5,0 Гц), 114,7, 108,4 (d, J = 27,2 Гц), 71,9, 57,4, 47,8, 42,0, 30,2, 28,4, 23,1. МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>FS: 380,1444; экспериментальное значение: 380,1435.

ОТВ-504.

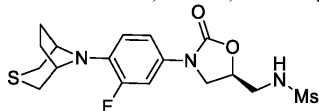
(R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(4-((1R,5S)-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,83 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,11 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,42 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 2,20-2,07 (m, 6 H). МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>FS: 390,1400; экспериментальное значение: 390,1385.

ОТВ-236.

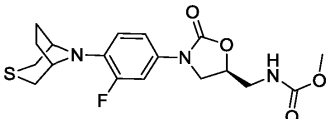
N-(((R)-3-(3-((1R,5S)-3-Тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)метансульфонамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,47-7,41 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,02 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,08 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,76 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,11 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,11 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 2,02 (s, 4H). МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>FS<sub>2</sub>: 416,1114; экспериментальное значение: 416,1097.

ОТВ-237.

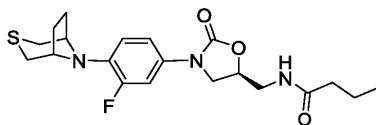
Метил (((S)-3-(4-((1R,5S)-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-2-оксо-оксазолидин-5-ил)метил)карбамат



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,36 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,81 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 5,18 (ушир. s, 1H), 4,74 (ушир. s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,76 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,33 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 2,18-2,07 (m, 6H). МС-ВР (ИЭР-ТОФ): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>FS: 396,1393; экспериментальное значение: 396,1388.

ОВД-016.

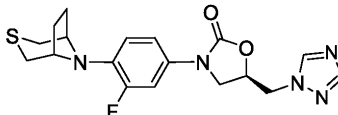
N-(((S)-3-(4-((1R,5S)-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,18 (s, 1H), 7,42 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 7,35-6,88 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,07 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 3,77-3,57 (m, 1H), 3,51-3,27 (m, 2H), 3,12 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 2,09 (dd, J = 20,9, 12,2 Гц, 8H), 1,47 (dd, J = 14,0, 7,1 Гц, 2H), 0,80 (dd, J = 8,0, 6,7 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z = 407,9 [M+H]<sup>+</sup>.

OBD-021.

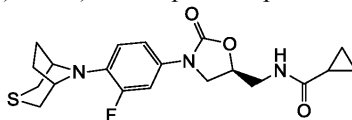
(R)-5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-(4-((1R,5S)-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,57 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 15,8, 2,1 Гц, 1H), 7,18-6,92 (m, 2H), 5,06 (dd, J = 8,9, 4,8 Гц, 1H), 4,72-4,52 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,17 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 3,84 (dt, J = 49,3, 24,7 Гц, 1H), 3,12 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 2,16 (s, 1H), 2,11 (s, 1H), 2,04 (s, 4H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z = 389,9 [M+H]<sup>+</sup>.

OTB-506.

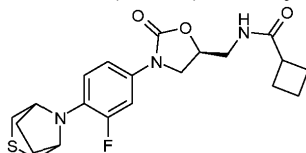
N-(((S)-3-(4-((1R,5S)-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклопропанкарбоксамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,37 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,85 (ушир. s, 1H), 6,22 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,41 (ушир. s, 2H), 3,99 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 3,77-3,64 (m, 3H), 3,39 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 2,20-2,09 (m, 6 H), 1,43-1,37 (m, 1H), 0,98-0,90 (m, 2H), 0,82-0,75 (m, 2H). МС-ВР (ИЭР-TOF): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>FS: 406,1595; экспериментальное значение: 406,1527.

OTB-507.

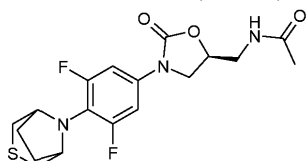
N-(((S)-3-(4-((1R,5S)-3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклобутанкарбоксамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,45 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,05 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,51 (ушир. s, 2H), 4,00 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,84-3,74 (m, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 10 H), 1,95 (m, 1H), 1,85 (m, 1H). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 175,9, 154,3, 153,0 (d, J = 242,9 Гц), 131,2, 127,0, 118,6 (d, J = 4,4 Гц), 114,5 (d, J = 2,9 Гц), 108,3 (d, J = 27,1 Гц), 71,9, 58,2, 47,7, 41,9, 39,6, 30,3, 28,3, 25,4, 25,3, 18,1. МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SF: 420,1757; экспериментальное значение: 420,1736.

OTB-510.

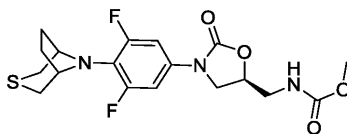
N-(((S)-3-(4-((1R,5S)-3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,08 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,24 (ушир. s, 2H), 3,97 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,75-3,60 (m, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,14 (s, 4H), 2,03 (s, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171,2, 155,3 (dd, J = 241,5, 9,5 Гц), 154,1, 130,6 (t, J = 13,6 Гц), 122,9 (t, J = 12,4 Гц), 102,9 (dd, J = 20,7, 11,3 Гц), 71,9, 60,4, 47,4, 41,9, 33,7, 29,2, 23,1. МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SF<sub>2</sub>: 398,1350; экспериментальное значение: 398,1329.

ОТВ-512.

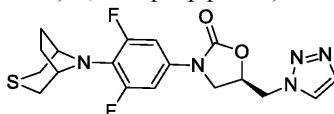
Метил (((S)-3-(4-((1R,5S)-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)карбамат



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,09 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,24 (ушир. s, 2H), 3,98 (t,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,75-3,50 (m, 6H), 3,38 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,14 (s, 4H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 157,5, 155,3 (dd,  $J = 241,6, 9,4$  Гц), 153,9, 130,7 (t,  $J = 13,6$  Гц), 122,9 (t,  $J = 12,3$  Гц), 102,9 (dd,  $J = 20,7, 11,3$  Гц), 71,8, 60,4, 52,6, 47,3, 43,6, 33,7, 29,2. МСВР (ИЭР):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  расчетное значение для  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_2$ : 414,1294; экспериментальное значение: 414,1278.

ОТВ-511.

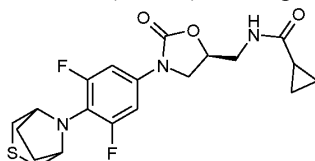
(R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(4-((1R,5S)-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)оксазолидин-2-он



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,94 (d,  $J = 11,6$  Гц, 2H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,79 (d,  $J = 3,6$  Гц, 2H), 4,20 (ушир. s, 2H), 4,09 (t,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,32 (d,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 2,19-2,11 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 155,3 (d,  $J = 242,1$  Гц), 155,2 (d,  $J = 242,1$  Гц), 153,1, 134,5, 129,9 (t,  $J = 13,6$  Гц), 125,1, 123,3 (t,  $J = 12,3$  Гц), 103,3 (dd,  $J = 20,7, 11,2$  Гц), 70,3, 60,4, 52,0, 47,2, 33,8, 29,2. МСВР (ИЭР):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  расчетное значение для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2\text{SF}_2$ : 408,1300; экспериментальное значение: 408,1295.

ОТВ-508.

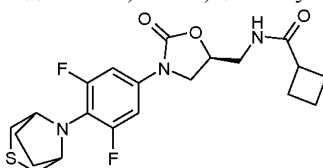
N-(((S)-3-(4-((1R,5S)-3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклопропанкарбоксамид



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,05 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,21 (ушир. s, 2H), 3,95 (t,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 3,72-3,65 (m, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 6H), 1,37 (m, 1H), 0,99-0,75 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 174,8, 155,3 (dd,  $J = 241,7, 9,5$  Гц), 154,2, 130,5 (t,  $J = 13,6$  Гц), 123,0 (t,  $J = 12,5$  Гц), 103,0 (dd,  $J = 20,8, 11,4$  Гц), 72,1, 60,4, 47,5, 41,9, 33,8, 29,2, 14,6, 7,8, 7,7. МСВР (ИЭР):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  расчетное значение для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{SF}_2$ : 420,1506; экспериментальное значение: 424,1484.

ОТВ-509.

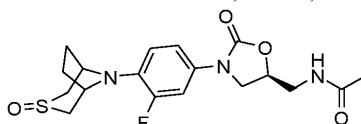
N-(((S)-3-(4-((1R,5S)-3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклобутанкарбоксамид



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,09 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,23 (ушир. s, 2H), 3,97 (t,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 9H), 1,97 (m, 1H), 1,85 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176,0, 155,3 (dd,  $J = 243,4, 9,5$  Гц), 154,1, 130,6 (t,  $J = 13,5$  Гц), 122,9 (t,  $J = 12,2$  Гц), 102,9 (dd,  $J = 20,7, 11,4$  Гц), 72,0, 60,4, 47,5, 41,8, 33,7, 29,2, 25,4, 25,3, 18,1. МСВР (ИЭР):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  расчетное значение для  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{SF}_2$ : 438,1663; экспериментальное значение: 438,1642.

ОТВ-503.

N-(((5S)-3-(3-фтор-4-((1R,5S)-3-оксидо-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид

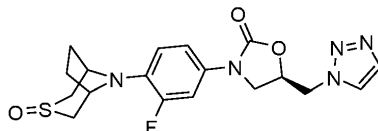


$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,45 (dd,  $J = 16,0, 2,8$  Гц, 1H), 7,12 (dd,  $J = 8,8, 2,0$  Гц, 1H), 6,83 (t,  $J =$

9,2 Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,78-4,77 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,00 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,77-3,64 (m, 3H), 3,45 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 2,85 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 2,22-2,20 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,92-1,88 (m, 2H). МС-ВР (ИЭР-ТОF): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>FS: 396,1388; экспериментальное значение: 396,1379.

ОТВ-505.

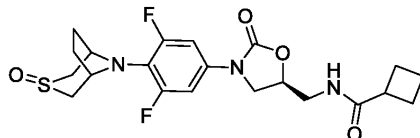
(5R)-5-((1R-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-((1E,5S)-3-оксидо-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)фенил)оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,79 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 15,2, 2,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,79 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 5,07-5,05 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,12 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,43 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H). МС-ВР (ИЭР-ТОF): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>FS: 406,1349; экспериментальное значение: 406,1339.

ОТВ-513.

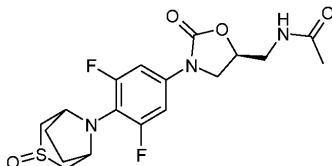
N-(((5S)-3-(3,5-дифтор-4-((1R,5S)-3-оксидо-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклобутанкарбоксамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,12 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 5,97 (ушир. s, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,97 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,74 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 3,66 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,54 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,91 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 2,26-2,11 (m, 6 H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,87-1,85 (m, 3H). МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SF<sub>2</sub>: 454,1606; экспериментальное значение: 454,1588.

ОТВ-514.

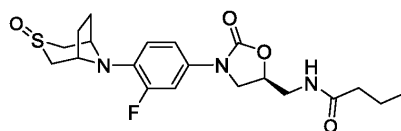
N-(((5S)-3-(3,5-дифтор-4-((1R,5S)-3-оксидо-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,12 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 6,15 (ушир. s, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,98 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,74-3,63 (m, 3H), 3,56 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 2,92 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 2,20-2,17 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,89-1,83 (m, 2H). МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SF<sub>2</sub>: 414,1293; экспериментальное значение: 414,1275.

ОВД-017.

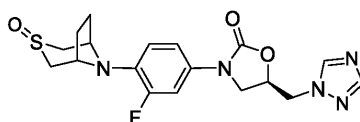
N-(((5S)-3-(3-фтор-4-((1R,5S)-3-оксидо-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,39 (dd, J = 15,8, 2,3 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 6,78 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,94 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,81-3,66 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,42 (d, J = 10,3 Гц, 2H), 2,77 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,17 (dd, J = 25,1, 17,8 Гц, 4H), 1,84 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 1,56 (dd, J = 14,5, 7,2 Гц, 2H), 0,83 (t, J = 7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z = 423,8 [M+H]<sup>+</sup>.

ОВД-018.

(5R)-5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-((1R,5S)-3-оксидо-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)фенил)оксазолидин-2-он

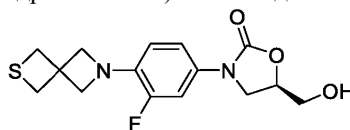


<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 12,17 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,20-8,03 (m, 1H), 7,44 (d, J =

16,2 Гц, 1H), 7,28-7,02 (m, 2H), 5,08 (dd, J = 8,5, 5,1 Гц, 1H), 4,68-4,52 (m, 4H), 4,20 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 3,91 (dd, J = 8,7, 6,0 Гц, 1H), 3,56 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 2,48 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 2,06 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 1,79 (d, J = 7,6 Гц, 2H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z = 405,8 [M+H]<sup>+</sup>.

ОТВ-260.

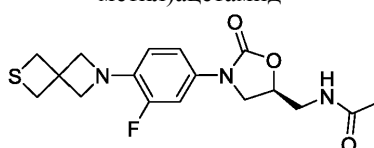
(R)-3-(3-фтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 325,1022; экспериментальное значение: 325,1010.

ОТВ-261.

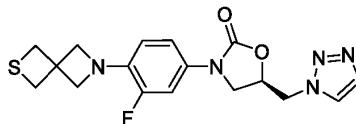
(S)-N-((3-(3-фтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 366,1288; экспериментальное значение: 366,1274.

ОТВ-241.

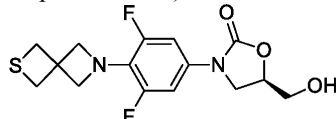
(R)-5-((1H-1,2,3-Триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 376,1244; экспериментальное значение: 376,1231.

ОТВ-516.

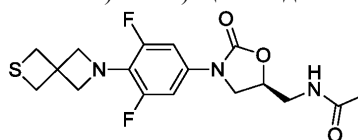
(R)-3-(3,5-дифтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SF<sub>2</sub>: 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

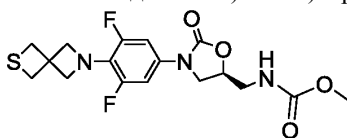


<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,98 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 5,99 (ушир. s, 1H), 4,74-4,72 (m, 1H), 4,16 (s, 4H), 3,94 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,40 (s, 4H), 2,01 (s, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171,1, 154,2, 152,6 (dd, J = 240,6, 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SF<sub>2</sub>: 384,1188; экспериментальное значение: 384,1168.

ОТВ-242.

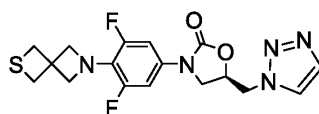
Метил-(S)-((3-(3,5-дифтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксо-оксазолидин-5-ил)метил)карбамат



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 400,1143; экспериментальное значение: 400,1125.

ОТВ-245.

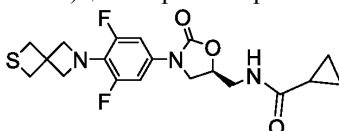
(R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(3,5-дифтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 394,1149; экспериментальное значение: 394,1129.

ОТВ-243.

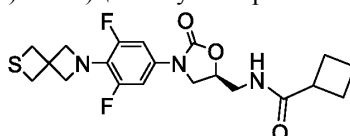
(S)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклопропанкарбоксамид



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 410,1350; экспериментальное значение: 410,1331.

ОТВ-244.

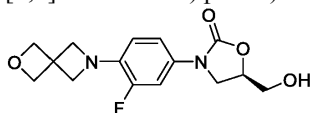
(S)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклобутанкарбоксамид



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 424,1506; экспериментальное значение: 424,1483.

ОТВ-201.

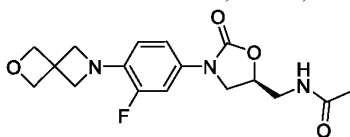
(R)-3-(3-фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 309,1251; экспериментальное значение: 309,1269.

ОТВ-202.

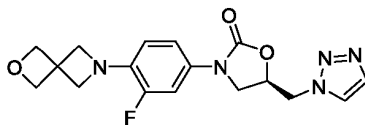
(S)-N-((3-(3-фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид



$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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.

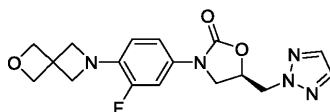
(R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  расчетное значение для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}_3$ : 360,1472; экспериментальное значение: 360,1451.

ОТВ-204.

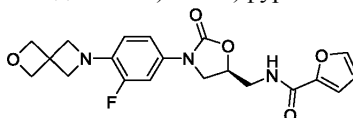
(R)-5-((2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  расчетное значение для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}_3$ : 360,1472; экспериментальное значение: 360,1451.

ОТВ-205.

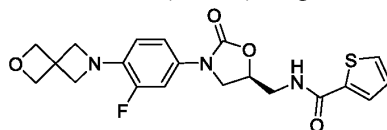
(S)-N-((3-(3-фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)фуран-2-карбоксамид



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  расчетное значение для  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_5$ : 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

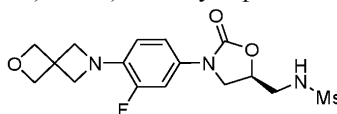


$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,53 (d,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,32 (d,  $J = 14,0$  Гц, 1H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 6,45 (t,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 4,82 (s, 4H), 4,09-4,01 (m, 6H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 418,1237; экспериментальное значение: 418,1331.

ОТВ-222.

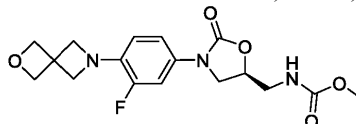
(R)-N-((3-(3-фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)метансульфонамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 386,1186; экспериментальное значение: 386,1185.

ОТВ-223.

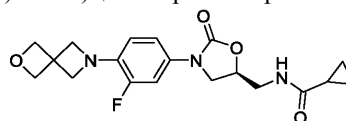
Метил (S)-((3-(3-фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксо-оксазолидин-5-ил)метил)карбамат



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 366,1465; экспериментальное значение: 366,1466.

ОТВ-238.

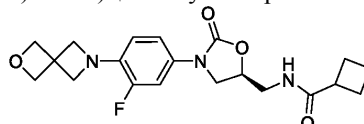
(S)-N-((3-(3-фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклопропанкарбоксамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 376,1673; экспериментальное значение: 376,1652.

ОТВ-239.

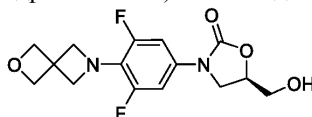
(S)-N-((3-(3-фтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклобутанкарбоксамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 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



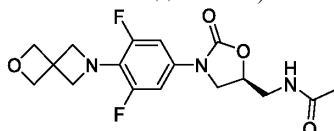
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,03 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 4,82 (s, 4H), 4,72 (ушир. s, 1H), 4,28 (s, 4H),



3,99-3,85 (m, 3H), 3,75-3,72 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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.

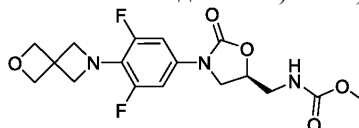
(S)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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.

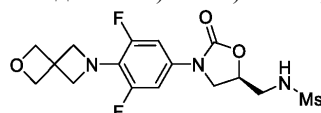
Метил-(S)-((3-(3,5-дифтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксо-оксазолидин-5-ил)метил)карбамат



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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.

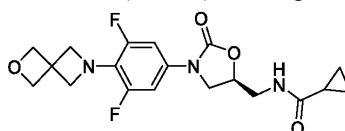
(R)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)метансульфонамид



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 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).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 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.

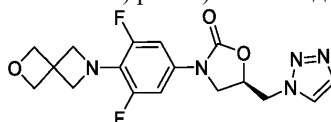
(S)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклопропанкарбоксамид



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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

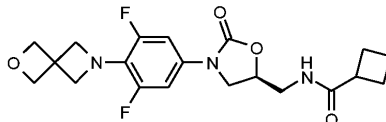


$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,86 (d,  $J = 11,6$  Гц, 2H), 5,03-5,02 (m, 1H),

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). <sup>13</sup>С-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 378,1378; экспериментальное значение: 378,1365.

ОТВ-240.

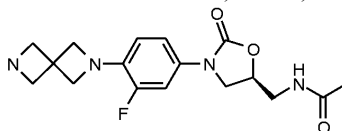
(S)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклобутанкарбоксамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 408,1735; экспериментальное значение: 408,1716.

ОТВ-701.

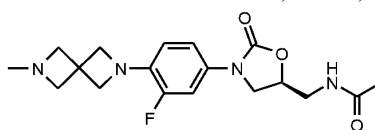
(R)-N-((3-(3-фтор-4-(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,38 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,58 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,30 (s, 4H), 4,10 (s, 4H), 3,76 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 1,96 (s, 3H). <sup>13</sup>С-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172,6, 155,4, 153,2, 150,8, 135,6, 130,5, 114,4, 107,3, 72,0, 62,2, 55,0, 48,0, 41,7, 37,2, 21,0. МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 349,1671; экспериментальное значение: 349,1662.

ОТВ-702.

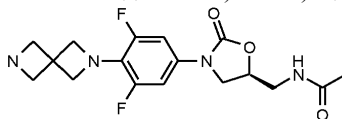
(R)-N-((3-(3-фтор-4-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,36 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,57 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,10 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 4,01 (s, 4H), 3,74 (m, 1H), 3,73 (s, 4H), 3,53 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172,6, 155,4, 153,2, 150,8, 136,1, 130,3, 114,4, 107,3, 72,0, 64,9, 62,6, 48,0, 43,0, 41,7, 34,8, 21,0. МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 363,1827; экспериментальное значение: 363,1819.

ОТВ-704.

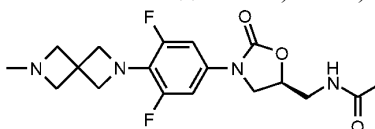
(R)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,12 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 4,76, (m, 1H), 4,30 (s, 4H), 4,24 (s, 4H), 4,06 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 1,96 (s, 3H). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 172,6, 155,0, 153,7, 151,3, 129,6, 129,4, 102,7, 102,5, 72,0, 64,3, 55,0, 48,0, 41,6, 38,3, 21,0. МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 367,1583; экспериментальное значение: 367,1576.

ОТВ-705.

(R)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид



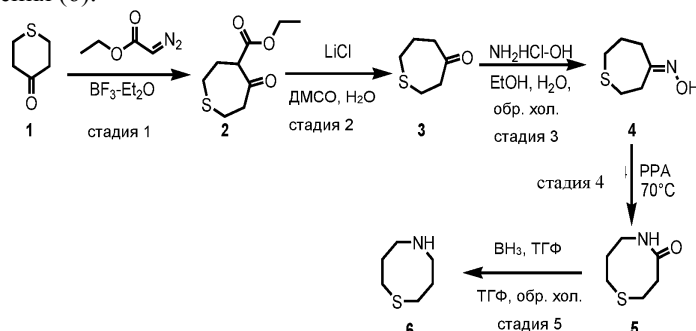
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,12 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,05 (m, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,73 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). <sup>13</sup>С-ЯМР (100 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 172,6, 155,0, 153,7, 151,3, 129,4, 102,8, 72,0, 64,7, 64,6, 48,0, 42,7, 41,7, 22,4, 21,0. МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное

значение для  $C_{18}H_{23}F_2N_4O_3$ : 381,1733, экспериментальное значение: 381,1725.

Пример 12.

Синтез соединений согласно дополнительным вариантам реализации настоящего изобретения.

Методики получения (6).



Эксперименты.

Этил 5-оксотиепан-4-карбоксилат (2).

К раствору тетрагидротиопиран-4-она (100 г, 862 ммоль) в  $Et_2O$  (150 мл) добавляли  $BF_3 \cdot Et_2O$  (120 мл, 948 ммоль) при  $-30^\circ C$ , затем реакционную смесь перемешивали при  $-30^\circ C$  в течение 2 ч в атмосфере газообразного азота, после этого к полученной смеси добавляли раствор этил-2-диазоацетата (147 г, 1293 ммоль) в  $Et_2O$  (100 мл) при  $-30^\circ C$ , затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение в течение ночи. Гасили  $K_2CO_3$ , растворитель концентрировали и сушили, получая этил-5-оксотиепан-4-карбоксилат (2) (80 г, 46%) в виде масла коричневого цвета.

Тиепан-4-он (3)

Смесь этил-5-оксотиепан-4-карбоксилата (2) (80 г, 396 ммоль) и хлорида лития (16,6 г, 396 ммоль) в ДМСО (100 мл) и  $H_2O$  (5 капель) перемешивали при  $180^\circ C$  в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, проводили экстракцию посредством ЭА, органический слой концентрировали при пониженном давлении, получая тиепан-4-он (3) (15,9 г неочищенного, 31%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

(Z)-тиепан-4-оноксим (4).

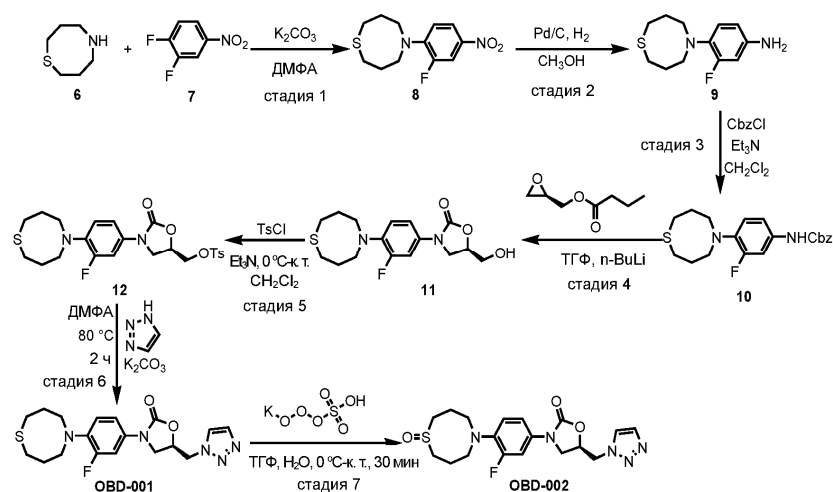
К раствору тиепан-4-она (3) (15,9 г, 122 ммоль) в  $EtOH$  (150 мл) и  $H_2O$  (50 мл) добавляли  $NH_2OH \cdot HCl$  (8,47 г, 122 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при  $75^\circ C$  в течение 4 ч в атмосфере газообразного азота, затем смесь концентрировали и сушили, получая (Z)-тиепан-4-оноксим (4) (9,97 г, 56%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

1,5-тиазокан-4-он (5).

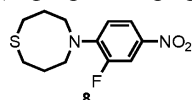
Смесь (Z)-тиепан-4-оноксима (4) (9,97 г, 68,7 ммоль) и полифосфорной кислоты (50 г) перемешивали при  $70^\circ C$  в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, доводили pH до значения  $pH = 8$ , применяя раствор карбоната калия, проводили экстракцию посредством ЭА, органический слой концентрировали при пониженном давлении, получая 1,5-тиазокан-4-он (5) (3 г неочищенного, 30%) в виде коричневого твердого вещества.

1,5-тиазокан (6).

К раствору 1,5-тиазокан-4-она (5) (3 г, 20,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли  $NH_3$  (31 мл, 31,1 ммоль) в ТГФ при  $0^\circ C$ , затем кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили  $CH_3OH$  (50 мл). Растворитель выпаривали, получая 1,5-тиазокан (6) в виде белого масла (1,7 г, 63%) и полученный неочищенный материал использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 132 [M+H]^+$ .

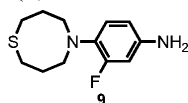


### Стадия 1. Получение 5-(2-фтор-4-нитрофенил)-1,5-тиазокана (8)



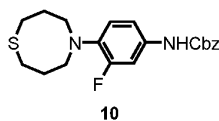
К раствору 1,5-тиазокана (6) (1 г, 7,6 ммоль) и 1,2-дифтор-4-нитробензола (1,2 г, 7,6 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (1,05 г, 7,6 ммоль) при 25°C, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере газообразного азота, контролировали с помощью ТСХ. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА:ПЭ = 3:1), получая 5-(2-фтор-4-нитрофенил)-1,5-тиазокан (8) (1,5 г, 74%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 271 [M+H]^+$ .

### Стадия 2. 3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)бензоламин (9)



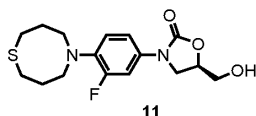
В растворе 5-(2-фтор-4-нитрофенил)-1,5-тиазокана (8) (1,5 г, 5,7 ммоль) и палладия на угле (200 мг) в MeOH (15 мл) создавали атмосферу газообразного водорода и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи, контролировали с помощью ТСХ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)бензоламин (9) (1,2 г, 91%) в виде белого масла, и полученный неочищенный материал использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 241 [M+H]^+$ .

### Стадия 3. Бензил-3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенилкарбамат (10)



К суспензии 3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)бензоламина (9) (1,2 г, 5,2 ммоль) и триэтиламина (1,05 г, 10,4 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли бензилхлорформиат (1,76 г, 10,4 ммоль) при -20°C в атмосфере газообразного азота, затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, 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 (ЭА : ПЭ = 10:1), получая бензил 3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенилкарбамат (10) (740 мг, 38%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 375 [M+H]^+$ .

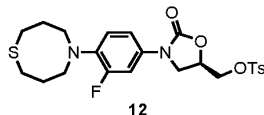
### Стадия 4. (R)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он (11)



К раствору бензил-3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенилкарбамата (10) (740 мг, 1,97 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере газообразного азота добавляли n-BuLi (1,3 мл, 2,96 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, после этого к смеси добавляли раствор (R)-оксиран-2-илметилбутирата (427 мг, 2,96 ммоль) в ТГФ при -78°C, затем проводили нагревание до комнатной температуры и перемешивание в течение в течение ночи, контролировали с помощью ТСХ. Гаси-

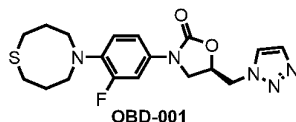
ли хлоридом аммония, проводили экстракцию посредством ЭА, органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 70:1), получая (R)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он (11) (382 мг, 57%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 341 [M+H]^+$ .

Стадия 5. (R)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (12)



К суспензии (R)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)-оксазолидин-2-она (11) (382 мг, 1,1 ммоль) и  $Et_3N$  (222 мг, 2,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (418 мг, 2,2 ммоль) при 0°C в атмосфере газообразного азота и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, 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 (R)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (12) (407 мг, 75%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 495 [M+H]^+$ .

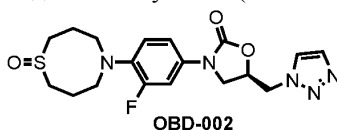
Стадия 6. (R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-он (OBD-001)



К раствору (R)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (12) (200 мг, 0,4 ммоль) и 1H-1,2,3-триазола (56 мг, 0,8 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (110 мг, 0,8 ммоль) при 25°C, затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 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 (ЭА : ПЭ = 2:1), получая (R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-он (OBD-001) (70 мг, 45%) в виде твердого вещества белого цвета.

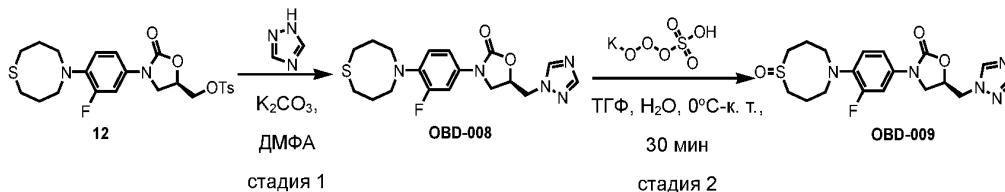
$^1H$  ЯМР (301 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,76 (d, J = 17,6 Гц, 2H), 7,41-7,09 (m, 1H), 7,11-6,73 (m, 2H), 5,04 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 4,78 (d, J = 3,4 Гц, 2H), 4,12 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,88 (dd, J = 9,2, 6,1 Гц, 1H), 3,36 (t, J = 6,0 Гц, 3H), 2,92-2,59 (m, 4H), 2,01 (dd, J = 27,9, 7,3 Гц, 4H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 391,9 [M+H]^+$ .

Стадия 7. Получение (OBD-002)

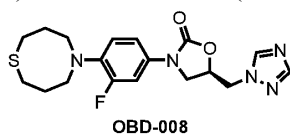


К раствору (R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-она (OBD-001) (50 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (10 мл) и 10 каплях воды добавляли пероксомоносульфат калия (80 мг, 0,13 ммоль) при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, контролировали с помощью ТСХ. Гасили тиосульфатом натрия и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ : MeOH = 80:1), получая (OBD-002) (22 мг, 41%) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1H$  ЯМР (301 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,92-7,67 (m, 2H), 7,32 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 7,12 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,81 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,15 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,01-3,83 (m, 1H), 3,32 (d, J = 14,2 Гц, 5H), 3,11-2,87 (m, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,19 (s, 4H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 407,8 [M+H]^+$ .

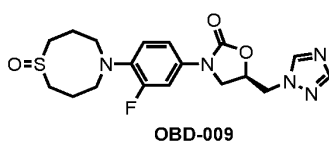


Стадия 1. (R)-5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-он (OBD-008)



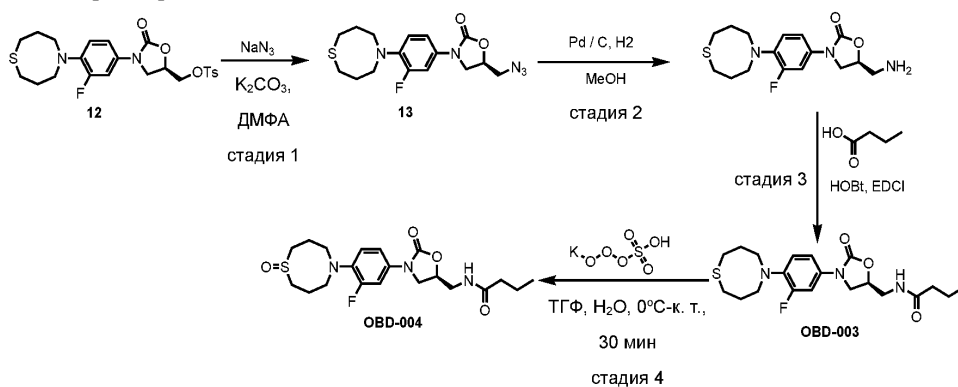
К раствору (R)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (12) (200 мг, 0,4 ммоль) и 1H-1,2,4-триазола (56 мг, 0,8 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (110 мг, 0,8 ммоль) при 25°C, затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере 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 (ЭА : ПЭ = 2:1), получая (R)-5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-он (OBD-008) (84 мг, 54%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1H$  ЯМР (301 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 5,12-4,91 (m, 1H), 4,56 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 4,24-3,83 (m, 2H), 3,38 (t, J = 6,0 Гц, 4H), 2,95-2,59 (m, 4H), 1,98 (s, 5H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$  = 391,9  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. Получение (OBD-009)

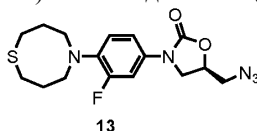


К раствору (R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-она (OBD-008) (50 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (10 мл) и 10 каплях воды добавляли пероксомоносульфат калия (80 мг, 0,13 ммоль) при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, контролировали с помощью ТСХ. Гасили тиосульфатом натрия и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 80: 1), получая (OBD-009) (22 мг, 41%) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1H$  ЯМР (301 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,24 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41-7,20 (m, 1H), 7,19-6,92 (m, 2H), 5,10-4,92 (m, 1H), 4,56 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 4,12 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 3,97 (dd, J = 9,2, 6,2 Гц, 1H), 3,28 (dd, J = 13,0, 6,9 Гц, 2H), 3,12 (dd, J = 12,5, 5,9 Гц, 4H), 3,02-2,83 (m, 2H), 2,22-1,99 (m, 5H), 1,26 (d, J = 9,4 Гц, 4H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$  = 407,8  $[M+H]^+$ .

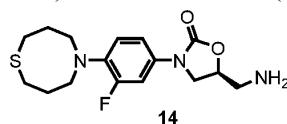


Стадия 1. (R)-5-(азидометил)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-он (13)



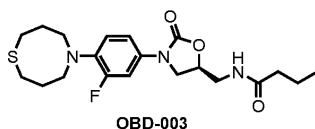
К раствору (R)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (12) (800 мг, 1,62 ммоль) и азид натрия (105 мг, 1,62 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (447 г, 3,24 ммоль) при 25°C, затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере 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 (R)-5-(азидометил)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-он (13) (470 мг, 80%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$  = 366  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. (S)-5-(аминометил)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-он (14)



К раствору (R)-5-(азидометил)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-она (13) (470 мг, 1,3 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 (S)-5-(аминометил)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-он (14) (374 мг, 85%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 340 [M+H]^+$ .

Стадия 3. (S)-N-((3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид (OBD-005)

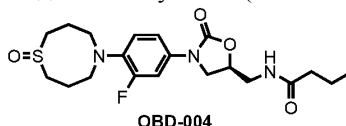


К раствору (S)-5-(аминометил)-3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-она (14) (374 мг, 1,1 ммоль) и масляной кислоты (97 мг, 1,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли НОВт (223 мг, 1,65 ммоль), EDCI (420 мг, 2,2 ммоль) и DIPEA (284 мг, 2,2 ммоль) при 25°C, затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч 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 = 80:1), получая (S)-N-((3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид (OBD-003) (252 мг, 56%) в виде твердого вещества белого цвета.

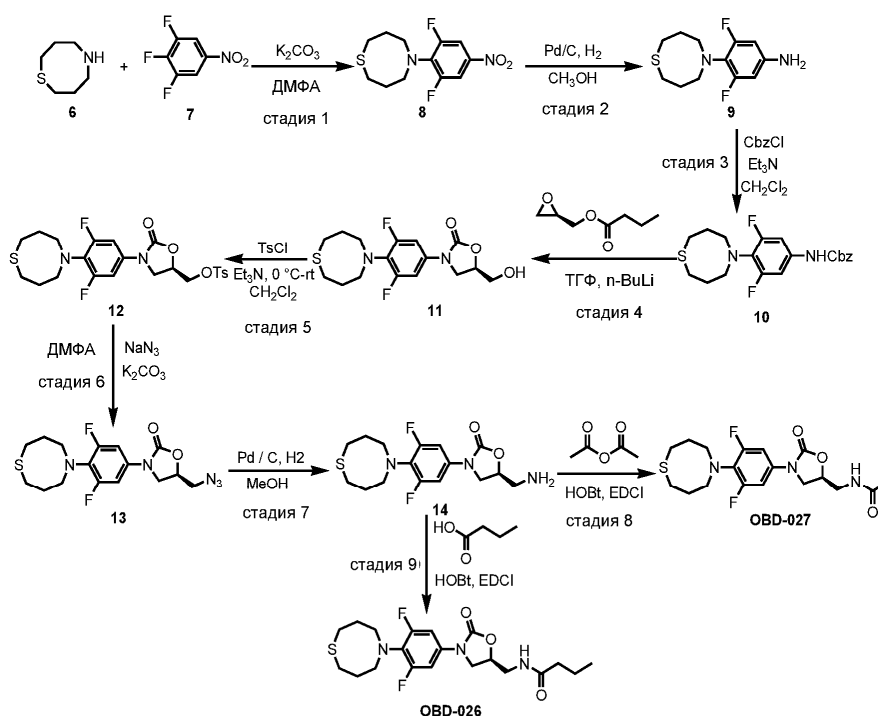
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (s, 2H), 7,03 (d,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,77 (d,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 4,02 (t,  $J = 9,0$  Гц, 2H), 3,70 (ddd,  $J = 20,7, 15,2, 7,7$  Гц, 4H), 3,48 (s, 4H), 2,95-2,68 (m, 4H), 2,20 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 2,06 (d,  $J = 6,1$  Гц, 4H), 1,64 (dd,  $J = 14,8, 7,4$  Гц, 4H), 0,91 (t,  $J = 7,4$  Гц, 4H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 409,9 [M+H]^+$ .

Стадия 4. Получение (OBD-004)

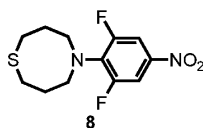


К раствору (S)-N-((3-(3-фтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамида (OBD-003) (150 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (10 мл) и 10 каплях воды добавляли пероксомоносульфат калия (225 мг, 0,37 ммоль) при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, контролировали с помощью ТСХ. Гасили тиосульфатом натрия и полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (OBD-004) (48 мг, 31%) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (301 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44 (dd,  $J = 14,7, 2,4$  Гц, 1H), 7,19-6,99 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,02 (t,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 3,78 (dd,  $J = 9,0, 6,6$  Гц, 1H), 3,66 (t,  $J = 4,6$  Гц, 2H), 3,38-3,09 (m, 6H), 2,99 (dd,  $J = 12,6, 6,3$  Гц, 2H), 2,20 (dd,  $J = 9,4, 5,3$  Гц, 6H), 1,71-1,56 (m, 2H), 0,91 (dd,  $J = 9,6, 5,1$  Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 425,8 [M+H]^+$ .

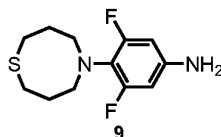


Стадия 1. Получение 5-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-1,5-тиазокана (8)



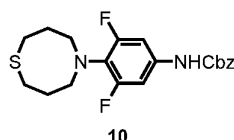
К раствору 1,5-тиазокана (6) (1 г, 7,6 ммоль) и 1,2,3-трифтор-5-нитробензола (1,35 г, 7,6 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (2,1 г, 15,2 ммоль) при 25°C, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере газообразного азота, контролировали с помощью ТСХ. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА : ПЭ = 3:1), получая 5-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-1,5-тиазокан (8) (1,64 г, 75%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 289 [M+H]^+$ .

Стадия 2. 3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)бензоламин (9)



В растворе 5-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-1,5-тиазокана (8) (1,64 г, 5,7 ммоль) и палладия на угле (200 мг) в MeOH (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 3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)бензоламин (9) (1,4 г, 94%) в виде белого масла и полученный неочищенный материал использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 259 [M+H]^+$ .

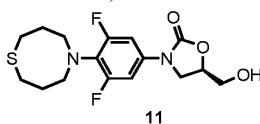
Стадия 3. Бензил-3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенилкарбамат (10)



К суспензии 3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)бензоламина (9) (1,4 г, 5,3 ммоль) и триэтиламина (1,07 г, 10,6 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли бензилхлорформиат (1,87 г, 10,6 ммоль) при -20°C в атмосфере газообразного азота, затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, 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 (ЭА : ПЭ = 10:1), получая бензил-3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенилкарбамат (10) (872 мг, 42%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 393 [M+H]^+$ .



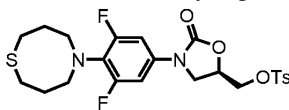
Стадия 4. (R)-3-(3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он (11)



11

К раствору бензил-3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенилкарбамата (10) (872 мг, 2,23 ммоль) в ТГФ (10 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере газообразного азота добавляли *n*-BuLi (1,4 мл, 3,34 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, после этого к смеси добавляли (R)-оксиран-2-илметилбутират (480 мг, 3,34 ммоль) в ТГФ при  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 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 (R)-3-(3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он (11) (519 мг, 65%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 359$  [M+H]<sup>+</sup>.

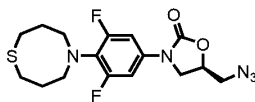
Стадия 5. (R)-3-(3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (12)



12

К суспензии (R)-3-(3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-она (11) (519 мг, 1,45 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (292 мг, 2,9 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (550 мг, 2,9 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере газообразного азота и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, 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 (R)-3-(3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (12) (594 мг, 80%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 513$  [M+H]<sup>+</sup>.

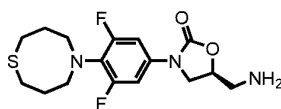
Стадия 6. (R)-5-(азидометил)-3-(3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-он (13)



13

К раствору (R)-3-(3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (12) (594 г, 1,2 ммоль) и азид натрия (75 мг, 1,2 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (160 мг, 2,4 ммоль) при  $25^{\circ}\text{C}$ , затем реакцию смесь перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  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 (R)-5-(азидометил)-3-(3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-он (13) (400 мг, 87%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 384$  [M+H]<sup>+</sup>.

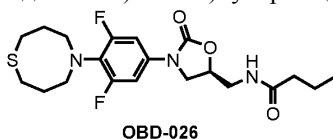
Стадия 7. (S)-5-(аминометил)-3-(3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-он (14)



14

К раствору (R)-5-(азидометил)-3-(3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-она (13) (400 г, 1,04 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли палладий на угле (100 мг) при  $25^{\circ}\text{C}$ , затем реакцию 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 (S)-5-(аминометил)-3-(3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-он (14) (331 г, 89%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 358$  [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 8. (S)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)-метил)бутирамид (OBD-026)

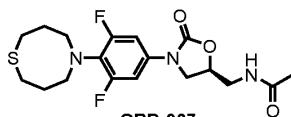


OBD-026

К раствору (S)-5-(аминометил)-3-(3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-она (14) (165 мг, 0,46 ммоль) и масляной кислоты (52 мг, 0,46 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли НОВt (95 мг, 0,7 ммоль), EDCI (175 мг, 0,92 ммоль) и DIPEA (118 мг, 0,92 ммоль) при 25°C, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч 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 = 80:1), получая (S)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид (OBD-026) (82 мг, 42%) в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (s, 1H), 7,14 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,02 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 2,22 (s, 2H), 1,90 (s, 5H), 1,66 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Гц, 2H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 428 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 9. N-(((S)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид (OBD-027)

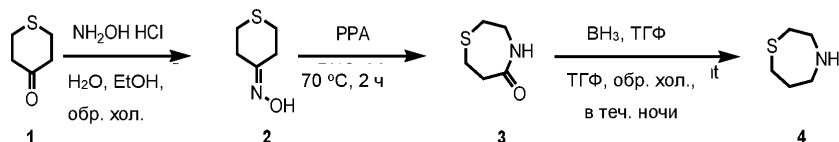


OBD-027

К раствору (S)-5-(аминометил)-3-(3,5-дифтор-4-(1,5-тиазокан-5-ил)фенил)оксазолидин-2-он (14) (165 мг, 0,46 ммоль) и масляной кислоты (52 мг, 0,46 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли НОВt (95 мг, 0,7 ммоль), EDCI (175 мг, 0,92 ммоль) и DIPEA (118 мг, 0,92 ммоль) при 25°C, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч 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 = 80:1), получая N-(((S)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид (OBD-027) (82 мг, 45%) в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (301 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23-6,85 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,90-4,66 (m, 1H), 4,17-3,86 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,88 (s, 5H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 400 [M+H]<sup>+</sup>.

Схема синтеза.



Эксперименты.

Тетрагидротиопиран-4-ониксид (2).

К раствору тетрагидротиопиран-4-она (20 г, 172 ммоль) в EtOH (150 мл) и H<sub>2</sub>O (50 мл) добавляли NH<sub>2</sub>OH·HCl (11,9 г, 172 ммоль), затем полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 4 ч в атмосфере газообразного азота, затем смесь концентрировали и сушили, получая тетрагидротиопиран-4-ониксид (2) (14,7 г, 66%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

1,4-тиазепан-5-он (3).

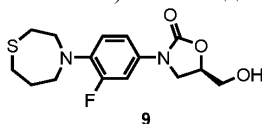
Смесь тетрагидротиопиран-4-ониксид (2) (14,7 г, 112 ммоль) и полифосфорной кислоты (50 г) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и вливали в ледяную воду, доводили pH до значения pH = 8, применяя раствор карбоната калия, проводили экстракцию посредством ЭА, органический слой концентрировали при пониженном давлении, получая 1,4-тиазепан-5-он (3) (11,9 г неочищенного, 81%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

1,4-тиазепан (4).

К раствору 1,4-тиазепан-5-она (3) (11,9 г, 105 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли BH<sub>3</sub> (158 мл, 158 моль) в ТГФ при 0°C, затем кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили CH<sub>3</sub>OH (50 мл). Растворитель выпаривали, получая 1,4-тиазепан (4) в виде белого масла (10,7 г, 87%) и полученный неочищенный материал использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 118 [M+H]<sup>+</sup>.

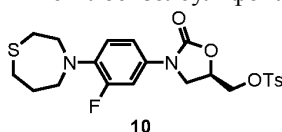


Стадия 4. (R)-3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он (9)



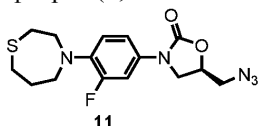
К раствору бензил-3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенилкарбамата (8) (2,34 г, 6,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере газообразного азота добавляли  $n\text{-BuLi}$  (4 мл, 9,7 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, после этого к смеси добавляли раствор (R)-оксиран-2-илметилбутирата (1,4 г, 9,7 ммоль) в ТГФ при  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 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:  $\text{MeOH} = 70:1$ ), получая (R)-3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он (9) (1,16 г, 55%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 327 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 5. (R)-3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (10)



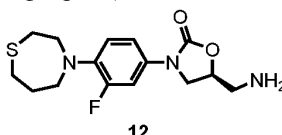
К суспензии (R)-3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-она (9) (1,16 г, 3,6 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (727 мг, 7,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (1,4 г, 7,2 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере газообразного азота и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, 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:  $\text{MeOH} = 50:1$ ), получая (R)-3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (10) (1,41 г, 41%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 481 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 1. (R)-5-(азидометил)-3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)оксазолидин-2-он (11)



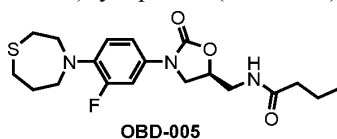
К раствору (R)-3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (10) (1,41 г, 2,95 ммоль) и азидата натрия (190 мг, 2,95 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (814 г, 5,9 ммоль) при  $25^{\circ}\text{C}$ , затем полученную реакционную смесь перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  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 (R)-5-(азидометил)-3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)оксазолидин-2-он (11) (830 мг, 80%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 352 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2. (S)-5-(аминометил)-3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)оксазолидин-2-он (12)



К раствору (R)-5-(азидометил)-3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)оксазолидин-2-она (11) (830 мг, 2,4 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) добавляли палладий на угле (100 мг) при  $25^{\circ}\text{C}$ , 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:  $\text{MeOH} = 50:1$ ), получая (S)-5-(аминометил)-3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)оксазолидин-2-он (12) (654 мг, 85%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 326 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

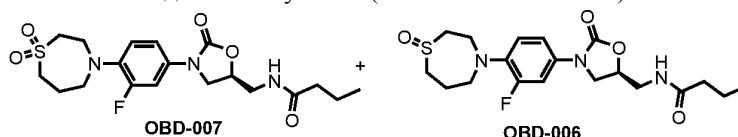
Стадия 3. (S)-N-((3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид (OBD-005)



К раствору (S)-5-(аминометил)-3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)оксазолидин-2-она (12) (654 мг, 2 ммоль) и масляной кислоты (177 мг, 2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли НОВt (405 мг, 3 ммоль), EDCI (764 мг, 4 ммоль) и DIPEA (516 мг, 4 ммоль) при 25°C, затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч 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 = 80:1), получая (S)-N-((3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид (OBD-005) (286 мг, 34%) в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42-7,23 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,75 (ddd, J = 9,0, 7,9, 4,6 Гц, 1H), 4,00 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 3,79 - 3,05 (m, 7H), 2,91 (dd, J = 16,2, 10,1 Гц, 2H), 2,70 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 2,28-2,13 (m, 2H), 2,13 -1,97 (m, 2H), 1,82-1,25 (m, 3H), 0,92 (t, J = 7,4 Гц, 3H), 0,01 (s, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 395,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. Получение (OBD-006 и OBD-007)



К раствору (S)-N-((3-(3-фтор-4-(1,4-тиазепан-4-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамида (OBD-005) (150 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (10 мл) и 10 каплях воды добавляли пероксомоносульфат калия (233 мг, 0,38 ммоль) при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, контролировали с помощью ТСХ. Гасили тиосульфатом натрия и полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (OBD-006) (50 мг, 32%) в виде твердого вещества белого цвета и (OBD-007) (24 мг, 15%) в виде твердого вещества белого цвета.

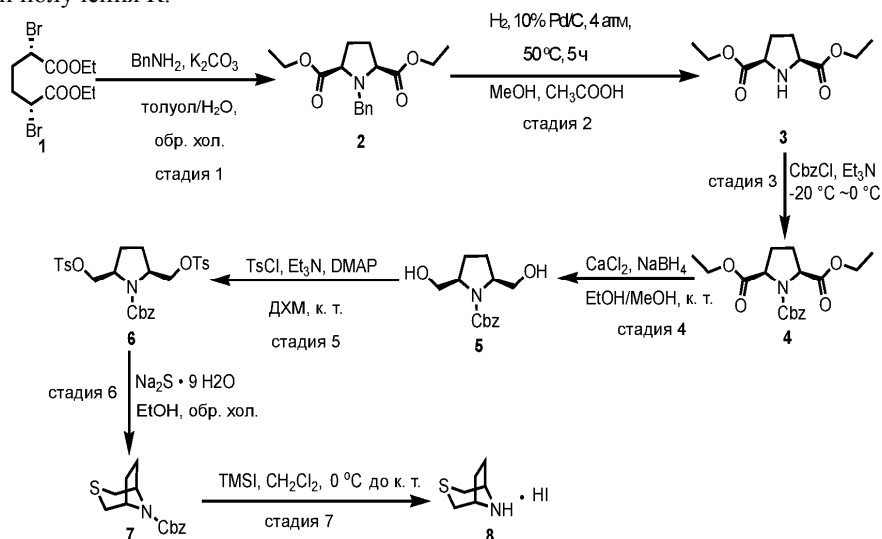
(OBD-006).

<sup>1</sup>H ЯМР (301 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,02 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 3,88 - 3,56 (m, 3H), 3,55-2,92 (m, 7H), 2,77 (s, 1H), 2,20 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,64 (dd, J = 14,9, 7,4 Гц, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 411,8 [M+H]<sup>+</sup>.

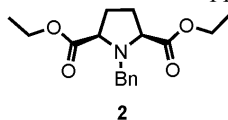
(OBD-007).

<sup>1</sup>H ЯМР (301 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,03 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 3,87 - 3,39 (m, 7H), 3,27 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 2,39 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 2,20 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,64 (dd, J = 14,8, 7,4 Гц, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 427,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Методики получения R.

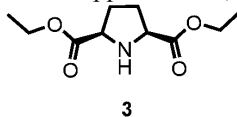


## Стадия 1. Получение (2S,5R)-диэтил-1-бензилпирролидин-2,5-дикарбоксилата (2)



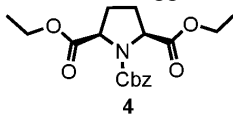
Смесь (2R,5S)-диэтил-2,5-дибромгександиоата (1) (100 г, 278 ммоль),  $\text{BnNH}_2$  (44,6 г, 416 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (76,84 г, 556 ммоль) в смеси толуол/ $\text{H}_2\text{O}$  перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение в течение ночи, контролировали с помощью ТСХ. Полученную смесь подвергали экстракции посредством  $\text{EtOAc}$ , промывали водой и солевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая (2S,5R)-диэтил-1-бензилпирролидин-2,5-дикарбоксилат (2) (63,75 г, 75%) в виде белого масла. ЖХ-МС (ПЭР)  $m/z = 306$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 2. (2S,5R)-диэтилпирролидин-2,5-дикарбоксилат (3)



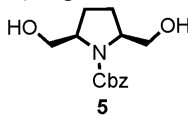
К раствору (2S,5R)-диэтил-1-бензилпирролидин-2,5-дикарбоксилата (2) (63,75 г, 209 ммоль) и палладия на угле (2 г) в  $\text{MeOH}$  (15 мл) добавляли  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (5 мл), затем реакционную смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в атмосфере газообразного водорода, 4 атм в течение 5 ч, контролировали с помощью ТСХ. Фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 216$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 3. (2S,5R)-1-бензил-2,5-диэтилпирролидин-1,2,5-трикарбоксилат (4)



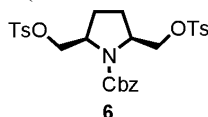
К раствору (2S,5R)-диэтилпирролидин-2,5-дикарбоксилата (3) (62 г, 288 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (58 г, 577 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли бензилхлорформиат (98 г, 577 ммоль) при  $-20^\circ\text{C}$  в атмосфере газообразного азота, затем полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, контролировали с помощью ТСХ. Смесь подвергали экстракции посредством ДХМ, промывали водой и солевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая (2S,5R)-1-бензил-2,5-диэтилпирролидин-1,2,5-трикарбоксилат (4) (80 г, 80%) в виде белого масла. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 350$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 4. (2S,5R)-бензил-2,5-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (5)



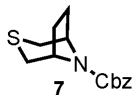
К перемешиваемому раствору (2S,5R)-1-бензил-2,5-диэтил пирролидин-1,2,5-трикарбоксилата (4) (80 г, 229 ммоль) в  $\text{EtOH-MeOH}$  (9:1; 200 мл) добавляли  $\text{CaCl}_2$  (76 г, 688 ммоль) и  $\text{NaBH}_4$  (43 г, 1146 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере газообразного азота, затем полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, контролировали с помощью ТСХ. Добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) и полученную смесь перемешивали еще 15 мин. Далее смесь концентрировали под вакуумом. Полученную смесь подвергали экстракции посредством  $\text{EtOAc}$ , затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая (2S,5R)-бензил-2,5-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (5) (32 г, 52%) в виде белого масла. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 266$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 5. (2S,5R)-бензил-2,5-бис(тозилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (6)



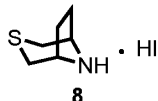
К перемешиваемому раствору (2S,5R)-бензил-2,5-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (5) (32 г, 121 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  в ДХМ (200 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (92 г, 483 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере газообразного азота, затем реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и проводили ее перемешивание в течение 5 ч, контролировали с помощью ТСХ. Полученную смесь подвергали экстракции посредством ДХМ, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ( $\text{ЭА} : \text{ПЭ} = 2:1$ ), получая (2S,5R)-бензил-2,5-бис(тозилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (6) (30 г, 43%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 574$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 6. 8-бензил-3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-1-карбоксилат (7)

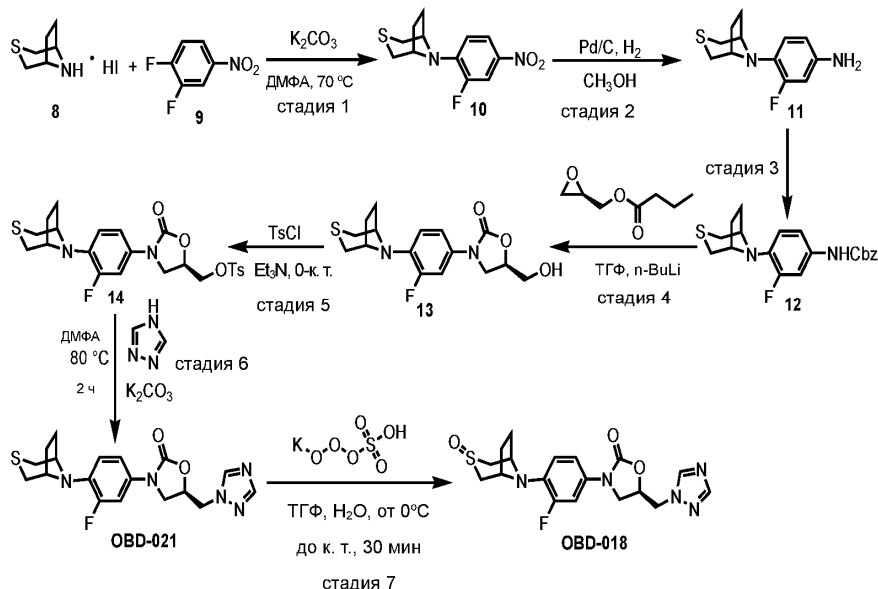


К перемешиваемому раствору (2S,5R)-бензил-2,5-бис(тозилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (6) (30 г, 50 ммоль) в EtOH (50 мл) и воде (50 мл) добавляли гидрат сульфида натрия (38 г, 157 ммоль) при комнатной температуре, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч, контролировали с помощью ТСХ. Смесь подвергали экстракции посредством ДХМ, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА : ПЭ = 10:1), получая 8-бензил-3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-1-карбоксилат (7) (10 г, 73%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 264 [M+H]^+$ .

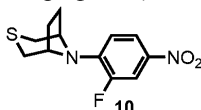
## Стадия 7. 3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октана гидроидид (8)



К перемешиваемому раствору 8-бензил-3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-1-карбоксилата (7) (10 г, 38 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли иодтриметилсилан (15 г, 75 ммоль) при 0°C в атмосфере газообразного азота, затем полученной реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали ее в течение 30 мин, контролировали с помощью ТСХ. Смесь подвергали экстракции посредством ДХМ, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 15:1), получая 3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октана гидроидид (8) (8,13 г, 84%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 130 [M+H]^+$ .

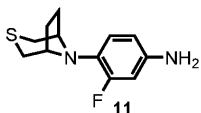


## Стадия 1. Получение 8-(2-фтор-4-нитрофенил)-3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октана (10)



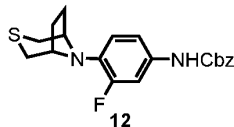
К раствору 3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октана гидроидида (8) (5,58 г, 21,7 ммоль) и 1,2-дифтор-4-нитробензола (3,8 г, 23,8 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (6 г, 43,4 ммоль) при 25°C в атмосфере газообразного азота и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, контролировали с помощью ТСХ. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА:ПЭ = 3:1), получая 8-(2-фтор-4-нитрофенил)-3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан (10) (4,89 г, 84%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 269 [M+H]^+$ .

## Стадия 2. 4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторбензоламин (11)



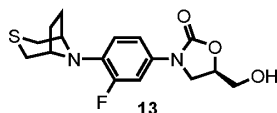
В растворе 8-(2-фтор-4-нитрофенил)-3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октана (10) (4,89 г, 18,2 ммоль) и палладия на угле (200 мг) в MeOH (15 мл) создавали атмосферу газообразного водорода и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, контролировали с помощью ТСХ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторбензоламин (11) (4,08 г, 94%) в виде белого масла и полученный неочищенный материал использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 239 [M+H]^+$ .

Стадия 3. Бензил-4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенилкарбамат (12)



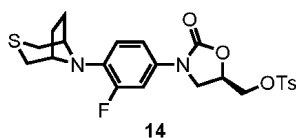
К суспензии 4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторбензоламина (11) (4,08 г, 17,1 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли фенолметилловый эфир 2,5-диоксо-1-пирролидинилкарбонической кислоты (6,38 г, 25,6 ммоль) при 0°C в атмосфере газообразного азота и полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C 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 бензил-4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенилкарбамат (12) (4,34 г, 68%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 373 [M+H]^+$ .

Стадия 4. (5R)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он (13)



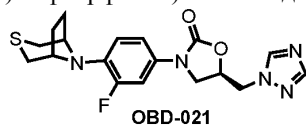
К раствору бензил-4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенилкарбамата (12) (4,34 г, 11,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере газообразного азота добавляли *n*-BuLi (7,3 мл, 17,5 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, после этого к смеси добавляли раствор (R)-оксиран-2-илметилбутирата (2,5 г, 17,4 ммоль) в ТГФ при -78°C, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 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 (5R)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он (13) (3,03 г, 77%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 339 [M+H]^+$ .

Стадия 5. ((R)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (14)



К суспензии (5R)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-она (13) (3,03 г, 8,9 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,8 г, 17,9 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (3,41 г, 17,9 ммоль) при 0°C в атмосфере газообразного азота и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, 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 ((R)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (14) (3,74 г, 85%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 493 [M+H]^+$ .

Стадия 6. (5R)-5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)оксазолидин-2-он (OBD-021)



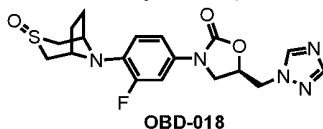
К раствору ((R)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (14) (500 мг, 1 ммоль) и 1H-1,2,4-триазола (140 мг, 2 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (280 мг, 2 ммоль) при 25°C, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере газообразного азота, контролировали с помощью ТСХ. Гасили хлоридом аммония, проводили экстракцию посредством ЭА, органический слой концентрирова-



ли при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА : ПЭ = 2:1), получая (5R)-5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)оксазолидин-2-он (OBD-021) (177 мг, 45%) в виде твердого вещества белого цвета.

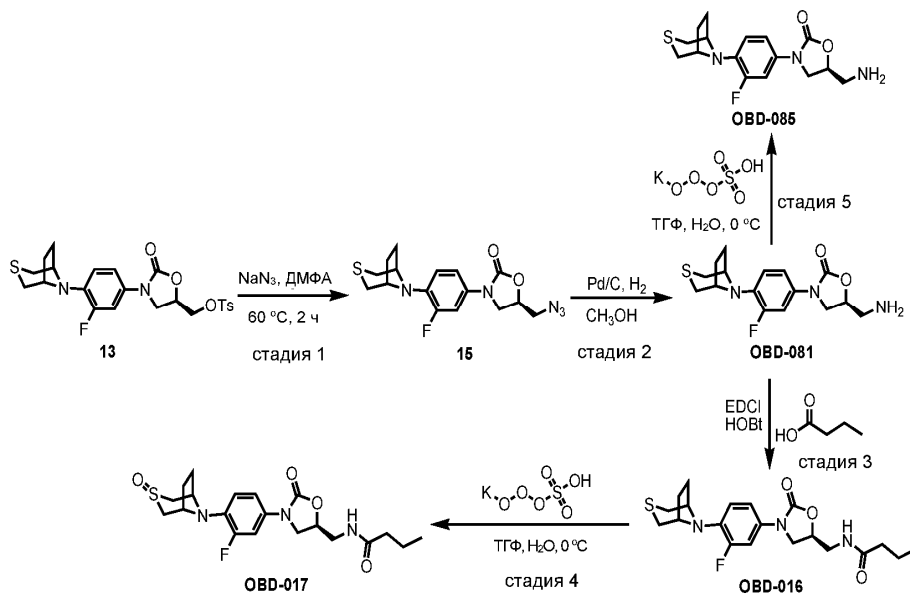
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,57 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 15,8, 2,1 Гц, 1H), 7,18 - 6,92 (m, 2H), 5,06 (dd, J = 8,9, 4,8 Гц, 1H), 4,72 - 4,52 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,17 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 3,84 (dt, J = 49,3, 24,7 Гц, 1H), 3,12 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 2,16 (s, 1H), 2,11 (s, 1H), 2,04 (s, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 7. Получение (OBD-018)

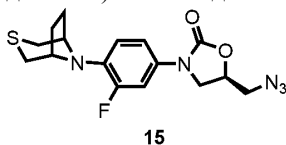


К раствору (5R)-5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)оксазолидин-2-она (OBD-021) (100 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (10 мл) и 10 каплях воды добавляли пероксомоносульфат калия (157 мг, 0,26 ммоль) при 0°C, затем реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, контролировали с помощью ТСХ. Гасили тиосульфатом натрия и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 80:1), получая (OBD-018) (52 мг, 50%) в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,17 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,20-8,03 (m, 1H), 7,44 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 7,28-7,02 (m, 2H), 5,08 (dd, J = 8,5, 5,1 Гц, 1H), 4,68-4,52 (m, 4H), 4,20 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 3,91 (dd, J = 8,7, 6,0 Гц, 1H), 3,56 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 2,48 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 2,06 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 1,79 (d, J = 7,6 Гц, 2H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 405,8 [M+H]<sup>+</sup>.

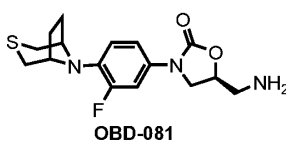


Стадия 1. (5R)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-5-(азидометил)оксазолидин-2-он (15)



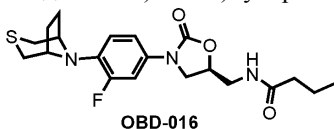
К раствору ((R)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (14) (2 г, 4 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (1,1 г, 8 ммоль) при 25°C, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере газообразного 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 (5R)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-5-(азидометил)оксазолидин-2-он (15) (1,01 г, 70%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 364 [M+H]^+$ .

Стадия 2. (5S)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-он (OBD-081)



К раствору (5R)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-5-(азидометил)оксазолидин-2-она (15) (1,01 г, 2,8 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 (5S)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-он (OBD-081) (800 мг, 85%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 338 [M+H]^+$ .

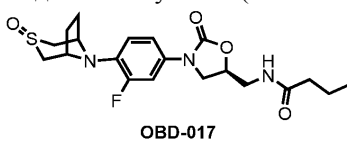
Стадия 3. N-(((S)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид (OBD-016)



К раствору (5S)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-она (OBD-081) (200 мг, 0,59 ммоль) и масляной кислоты (52 мг, 0,59 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли НОВт (95 мг, 0,7 ммоль), EDCI (170 мг, 0,88 ммоль) и DIPEA (115 мг, 0,88 ммоль) при 25°C, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч 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 = 80:1), получая N-(((S)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид (OBD-016) (156 мг, 65%) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,18 (s, 1H), 7,42 (d,  $J = 16,0$  Гц, 1H), 7,35-6,88 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,07 (t,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 3,77-3,57 (m, 1H), 3,51-3,27 (m, 2H), 3,12 (d,  $J = 12,4$  Гц, 2H), 2,09 (dd,  $J = 20,9, 12,2$  Гц, 8 ч), 1,47 (dd,  $J = 14,0, 7,1$  Гц, 2H), 0,80 (dd,  $J = 8,0, 6,7$  Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 407,9 [M+H]^+$ .

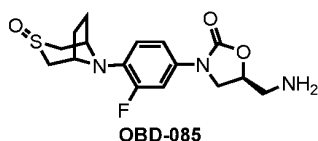
Стадия 4. Получение (OBD-017)



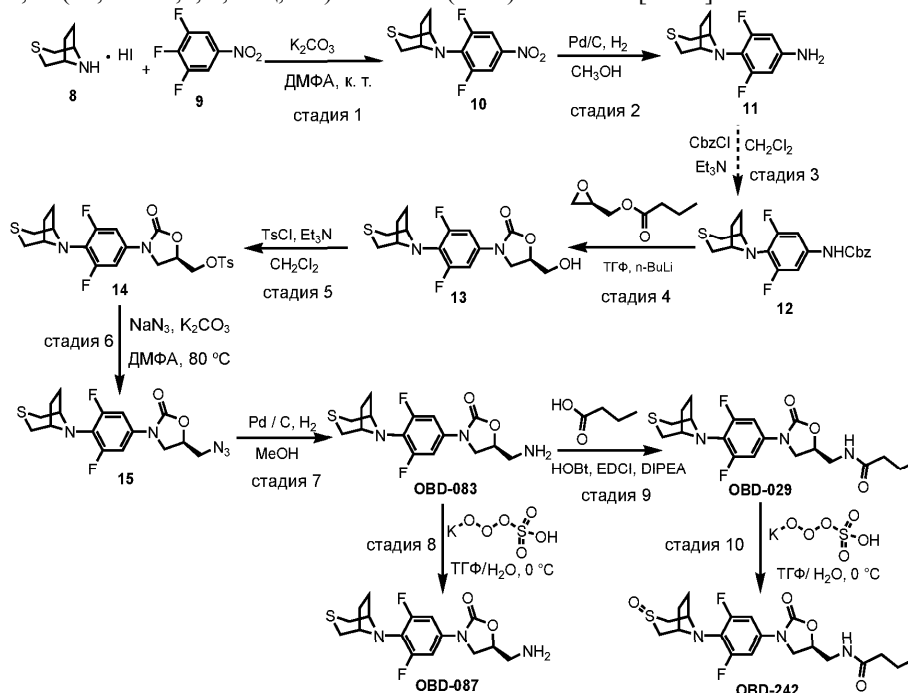
К раствору N-(((S)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамида (OBD-016) (100 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (10 мл) и 10 каплях воды добавляли пероксомоносульфат калия (157 мг, 0,26 ммоль) при 0°C, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, контролировали с помощью ТСХ. Гасили тиосульфатом натрия и полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (OBD-017) (16 мг, 15%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1H$  ЯМР (301 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,39 (dd,  $J = 15,8, 2,3$  Гц, 1H), 7,03 (d,  $J$

= 6,1 Гц, 2H), 6,78 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,94 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,81 - 3,66 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,42 (d, J = 10,3 Гц, 2H), 2,77 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,17 (dd, J = 25,1, 17,8 Гц, 4H), 1,84 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 1,56 (dq, J = 14,5, 7,2 Гц, 2H), 0,83 (t, J = 7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 423,8 [M+H]^+$ .

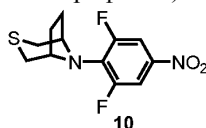
Стадия 4. Получение (OBD-085)



К раствору (5S)-3-(4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3-фторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-он (OBD-081) (100 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (10 мл) и 10 каплях воды добавляли пероксомоносульфат калия (182 мг, 0,29 ммоль) при 0°C, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, контролировали с помощью ТСХ. Гасили тиосульфатом натрия и полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (OBD-085) (28 мг, 28%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,52 (dd, J = 16,4, 2,2 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 8,9, 2,0 Гц, 1H), 7,13 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 4,58 (dd, J = 14,1, 4,9 Гц, 3H), 4,04 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,84 (dd, J = 8,7, 6,5 Гц, 1H), 3,56 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 2,81 (dd, J = 9,3, 4,9 Гц, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,79 (dd, J = 17,3, 9,5 Гц, 4H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 354 [M+H]^+$ .

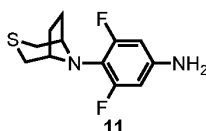


Стадия 1. Получение 8-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октана (10)



К раствору 3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октана гидроиодида (8) (5,0 г, 19,4 ммоль) и 1,2,3-трифтор-5-нитробензола (4,13 г, 23,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,35 г, 38,8 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 8-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан (10) (3,6 г, 65%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 287 [M+H]^+$ .

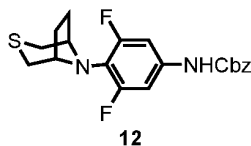
Стадия 2. 4-(3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторбензоламин (11)



В растворе 8-(2-фтор-4-нитрофенил)-3-тиа-8-аза-бицикло[3,2,1]октана (10) (3,6 г, 12,5 ммоль) и палладия на угле (200 мг) в MeOH (15 мл) создавали атмосферу газообразного водорода и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи, контролировали с помощью ТСХ. Филь-

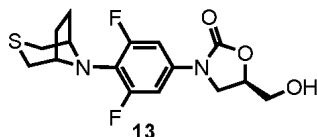
трат концентрировали при пониженном давлении, получая 4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторбензоламин (11) (2,9 г, 90%) в виде белого масла и полученный неочищенный материал использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 257 [M+H]^+$ .

Стадия 3. Бензил-4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенилкарбамат (12)



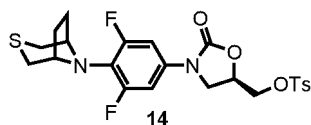
К суспензии 4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторбензоламина (11) (2,9 г, 11,2 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли фенолметилевый эфир 2,5-диоксо-1-пирролидинилкарбоновой кислоты (5,57 г, 22,4 ммоль) при 0°C в атмосфере газообразного азота и полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C 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 бензил-4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенилкарбамат (12) (3,0 г, 68%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 391 [M+H]^+$ .

Стадия 4. (5R)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он (13)



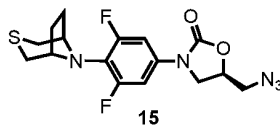
К раствору бензил-4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенилкарбамата (12) (3,0 г, 7,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере газообразного азота добавляли *n*-BuLi (4,8 мл, 11,5 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, после этого к смеси добавляли раствор (R)-оксиран-2-илметилбутирата (1,66 г, 11,5 ммоль) в ТГФ при -78°C, затем проводили нагревание до комнатной температуры и перемешивание в течение 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 (5R)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он (13) (2,3 г, 84%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 357 [M+H]^+$ .

Стадия 5. ((R)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (14)



К суспензии (5R)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-она (13) (2,3 г, 6,5 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,3 г, 13 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (2,45 г, 13 ммоль) при 0°C в атмосфере газообразного азота и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, 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 ((R)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (14) (2,81 г, 85%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 511 [M+H]^+$ .

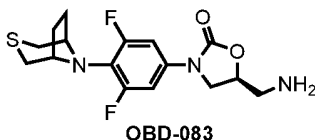
Стадия 6. (5R)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(азидометил)оксазолидин-2-он (15)



К раствору ((R)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (14) (2,81 г, 5,52 ммоль) и азида натрия (360 мг, 5,52 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,52 мг, 11,04 ммоль) при 25°C, затем 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 (5R)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(азидометил)оксазолидин-2-он (15) (1,85 г, 88%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 382 [M+H]^+$ .

Стадия 7. (5S)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-он (OBD-083)



К раствору (5R)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(азидометил)оксазолидин-2-она (15) (1,85 г, 4,87 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 (5S)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-он (OBD-083) (1,6 г, 90%) в виде твердого вещества белого цвета.

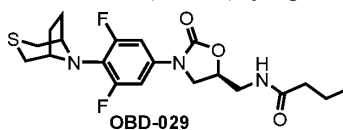
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,34-7,15 (m, 2H), 4,59 (td,  $J = 11,0, 5,0$  Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,99 (t,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 3,79 (dd,  $J = 8,9, 6,4$  Гц, 1H), 3,11 (dd,  $J = 12,6, 1,6$  Гц, 2H), 2,79 (qd,  $J = 13,7, 4,9$  Гц, 2H), 2,26 (dd,  $J = 12,4, 3,3$  Гц, 2H), 2,01 (s, 4H), 1,72 (d,  $J = 59,8$  Гц, 2H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 356 [M+H]^+$ .

Стадия 8. Получение (OBD-087)



К раствору (5S)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-она (OBD-083) (100 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (10 мл) и 10 каплях воды добавляли пероксомоносульфат калия (173 мг, 0,28 ммоль) при 0°C, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, контролировали с помощью ТСХ. Гасили тиосульфатом натрия и полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (OBD-087) (31 мг, 30%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,32 (t,  $J = 9,4$  Гц, 2H), 4,61 (dd,  $J = 8,8, 6,0$  Гц, 0H), 4,34 (s, 1H), 4,02 (t,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 3,82 (dd,  $J = 8,9, 6,4$  Гц, 1H), 3,68 (dd,  $J = 12,4, 3,7$  Гц, 1H), 2,81 (qd,  $J = 13,7, 4,9$  Гц, 1H), 2,58 (d,  $J = 11,6$  Гц, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,78 (q,  $J = 6,9$  Гц, 2H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 372 [M+H]^+$ .

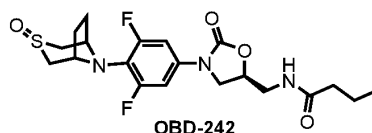
Стадия 9. N-(((S)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид (OBD-029)



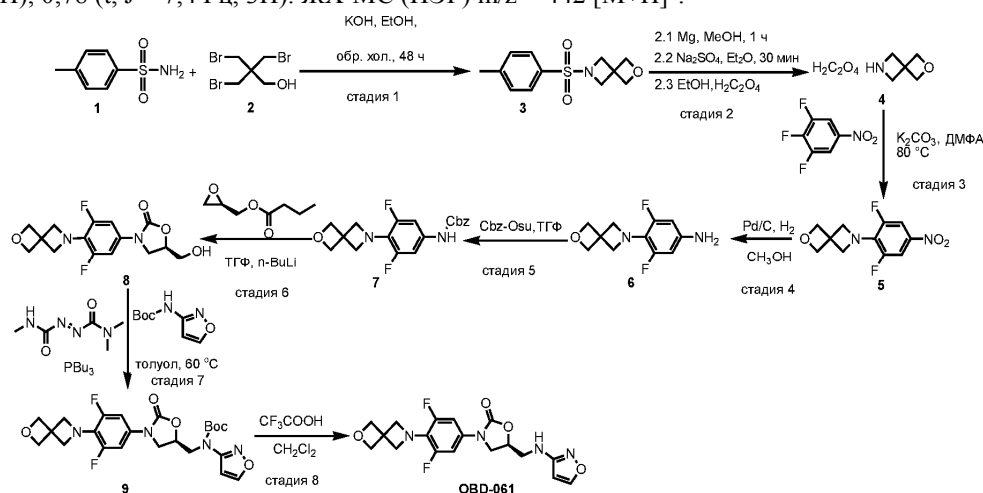
К раствору (5S)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-она (OBD-083) (200 мг, 0,56 ммоль) и масляной кислоты (52 мг, 0,59 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли НОВт (95 мг, 0,7 ммоль), EDCI (170 мг, 0,88 ммоль) и DIPEA (115 мг, 0,88 ммоль) при 25°C, затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч 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 = 80:1), получая N-(((S)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамид (OBD-029) (119 мг, 50%) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,18 (s, 1H), 7,22 (d,  $J = 12,2$  Гц, 2H), 4,73 (d,  $J = 3,6$  Гц, 1H), 4,07 (dd,  $J = 19,1, 10,0$  Гц, 3H), 3,68 (dd,  $J = 9,1, 6,2$  Гц, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,12 (d,  $J = 11,3$  Гц, 2H), 2,26 (dd,  $J = 12,4, 3,0$  Гц, 2H), 2,05 (dd,  $J = 16,8, 9,5$  Гц, 6H), 1,47 (dd,  $J = 14,7, 7,3$  Гц, 2H), 0,79 (t,  $J = 7,4$  Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 426 [M+H]^+$ .

## Стадия 10. Получение (OBD-242)



К раствору N-(((S)-3-(4-(3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)бутирамида (OBD-029) (100 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (10 мл) и 10 каплях воды добавляли пероксомоносульфат калия (144 мг, 0,23 ммоль) при 0°C, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, контролировали с помощью ТСХ. Гасили тиосульфатом натрия и полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (OBD-242) (30 мг, 15%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 12,7 Гц, 3H), 4,77-4,69 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,07 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 9,0 Гц, 3H), 3,40 (dd, J = 11,0, 5,5 Гц, 1H), 2,56 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 2,06 (t, J = 7,3 Гц, 4H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 2H), 0,78 (t, J = 7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 442 [M+H]<sup>+</sup>.



## Стадия 1. Получение (3).

К раствору *p*-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 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 2. Получение (4).

Смесь (3) (10 г, 39,5 ммоль) и магния (6,7 г) в метаноле (15 мл) обрабатывали ультразвуком в течение 1 ч при 40°C, после этого растворитель удаляли при пониженном давлении, получая вязкий остаток серого цвета, добавляли Et<sub>2</sub>O 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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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]<sup>+</sup>.

## 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]<sup>+</sup>.

## 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).

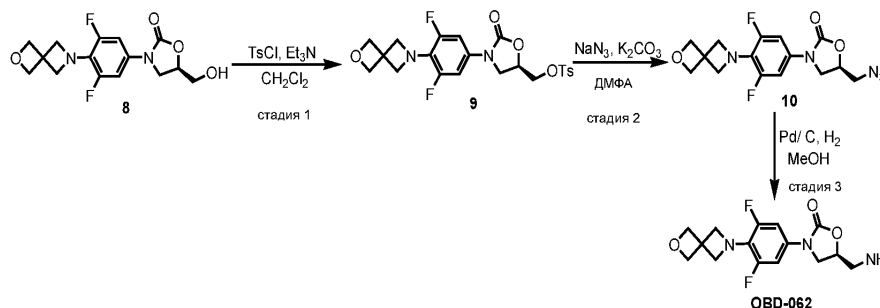
К раствору (7) (1,6 г, 4,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере газообразного азота добавляли *n*-BuLi (2,8 мл, 6,8 ммоль), затем смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, после этого раствор (R)-оксиран-2-илметилбутирата (980 мг, 6,8 ммоль) в ТГФ добавляли к смеси при -78°C, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 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.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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<sub>3</sub>N (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)  $m/z = 481 [M+H]^+$ .

Стадия 2. Получение (10).

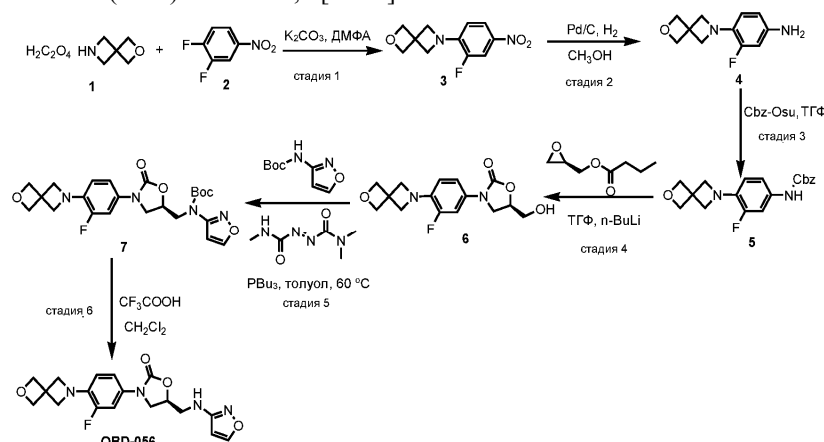
К раствору (9) (2,65 г, 5,52 ммоль) и азида натрия (360 мг, 5,52 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,52 мг, 11,04 ммоль) при 25°C, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере газообразного азота, контролировали с помощью ТСХ. Гасили хлоридом 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)  $m/z = 352 [M+H]^+$ .

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 газо-

образного водорода, контролировали с помощью ТСХ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ: МеОН = 50:1), получая (OBD-062) (1,3 г, 85%) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  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  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (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. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$  = 239  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 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-диоксо-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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 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  $n\text{-BuLi}$  (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 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: МеОН = 70:1), получая (8) (1,2 г, 84%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$  = 309  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 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)- $\text{N}_1, \text{N}_1, \text{N}_2$ -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) (298 мг, 37%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$  = 475  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

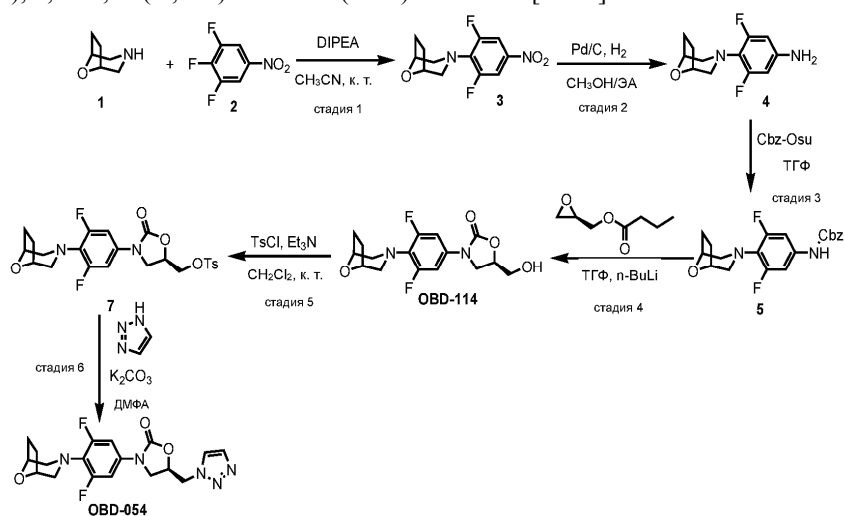
#### Стадия 6. Получение (OBD-056).

К раствору (9) (298 мг, 0,6 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 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.

$^1\text{H}$  ЯМР (301 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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)  $m/z = 375$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Стадия 1. Получение 3-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октана (3).

К раствору 8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октана (1) (5,0 г, 44,2 ммоль) и 1,2,3-трифтор-5-нитробензола (8,6 г, 48,6 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12,2 г, 88,4 ммоль) при  $25^\circ\text{C}$ , затем полученную реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  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-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан (3) (9,3 г, 78%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 271$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2. Получение 4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторбензоламина (4).

В растворе 3-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октана (3) (9,3 г, 34,4 ммоль) и палладия на угле (1 г) в MeOH (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-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторбензоламин (4) (7,8 г, 95%) в виде белого масла и полученный неочищенный материал использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 241$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3. Получение бензил-4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенилкарбамата (5).

К суспензии 4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторбензоламина (4) (7,8 г, 32,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли фенилметилэтер 2,5-диоксо-1-пирролидинилкарбоновой кислоты (12 г, 48,7 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере газообразного азота и полученную реакционную смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  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 бензил-4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенилкарбамат (5) (8,2 г, 68%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 375$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 4. Получение 3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он (OBD-114).

К раствору бензил-4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенилкарбамата (5) (8,2 г, 22,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере газообразного азота добавляли  $n\text{-BuLi}$  (13,8 мл, 33,1 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, после этого к смеси добавляли раствор (R)-оксиран-2-илметилбутирата (4,7 г, 33,1 ммоль) в ТГФ при  $-78^\circ\text{C}$ , затем смесь 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 3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он (OBD-114) (4,5 г, 60%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 341$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 5. Получение 3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенил)-2-

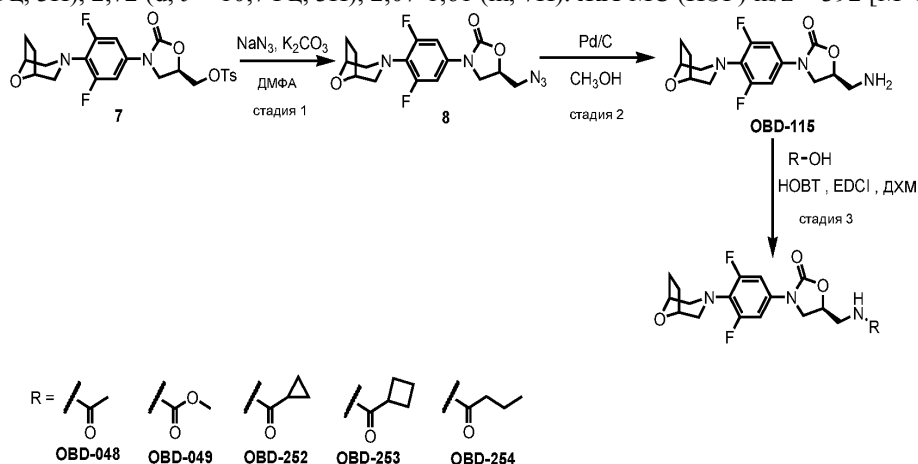
оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (7).

К суспензии 3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-она (OBD-114) (4,5 г, 13,3 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (2,7 г, 26,6 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (5 г, 26,6 ммоль) при 0°C в атмосфере газообразного азота и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, 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 3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (7) (5,58 г, 85%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 495 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6. Получение 5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенил)оксазолидин-2-она (OBD-054).

К раствору 3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (7) (300 мг, 0,6 ммоль) и 1H-1,2,3-триазола (42 мг, 0,6 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (166 мг, 1,2 ммоль) при 25°C, затем 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 препаративной ВЭЖХ, получая 5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенил)оксазолидин-2-он (OBD-054) (82 мг, 35%) в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 5,11 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,79 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 4,18 (dd, J = 23,1, 13,7 Гц, 3H), 3,91-3,70 (m, 1H), 3,23 (d, J = 10,9 Гц, 3H), 2,72 (d, J = 10,7 Гц, 3H), 2,07-1,61 (m, 7H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 392 [M+H]<sup>+</sup>.



Стадия 1. Получение 3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(азидометил)оксазолидин-2-она (8).

К раствору 3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (7) (4 г, 8 ммоль) и азид натрия (526 мг, 8 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,2 мг, 16 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 3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(азидометил)оксазолидин-2-он (8) (2,57 г, 88%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 366 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. Получение 3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-она (OBD-115).

К раствору 3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(азидометил)оксазолидин-2-она (8) (2,57 г, 7 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли палладий на угле (300 мг) при 25°C, затем полученную 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 3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-он (OBD-115) (2,1 г, 85%) в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,20 (m, 2H), 4,62 (td, J = 10,9, 4,9 Гц, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,02 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,81 (dd, J = 8,9, 6,3 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 2,81 (ddd, J = 28,3, 18,6, 7,7 Гц, 4H), 2,21

(s, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 340 [M+H]^+$ .

Стадия 3. Получение (OBD-048, 049, 252, 253, 254).

К раствору 3-(4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-она (OBD-115) (200 мг, 0,59 ммоль) и R-OH (0,59 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HOBT (119 мг, 0,88 ммоль), EDCI (225 мг, 1,18 ммоль) и DIPEA (152 мг, 1,18 ммоль) при 25°C, затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч 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 = 80:1), получая (OBD-048, 049, 252, 253, 254) в виде твердого вещества белого цвета.

OBD-048.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,06 (d, J = 10,9 Гц, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,98 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 19,8, 11,0 Гц, 3H), 3,45 (d, J = 10,9 Гц, 3H), 2,78 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 2,11 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,98 (d, J = 24,1 Гц, 6H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 426 [M+H]^+$ .

OBD-049.

<sup>1</sup>H ЯМР (301 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,06 (d, J = 11,0 Гц, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,97 (t, J = 9,0 Гц, 2H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,56 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,77 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 2,10 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 1,92 (d, J = 5,0 Гц, 2H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 397,7 [M+H]^+$ .

OBD-252.

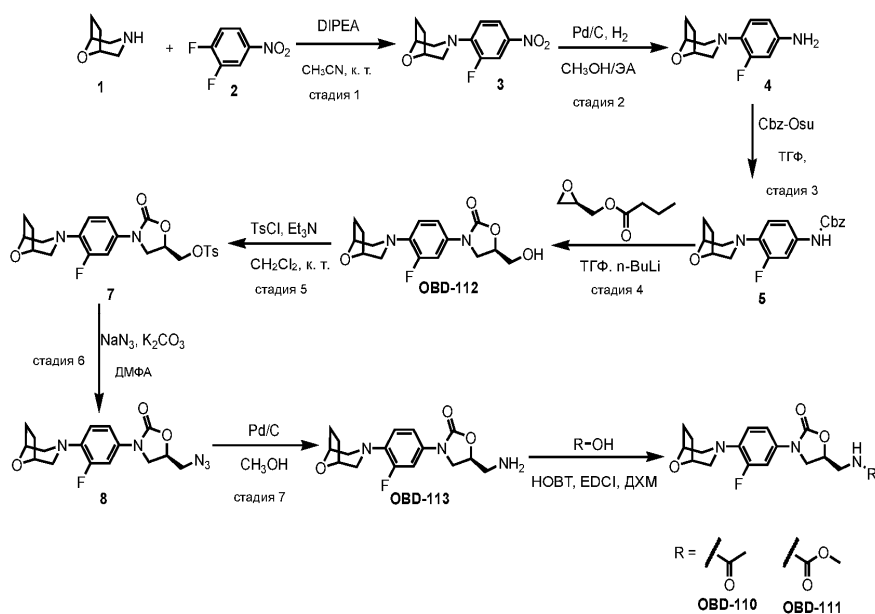
<sup>1</sup>H ЯМР (301 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,07 (d, J = 11,0 Гц, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,97 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,78-3,62 (m, 3H), 3,46 (d, J = 10,1 Гц, 2H), 2,79 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 2,12 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 1,94 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 1,43 -1,33 (m, 1H), 0,95 (dd, J = 9,5, 4,4 Гц, 2H), 0,78 (d, J = 6,4 Гц, 2H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 408,1 [M+H]^+$ .

OBD-253.

<sup>1</sup>H ЯМР (301 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,07 (d, J = 11,0 Гц, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,98 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 3,79-3,59 (m, 3H), 3,45 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,79 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 2,38-2,10 (m, 6H), 2,00-1,79 (m, 4H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 422,1 [M+H]^+$ .

OBD-254.

<sup>1</sup>H ЯМР (301 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,17-6,96 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,98 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,82-3,64 (m, 3H), 3,45 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 2,79 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 2,38 - 2,06 (m, 4H), 1,98-1,78 (m, 2H), 1,63 (dq, J = 14,7, 7,3 Гц, 2H), 1,26 (s, 1H), 0,90 (t, J = 7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 410,1 [M+H]^+$ .



Стадия 1. Получение 3-(2-фтор-4-нитрофенил)-8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октана (3).

К раствору 8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октана (1) (5,0 г, 44,2 ммоль) и 1,2-дифтор-4-нитробензола (7,7 г, 48,6 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,2 г, 88,4 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 = 5:1), получая 3-(2-фтор-4-нитрофенил)-8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан (3) (9,1 г, 82%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 253 [M+H]^+$ .

Стадия 2. Получение 4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторбензоламина (4).

В растворе 3-(2-фтор-4-нитрофенил)-8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октана (3) (9,1 г, 36,2 ммоль) и палладия на угле (1 г) в MeOH (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-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторбензоламин (4) (7,3 г, 91%) в виде белого масла и полученный неочищенный материал использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 223 [M+H]^+$ .

Стадия 3. Получение бензил-4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторфенилкарбамата (5).

К суспензии 4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторбензоламина (4) (7,3 г, 32,9 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли фенилметилловый эфир 2,5-диоксо-1-пирролидинилкарбоновой кислоты (16,4 г, 65,88 ммоль) при 0°C в атмосфере газообразного азота и 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 (ПЭ: ЭА = 10:1), получая бензил-4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторфенилкарбамат (5) (7,1 г, 61%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 357 [M+H]^+$ .

Стадия 4. Получение 3-(4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-она (OBD-112).

К раствору бензил-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторфенилкарбамата (5) (7,1 г, 20,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере газообразного азота добавляли n-BuLi (12,5 мл, 30,1 ммоль), затем смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, после этого к смеси добавляли раствор (R)-оксиран-2-илметилбутирата (4,3 г, 30,1 ммоль) в ТГФ при -78°C, затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 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 3-(4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он (OBD-112) (3,9 г, 60%) в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (301 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,46 (dd, J = 15,4, 2,5 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 7,03-6,84 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,64 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,00 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,57 (d, J = 24,9 Гц, 2H), 3,00 (d, J = 11,2 Гц, 3H), 2,85 (d, J = 10,9 Гц, 2H), 2,08-1,63 (m, 5H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 323 [M+H]^+$ .

Стадия 5. Получение 3-(4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (7).

К суспензии 3-(4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-она (OBD-112) (3,9 г, 12 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,2 г, 24 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (2,3 г, 24 ммоль) при 0°C в атмосфере газообразного азота и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, 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 3-(4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (7) (4,86 г, 85%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 477 [M+H]^+$ .

Стадия 6. Получение 3-(4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторфенил)-5-(азидометил)оксазолидин-2-она (8).

К раствору 3-(4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (7) (4,86 г, 10,2 ммоль) и азид натрия (663 мг, 10,2 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 г, 20,4 ммоль) при 25°C, затем 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 3-(4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторфенил)-5-(азидометил)оксазолидин-2-он (8) (2,97 г, 84%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 348 [M+H]^+$ .

Стадия 7. Получение 3-(4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-она (OBD-113).

К раствору 3-(4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторфенил)-5-(азидометил)оксазолидин-2-она (8) (2,97 г, 8,5 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли палладий на угле (300 мг) при 25°C, затем полученную 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 3-(4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-он (OBD-113) (2,2 г, 81%) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (301 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53-7,35 (m, 1H), 7,09 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 6,96-6,73 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,00 (t,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 3,89-3,74 (m, 1H), 3,06 (dd,  $J = 21,9, 11,0$  Гц, 6H), 2,27-1,85 (m, 4H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 322$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 8. Получение (OBD-110, 111).

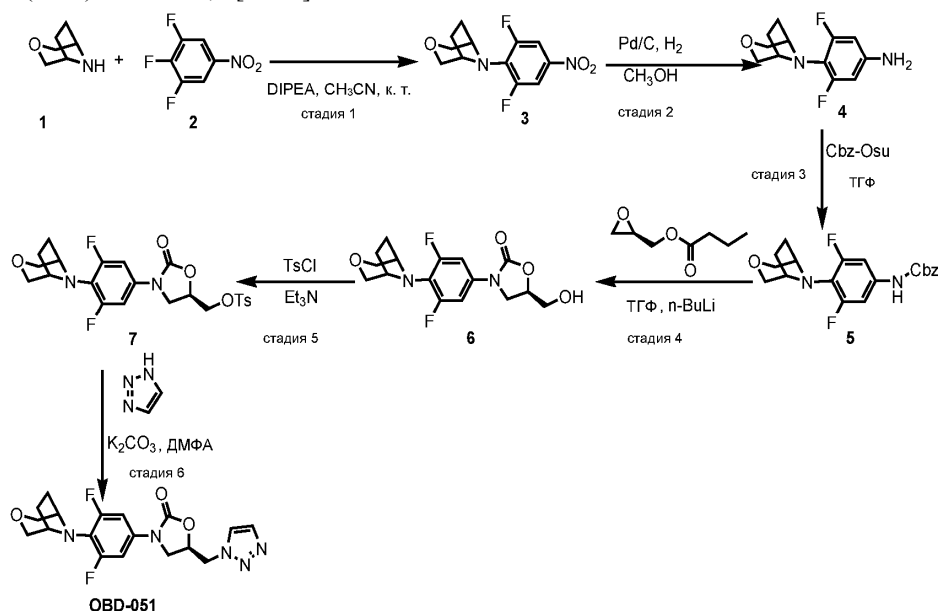
К раствору 3-(4-(8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3-фторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-она (OBD-113) (200 мг, 0,62 ммоль) и R-OH (0,62 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HOBT (126 мг, 0,96 ммоль), EDCI (237 мг, 1,24 ммоль) и DIPEA (160 мг, 1,24 ммоль) при 25°C, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч 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 = 80:1), получая (OBD-110, 111) в виде твердого вещества белого цвета.

OBD-110.

$^1\text{H}$  ЯМР (301 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51-7,32 (m, 1H), 7,02 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 6,83 (t,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,00 (t,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 3,85-3,49 (m, 3H), 3,05 (dd,  $J = 23,2, 10,6$  Гц, 4H), 2,32-1,67 (m, 8 ч). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 426$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

OBD-111.

$^1\text{H}$  ЯМР (301 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,17 (s, OH), 5,20-5,02 (m, 1H), 4,85-4,62 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,09 (d,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 2,05 (d,  $J = 42,7$  Гц, 3H), 1,83-1,35 (m, 3H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 397,7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Стадия 1. Получение 8-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октана (3).

К раствору 3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октана (1) (5,0 г, 44,2 ммоль) и 1,2,3-трифтор-5-нитробензола (8,6 г, 48,6 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12,2 г, 88,4 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 8-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан (3) (9,3 г, 78%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 271$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2. Получение 4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторбензоламина (4).

В растворе 3-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-8-окса-3-аза-бицикло[3,2,1]октана (3) (9,3 г, 34,4 ммоль) и палладия на угле (1 г) в MeOH (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-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторбензоламин (4) (7,8 г, 95%) в виде белого масла и полученный неочищенный материал использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 241$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3. Получение бензил-4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенилкарбамата (5).

К суспензии 4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ил)-3,5-дифторбензоламина (4) (7,8 г, 32,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли фенилметилловый эфир 2,5-диоксо-1-пирролидинилкарбоновой кислоты (12 г, 48,7 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 пони-

женном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ : ЭА = 10:1), получая бензил-4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенилкарбамат (5) (8,2 г, 68%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 375 [M+H]^+$ .

Стадия 4. Получение ((R)-3-(4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-она (6).

К раствору бензил-4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенилкарбамата (5) (8,2 г, 22,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере газообразного азота добавляли  $n\text{-BuLi}$  (13,8 мл, 33,1 ммоль), затем смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, после этого раствор (R)-оксиран-2-илметилбутирата (4,7 г, 33,1 ммоль) в ТГФ добавляли к смеси при  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 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 ((R)-3-(4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-он (6) (4,5 г, 60%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 341 [M+H]^+$ .

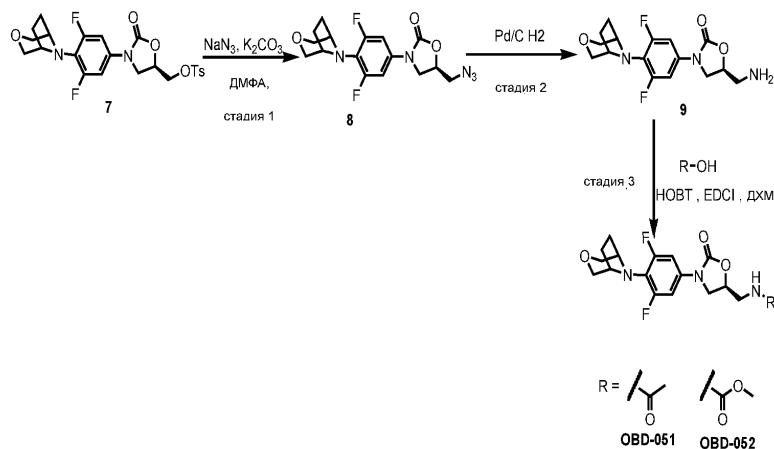
Стадия 5. Получение ((R)-3-(4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (7).

К суспензии ((R)-3-(4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(гидроксиметил)оксазолидин-2-она (6) (4,5 г, 13,3 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,7 г, 26,6 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (5 г, 26,6 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере газообразного азота и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, 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 ((R)-3-(4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (7) (5,58 г, 85%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 495 [M+H]^+$ .

Стадия 6. Получение ((R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)оксазолидин-2-она (OBD-055).

К раствору ((R)-3-(4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (7) (300 мг, 0,6 ммоль) и 1H-1,2,3-триазола (42 мг, 0,6 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (166 мг, 1,2 ммоль) при  $25^{\circ}\text{C}$ , затем реакционную смесь перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  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 ррег-ВЭЖХ, получая ((R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)оксазолидин-2-он (OBD-055) (82 мг, 35%) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (301 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,78 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,08 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 3,90 (t, J = 8,9 Гц, 4H), 3,58 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 2,04 (t, J = 8,0 Гц, 4H), 1,76 (s, 2H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z = 391,8 [M+H]^+$ .



Стадия 1. Получение ((R)-3-(4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(азидометил)оксазолидин-2-она (8).

К раствору ((R)-3-(4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (7) (4 г, 8 ммоль) и азид натрия (526 мг, 8 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,2 г, 16 ммоль) при  $25^{\circ}\text{C}$ , затем реакционную смесь перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  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 (5R)-3-(4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(азидометил)оксазолидин-2-он (8) (2,4 г, 82%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$  = 366  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. Получение (5S)-3-(4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-она (9).

К раствору (5R)-3-(4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(азидометил)оксазолидин-2-она (8) (2,4 г, 6,5 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли палладий на угле (300 мг) при 25°C, затем полученную 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 (5S)-3-(4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-он (9) (1,9 г, 86%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$  = 340  $[M+H]^+$ .

Стадия 3. Получение (OBD-051, 052).

К раствору (5S)-3-(4-(3-окса-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-8-ил)-3,5-дифторфенил)-5-(аминометил)оксазолидин-2-она (9) (200 мг, 0,59 ммоль) и R-OH (0,59 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HOBT (119 мг, 0,88 ммоль), EDCI (224 мг, 1,18 ммоль) и DIPEA (152 мг, 1,18 ммоль) при 25°C, затем полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч 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 = 80:1), получая (OBD-051, 052) в виде твердого вещества белого цвета.

OBD-051.

$^1H$  ЯМР (301 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,99 (t, J = 9,3 Гц, 2H), 5,38 (s, 1H), 4,84-4,69 (m, 1H), 3,98-3,86 (m, 4H), 3,75-3,60 (m, 4H), 2,24-1,97 (m, 8 ч). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$  = 381,9  $[M+H]^+$ .

OBD-052.

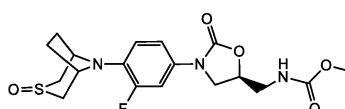
$^1H$  ЯМР (301 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,06 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,02-3,86 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,58 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 2,02 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 1,80 (s, 4H), 0,98 (d, J = 6,7 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$  = 398,0  $[M+H]^+$ .

Пример 13.

Синтез соединений согласно дополнительным вариантам реализации настоящего изобретения.

Аналогично тому, как раскрыто выше в примерах 8 и 12, были получены следующие соединения:

ОТВ-518

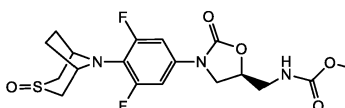


Метил-(((5S)-3-(3-фтор-4-((1R,5S)-3-оксидо-3-тия-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)карбамат.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,45 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,83 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 5,17-5,12 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,62 (ушир. s, 2H), 4,02 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 3,77 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 3,69-3,53 (m, 4H), 3,45 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 2,86 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 2H).

МСВР (ИЭР):  $m/z$   $[M+H]^+$  расчетное значение для  $C_{18}H_{23}FN_3O_5S$ : 412,1344; экспериментальное значение: 412,1359.

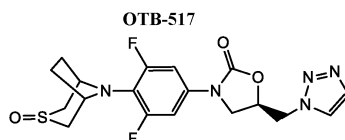
ОТВ-519



Метил-(((5S)-3-(3,5-дифтор-4-((1R,5S)-3-оксидо-3-тия-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)карбамат.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,13 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,46 (ушир. s, 2H), 3,98 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,76-3,69 (m, 4H), 3,60-3,49 (m, 3H), 2,94 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 2,20-2,18 (m, 2H), 1,87-1,85 (m, 2H).

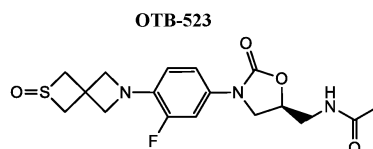
МСВР (ИЭР):  $m/z$   $[M+H]^+$  расчетное значение для  $C_{18}H_{22}F_2N_3O_5S$ : 430,1248; экспериментальное значение: 430,1259.



(5R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(3,5-дифтор-4-((1R,5S)-3-оксидо-3-тиа-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)фенил)оксазолидин-2-он

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,79 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,98 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,79 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,43 (ушир. s, 2H), 4,10 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,55 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 2,92 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H).

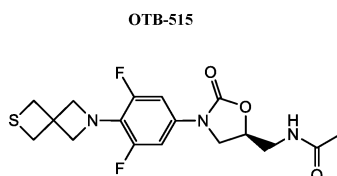
МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 424,1249; экспериментальное значение: 424,1271



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

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

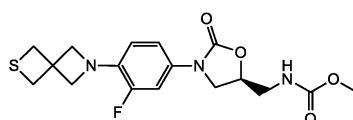
МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 382,1237; экспериментальное значение: 382,1217.



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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

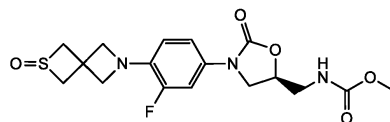
m/z [M+Na]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 383,1115; экспериментальное значение: 384,0.



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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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, 6 H), 3,42 (s, 4H).

m/z [M+Na]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 381,1159; экспериментальное значение: 404,1.



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

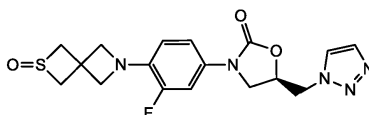
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,51 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,80 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 5,09 (ушир. s, 1H), 4,76 (ушир. s, 1H), 4,16 (d, J = 13,2 Гц, 4H), 4,01-3,98 (m, 3H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,46-3,44 (m, 2H).

МСВР (ИЭР): m/z [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 398,1186; экспериментальное значение: 398,1166.



043707

ОТВ-247

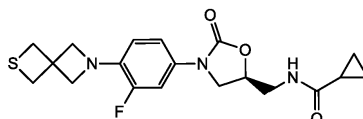


(R)-5-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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

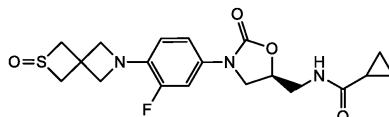


(S)-N-((3-(3-фтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклопропанкарбоксамид.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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

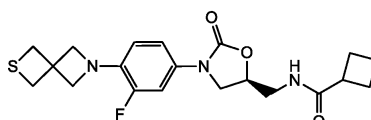


(S)-N-((3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклопропанкарбоксамид.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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

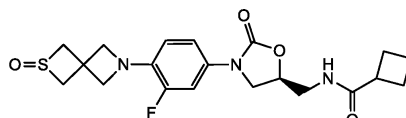


(S)-N-((3-(3-фтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклобутанкарбоксамид.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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



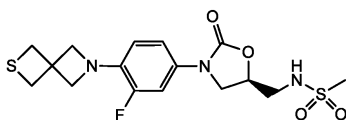
(S)-N-((3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклобутанкарбоксамид.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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.

043707

ОТВ-260-2А

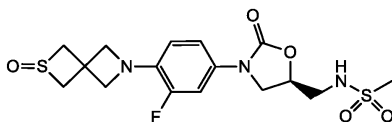


(R)-N-((3-(3-фтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)метансульфонамид.

Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 401,0879; экспериментальное значение: 402,1.

ОТВ-260-2В

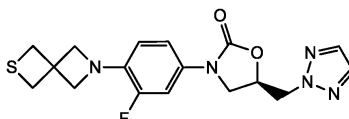


(R)-N-((3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)метансульфонамид.

Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 417,0828; экспериментальное значение: 418,0.

ОТВ-260-5А

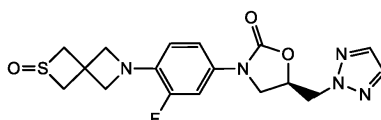


(R)-5-((2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он.

Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 375,1165; экспериментальное значение: 376,1.

ОТВ-260-5В

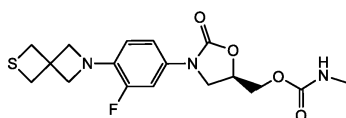


(R)-5-((2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)оксазолидин-2-он.

Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 391,1114; экспериментальное значение: 392,1.

ОТВ-260-4А



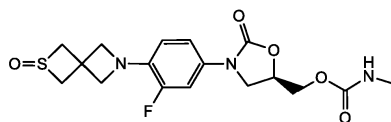
(R)-3-(3-фтор-4-(2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метилметилкарбамат.

Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 381,1159; экспериментальное значение: 382,0.

043707

ОТВ-260-4В

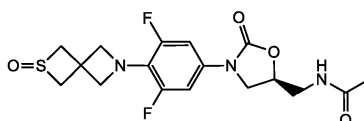


(R)-3-(3-(3-фтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метилкарбамат.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 397,1108; экспериментальное значение: 398,0.

ОТВ-520

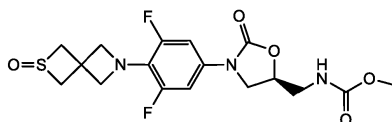


(S)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 400,1143; экспериментальное значение: 400,1158.

ОТВ-253

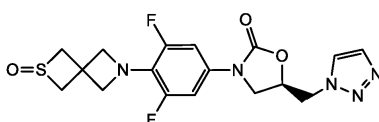


(S)-метил-((3-(3,5-дифтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)карбамат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 416,1086, экспериментальное значение: 416,1073.

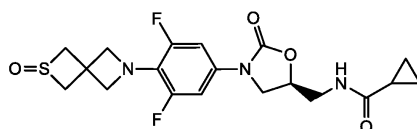
ОТВ-522



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 409,1020; экспериментальное значение: 410,1.

ОТВ-252

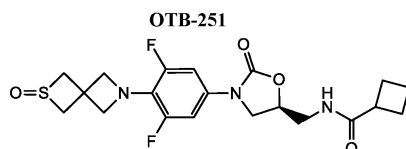


(S)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклопропанкарбоксамид.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 426,1294, экспериментальное значение: 426,1278.

043707

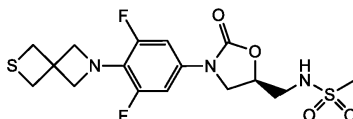


(S)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)циклобутанкарбоксамид.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 440,1450, экспериментальное значение: 440,1441.

**ОТВ-516-2A**

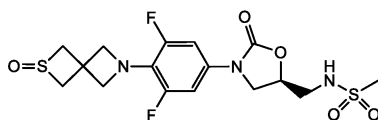


(R)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)метансульфонамид.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 419,0785; экспериментальное значение: 420,1.

**ОТВ-516-2B**

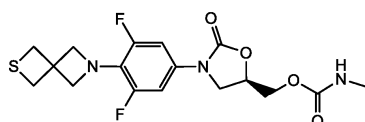


(R)-N-((3-(3,5-дифтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)метансульфонамид.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 435,0734; экспериментальное значение: 436,0.

**ОТВ-516-4A**

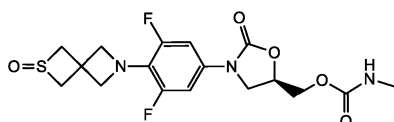


(R)-3-(3-(3,5-дифтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метилметилкарбамат.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 399,1064; экспериментальное значение: 400,1.

**ОТВ-516-4B**

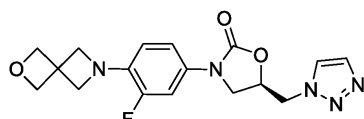


(R)-3-(3-(3,5-дифтор-4-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метилметилкарбамат.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup> расчетное значение для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 415,1013; экспериментальное значение: 416,0.

**ОТВ-204**



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

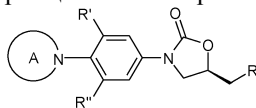
ил)фенил)оксазолидин-2-он.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

МСЭР (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.

Настоящее изобретение далее будет дополнительно описано, без ограничения, следующими пронумерованными пунктами:

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват:



где R независимо представляет собой  $\text{OR}_1$ ,  $\text{OC(O)R}_2$ ,  $\text{OC(O)NHR}_2$ ,  $\text{OS(O)}_2\text{R}_2$ ,  $\text{NHS(O)}_2\text{R}_2$ ,  $\text{NR}_3\text{R}_4$ ,  $\text{NHC(O)R}_5$ ;

$\text{R}'$  и  $\text{R}''$  независимо представляют собой H, F, Cl или OMe;

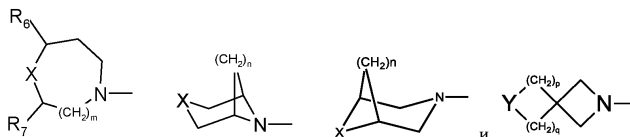
каждый  $\text{R}_1$  независимо представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  циклоалкил, где указанные алкил, циклоалкил необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, гидроксильной,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкилокси;

каждый  $\text{R}_2$  независимо представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил, где указанные алкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, гидроксильной,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  ацилокси,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN и  $\text{NH}_2$ ;

каждый  $\text{R}_3$  и  $\text{R}_4$  независимо представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, арил; или  $\text{R}_3$  и  $\text{R}_4$  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,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкокси,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN;

каждый  $\text{R}_5$  независимо представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  циклоалкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкокси, гетероарил, арил, где указанные алкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, гидроксильной,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  ацилокси,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN и  $\text{NH}_2$ ;

кольцо A выбрано из:



где каждый  $\text{R}_6$  и  $\text{R}_7$  независимо представляет собой H, F,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , фенил;

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

Y = O, S, SO,  $\text{SO}_2$  и  $\text{NR}_8$ ;

m равен 1 или 2;

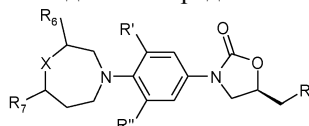
n равен 1 или 2;

p равен 1 или 2;

q равен 1 или 2;

$\text{R}_8$  независимо представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  циклоалкил,  $\text{COCH}_3$  и *p*-толуолсульфонил, где указанные алкил, циклоалкил необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, гидроксильной,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  ацилокси,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN и  $\text{NH}_2$ .

2. Соединение по п.1, где указанное соединение представлено формулой II:



где R независимо представляет собой  $\text{OR}_1$ ,  $\text{OC(O)R}_2$ ,  $\text{NR}_3\text{R}_4$ ,  $\text{NHS(O)}_2\text{R}_2$ ,  $\text{NHC(O)R}_5$ ;

$\text{R}'$  и  $\text{R}''$  независимо представляют собой H или F;

$\text{R}_1$  независимо представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  циклоалкил;

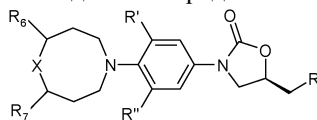
$\text{R}_2$  независимо представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  циклоалкил;

$\text{R}_3$  и  $\text{R}_4$  независимо представляют собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  циклоалкил, фенил; или  $\text{R}_3$  и  $\text{R}_4$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолин, тиаморфолин, пиперазин и триазол;

$R_5$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси, 5- или 6-членный гетероарил или фенил;

$R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, F,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CF_3$ ; X = O, S, SO,  $SO_2$ ; когда X = S, SO,  $SO_2$ ,  $R' = H$ ,  $R'' = F$ ,  $R_5$  не может представлять собой  $CH_3$ .

3. Соединение по п.1, где указанное соединение представлено формулой III:



III

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

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

$R_1$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил;

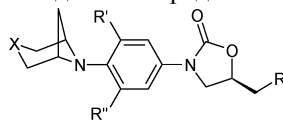
$R_2$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил;

$R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил или фенил; или  $R_3$  и  $R_4$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолин, тиаморфолин, пиперазин и триазол;

$R_5$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси, 5- или 6-членный гетероарил или фенил;

$R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, F,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CF_3$ ; X = O, S, SO,  $SO_2$ .

4. Соединение по п.1, где указанное соединение представлено формулой IV:



IV

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

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

$R_1$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил;

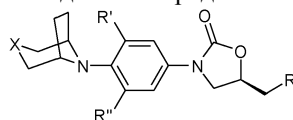
$R_2$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил;

$R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или фенил; или  $R_3$  и  $R_4$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолин, тиаморфолин, пиперазин и триазол;

$R_5$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси, 5- или 6-членный гетероарил или фенил; и

X = O, S, SO,  $SO_2$ .

5. Соединение по п.1, где указанное соединение представлено формулой V:



V

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

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

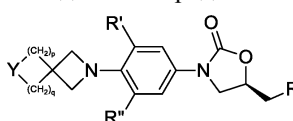
$R_1$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил;

$R_2$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил;

$R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или фенил; или  $R_3$  и  $R_4$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолин, тиаморфолин, пиперазин и триазол;

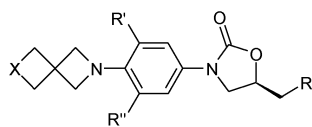
$R_5$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси, 5- или 6-членный гетероарил или фенил; и X = O, S, SO,  $SO_2$ .

6. Соединение по п.1, где указанное соединение представлено формулой VI:

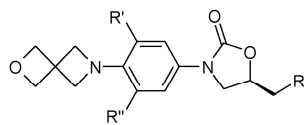


VI

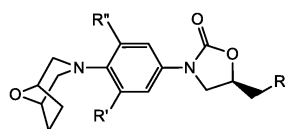
7. Соединение по п.6, где указанное соединение представлено формулой VII, формулой VIII или формулой IX:



VII



VIII



IX

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

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

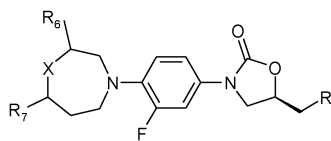
$R_1$  независимо представляет собой H,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил;

$R_2$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил;

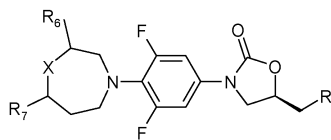
$R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой H,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или фенил; или  $R_3$  и  $R_4$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолин, тиаморфолин, пиперазин и триазол;

$R_5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил,  $C_1-C_6$  алкокси, 5- или 6-членный гетероарил или фенил; и  $X = O, S, SO, SO_2$ .

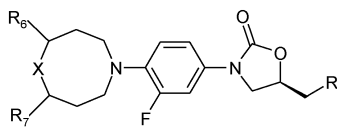
8. Соединение по п.1, где указанное соединение представлено формулами IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, VIIa, VIIb, VIIIa, VIIIb, IXa или IXb:



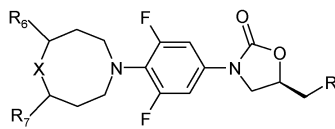
IIa



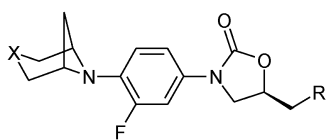
IIb



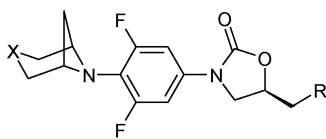
IIIa



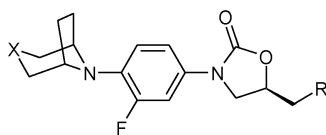
IIIb



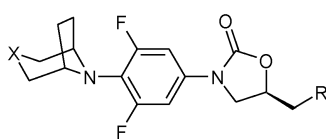
IVa



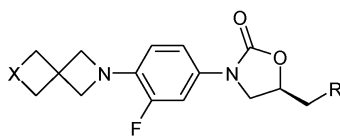
IVb



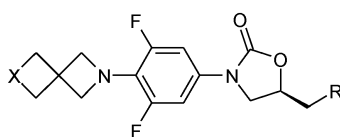
Va



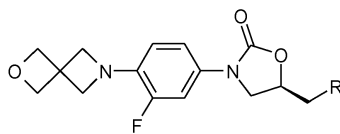
Vb



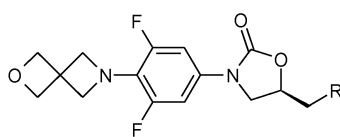
VIIa



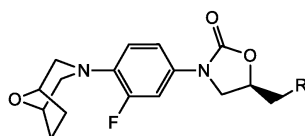
VIIb



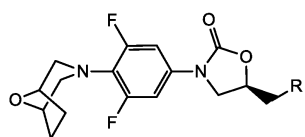
VIIIa



VIIIb



IXa



IXb

где R независимо представляет собой OH, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OC(O)CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, NHC(O)R<sub>5</sub>;  
R<sub>2</sub> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

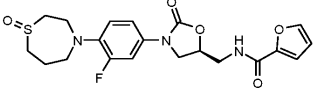
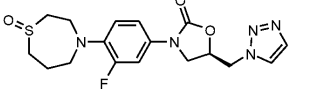
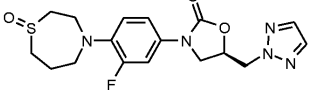
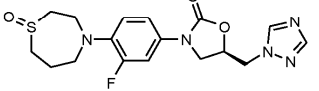
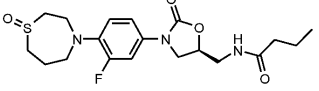
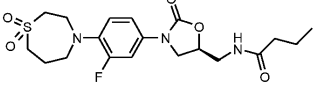
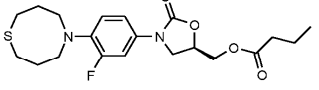
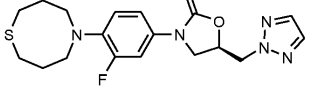
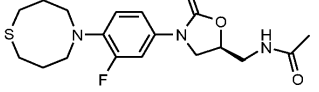
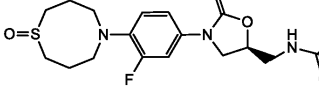


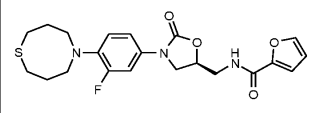
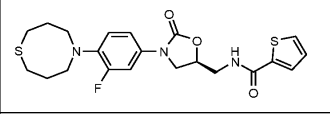
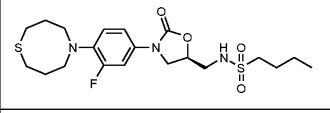
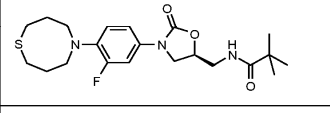
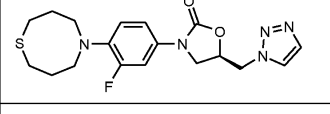
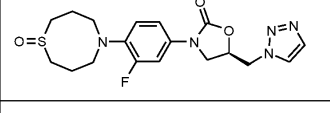
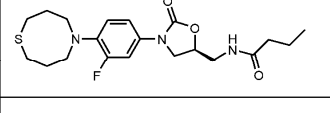
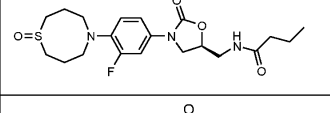
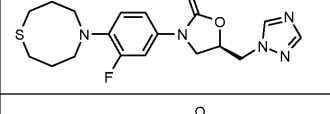
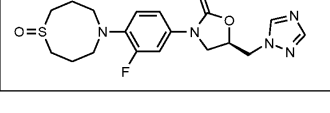
R<sub>5</sub> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, фуран, тиофен или фенил; в формуле IIa R<sub>5</sub> не может представлять собой CH<sub>3</sub>; и X = O, S, SO, SO<sub>2</sub>.

9. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой:

ОТВ-107	
ОТВ-106	
ОТВ-109	
ОТВ-108	
ОТВ-111	
ОТВ-112	
ОТВ-115	
OBD-005	
ОТВ-116	

OTB-119	
OTB-412	
OTB-413	
OTB-414	
OTB-407	
OTB-410	
OTB-408	
OTB-409	
OTB-411	
OTB-126	

OTB-127	
OTB-137	
OTB-138	
OTB-140	
OBD-006	
OBD-007	
OTB-110	
OTB-113	
OTB-114	
OTB124	

OTB-117	
OTB-118	
OTB-120	
OTB-121	
OBD-001	
OBD-002	
OBD-003	
OBD-004	
OBD-008	
OBD-009	

OBD-027	
OBD-240	
OBD-026	
OBD-241	
OTB-227	
OTB-501	
OBD-081	
OBD-085	
OTB-502	
OTB-503	

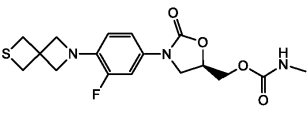
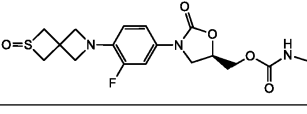
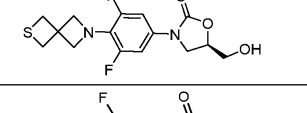
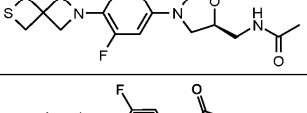
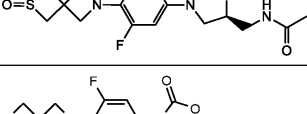
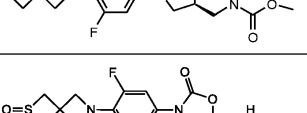
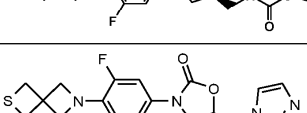
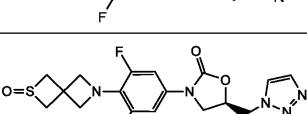
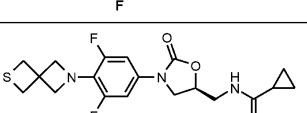

OTB-504	
OTB-505	
OTB-236	
OTB-237	
OTB-518	
OBD-016	
OBD-017	
OBD-021	
OBD-018	
OTB-506	

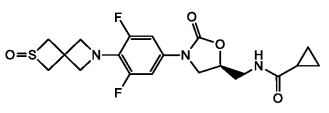
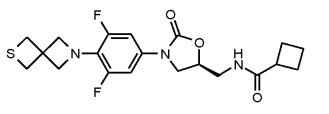
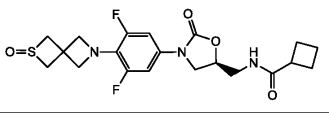
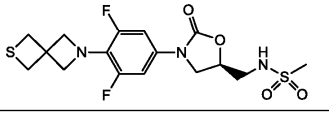
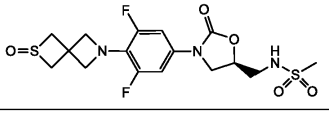
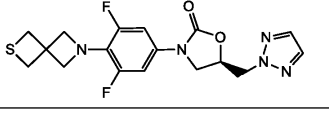
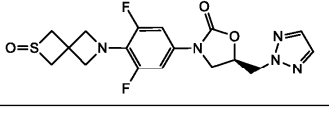
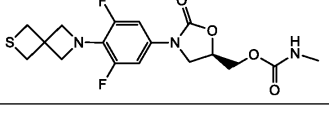
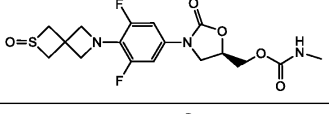
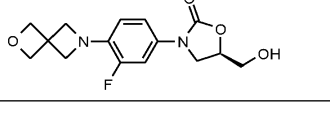
OTB-507	
OTB-510	
OTB-514	
OTB-512	
OTB-519	
OTB-511	
OTB-517	
OTB-508	
OTB-509	
OTB-513	

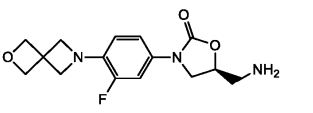
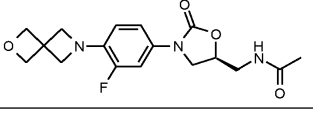
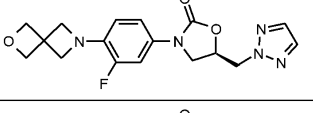
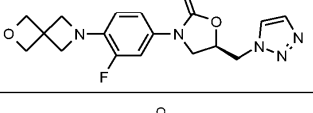
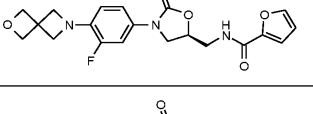
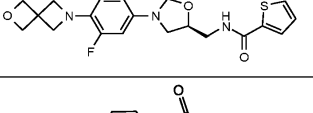
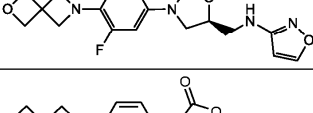
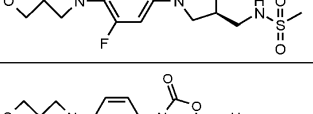
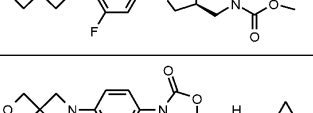
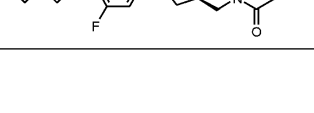
OBD-083	
OBD-087	
OBD-029	
OBD-242	
OTB-260	
OTB-261	
OTB523	
OTB-515	
OTB-256	

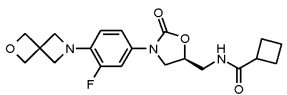
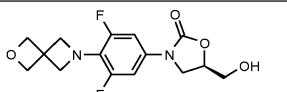
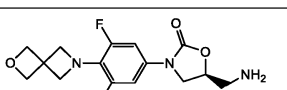
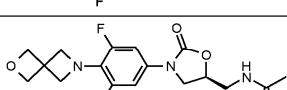
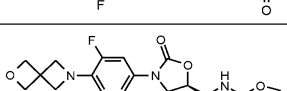
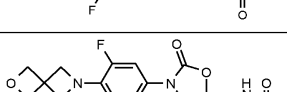
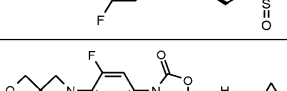
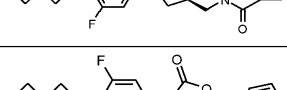
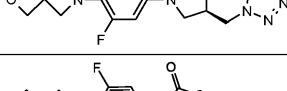
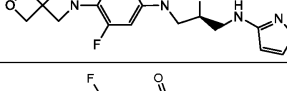


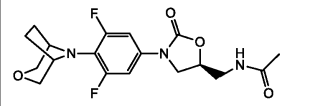
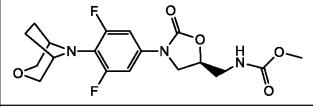
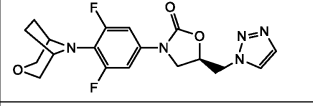
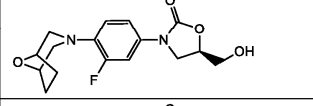
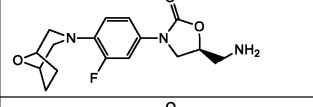
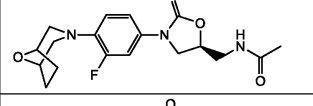
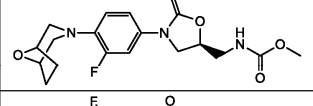
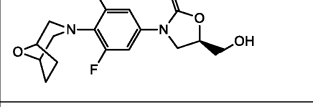
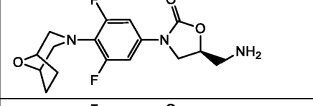
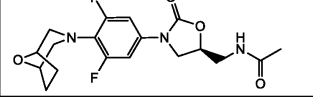
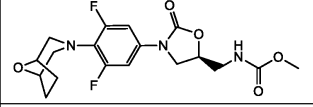
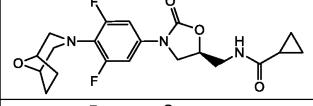
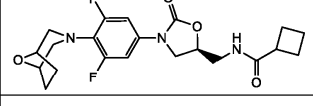
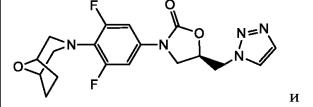
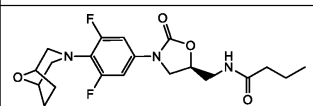
OTB-241	
OTB-247	
OTB-249	
OTB-255	
OTB-250	
OTB-254	
OTB-260-2A	
OTB-260-2B	
OTB-260-5A	
OTB-260-5B	

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	
OTB-232	
OTB-233	
OTB-234	
OBD-061	
OTB-240	

OBD-051	
OBD-052	
OBD-055	
OBD-112	
OBD-113	
OBD-110	
OBD-111	
OBD-114	
OBD-115	
OBD-048	
OBD-049	
OBD-252	
OBD-253	
OBD-054	
OBD-254	

10. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы I или его соль, гидрат или сольват и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или добавок.

11. Фармацевтическая композиция соединения формулы I или его соли, гидрата или сольвата, дополнительно содержащая одно или более дополнительных противомикробных средств лечения.

12. Способ предотвращения и лечения микробной инфекции у человека путем введения терапевти-

чески эффективного количества соединения формулы I или его соли, гидрата или сольвата нуждающемуся в этом пациенту.

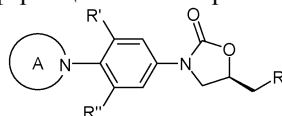
13. Способ по п.12, где указанная микробная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

\* \* \*

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, гидрат или сольват:



(I)

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

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

каждый  $R_1$  представляет собой H;

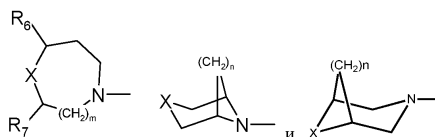
каждый  $R_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил;

каждый  $R_3$  и  $R_4$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил;

каждый  $R_5$  представляет собой 5-10-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, выбранными из O и

S;

кольцо A выбрано из:



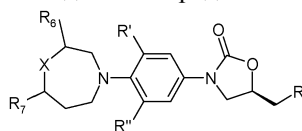
где каждый  $R_6$  и  $R_7$  представляет собой H;

X представляет собой O, S, SO или  $SO_2$ ;

m равен 1 или 2;

n равен 1 или 2.

2. Соединение по п.1, где указанное соединение представлено формулой II:



II

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

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

$R_1$  представляет собой H;

$R_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил;

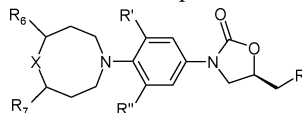
$R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_5$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, выбранными из O и S;

$R_6$  и  $R_7$  представляют собой H;

X представляет собой O, S, SO или  $SO_2$ .

3. Соединение по п.1, где указанное соединение представлено формулой III:



III

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

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

$R_1$  представляет собой H;

$R_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил;

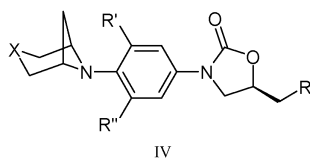
$R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_5$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, выбранными из O и S;

$R_6$  и  $R_7$  представляют собой H;

X представляет собой O, S, SO или  $SO_2$ .

4. Соединение по п.1, где указанное соединение представлено формулой IV:



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

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

$R_1$  представляет собой H;

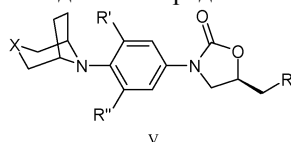
$R_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_5$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, выбранными из O и S; и

X представляет собой O, S, SO или  $SO_2$ .

5. Соединение по п.1, где указанное соединение представлено формулой V:



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

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

$R_1$  представляет собой H;

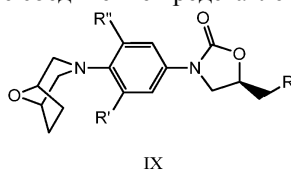
$R_2$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_5$  независимо представляет собой 5- или 6-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, выбранными из O и S; и

X представляет собой O, S, SO или  $SO_2$ .

6. Соединение по п.1, где указанное соединение представлено формулой IX:



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

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

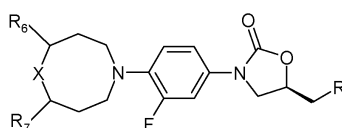
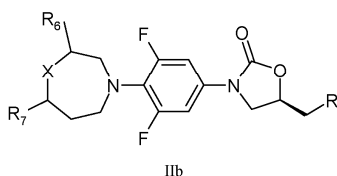
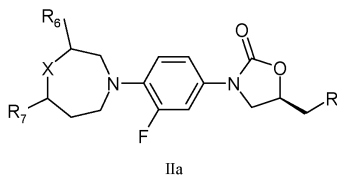
$R_1$  представляет собой H;

$R_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил;

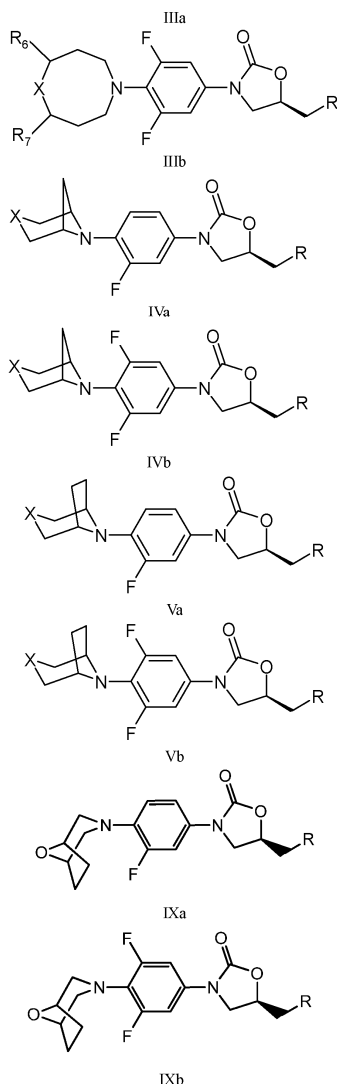
$R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой  $C_1$ - $C_6$  алкил; и

$R_5$  независимо представляет собой 5- или 6-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, выбранными из O и S.

7. Соединение по п.1, где указанное соединение представлено формулами IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, IXa или IXb:







где R представляет собой OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub> или NHC(O)R<sub>5</sub>;  
 R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;  
 R<sub>5</sub> представляет собой фуран или тиофен; и  
 X представляет собой O, S, SO или SO<sub>2</sub>.

8. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой:

OTB-108	
OTB-111	
OTB-112	
OTB-116	
OTB-126	
OTB-127	
OTB-110	
OTB-117	
OTB-118	
OTB-120	
OTB-501	
OTB-236	
OBD-112	
OBD-114	

9. Фармацевтическая композиция для предотвращения и лечения микробной инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или добавок.

10. Способ предотвращения и лечения микробной инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, у человека путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата нуждающемуся в этом пациенту.

