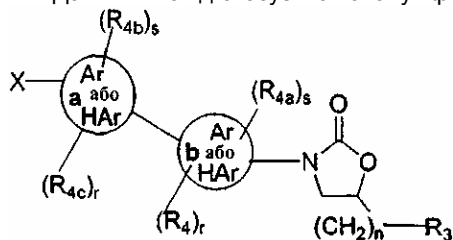


Дана заявка стверджує перевагу попередньої заявки США №60/483 904, поданої 2 липня 2003р., озаглавленої "Оксазолідинонові антибіотики із заміщеною циклопропільною групою та їхні похідні", і попередньої заявки США №60/546 984, поданої 24 лютого 2004р., озаглавленої "Оксазолідинонові антибіотики із заміщеною циклопропільною групою та їхні похідні", які таким чином включені тут за допомогою посилання у своїй повноті.

Оксазолідинони являють собою перший новий клас антибактеріальних засобів, розроблений після хінолонів. Оксазолідинони є синтетичними антибактеріальними сполуками, що при пероральному або внутрішньовенному введенні є активними проти проблематичних грампозитивних мікроорганізмів із множинною лікарською резистентністю і не мають перехресної резистентності з іншими антибіотиками. Дивіться Riedl et al., Recent Developments with Oxazolidinone Antibiotics, Exp. Opin. Ther. Patents (1999) 9 (5), Ford et al., Oxazolidinones: New Antibacterial Agents, Trends in Microbiology 196 Vol.5, No.5, May 1997 і WO 96/35691. Дивіться також WO 03/063862, WO 01/81350, WO 01/94342, WO 03/072553, EP 0352781 і US 5 565 571 та 4 053 593.

Даний винахід стосується нових оксазолідинонів, що мають циклопропільну частину, які є ефективними проти аеробних та анаеробних патогенних мікроорганізмів, таких як резистентні до багатьох препаратів стафілококи, стрептококи та ентерококи, види *Bacteroides* spp., *Clostridia* spp., а також кислотостійкі мікроорганізми, такі як *Mycobacterium tuberculosis* та інші види мікобактерій.

Даний винахід стосується сполук формули I:



її енантіомера, діастереомеру або фармацевтично прийнятної солі, гідрату або її проліків, де:

R₁ являє собою

i) водень,

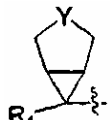
ii) (CH₂)_nNR₅R₆,


iii) CR₇R₈R₉, C(R)₂OR₁₄, CH₂NHR₁₄,

iv) C(=O)R₁₃, C(=NOH)H, C(=NOR₁₃)H, C(=NOR₁₃)R₁₃, C(=NOH)R₁₃, C(=O)N(R₃)₂, C(=NOH)N(R₁₃)₂, NHC(=X₁)N(R₁₃)₂, NR₁₃CO₂R, (C=NH)R₇, N(R₁₃)C(=X₁)N(R₁₃)₂, COOR₁₃, SO₂R₁₄, N(R₁₃)SO₂R₁₄, N(R₁₃)COR₁₄,

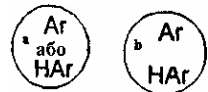
v) (C₁₋₆алкіл)CM, CN, CH=C(R)₂, (CH₂)_nOH, C(=O)CHR₁₃, C(=NR₁₃)R₁₃, NR₁₀C(=X₁)R₁₃; або

vi) C₅₋₁₀гетероцикл, необов'язково заміщений 1-3 групами R₇, які можуть бути приєднані або через вуглець, або через гетероатом;



X являє собою R₁: або C₅₋₁₀гетероарил, представлений , який являє собою необов'язково заміщену ароматичну гетероциклічну групу, що містить від 1 до 4 атомів азоту і принаймні один подвійний зв'язок, і який з'єднаний через зв'язок на будь-якому азоті, зазначений гетероарил необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з R₇;

Y являє собою NR*, O, CN або S(O)_p;



являє собою арил або гетероарил, гетероцикл, гетероциклі або гетероциклічну сполуку;

R_x являє собою водень або C₁₋₆алкіл;

R₃ являє собою NR(C=X₂)R₁₂, NR*R₁₂, C₆₋₁₀арил або -(O)_nC₅₋₁₀гетероциклі, які можуть бути приєднані або через вуглець, або через гетероатом; зазначений арил і гетероциклі необов'язково заміщені 1-3 групами R₇,

R₄, R_{4a}, R_{4b} і R_{4c} незалежно являють собою

i) водень,

ii) галоген,

iii) C₁₋₆алкокси або

iv) C₁₋₆алкіл;

r і s незалежно дорівнюють 1-3, за умови, що коли (R_{4a})_s і (R₄)_r або (R_{4b}) і (R_{4c})_s приєднані до Ar або HAr кільця, сума r і s меншою ніж або дорівнює 4;

R₅ і R₆ незалежно являють собою

i) водень,

ii) C₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений 1-3 групами галогену, CN, OH, C₁₋₆алкокси, аміно, іміно, гідроксіаміно, алкоксіаміно, C₁₋₆ацилокси, C₁₋₆алкілсульфенілу, C₁₋₆алкілсульфінілу, C₁₋₆алкілсульфонілу, аміносальфонілу, C₁₋₆алкіламіносальфонілу, C₁₋₆діалкіламіносальфонілу, 4-морфолінілсульфонілу, фенілу, піридину, 5-ізоксазолілу, етиленіокси або етинілу, зазначені феніл і піридин необов'язково заміщені 1-3 галогенами, CN, OH, CF₃, C₁₋₆алкілом або C₁₋₆алкокси;

iii) C₁₋₆ацил, необов'язково заміщений 1-3 групами галогену, OH, SH, C₁₋₆алкокси, нафталінокси, фенокси, аміно, C₁₋₆ацил аміно, гідроксиламіно, алкоксиламіно, C₁₋₆ацилокси, аралкілокси, фенілу, піридину, C₁₋₆алкілкарбонілу, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆діалкіламіно, C₁₋₆гідроксіацилокси, C₁₋₆алкілсульфенілу, фталімідо,

малеімід, сукцинімід, зазначений фенокси, феніл і піридин необов'язково заміщені 1-3 групами гало, OH, CN, C₁₋₆алкокси, аміно, C₁₋₆ациламіно, CF₃ або C₁₋₆алкілу;

iv) C₁₋₆алкілсульфоніл, необов'язково заміщений 1-3 групами галогену, OH, C₁₋₆алкокси, аміно, гідроксиламіно, алкоксиламіно, C₁₋₆ацилокси або фенілу; зазначений феніл необов'язково заміщений 1-3 групами гало, OH, C₁₋₆алкокси, аміно, C₁₋₆ациламіно, CF₃ або C₁₋₆алкілу;

v) арилсульфоніл, необов'язково заміщений 1-3 галогенами, C₁₋₆алкокси, OH або C₁₋₆алкілом;

vi) C₁₋₆алкоксикарбоніл, необов'язково заміщений 1-3 галогенами, OH, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆ацилокси або фенілом, зазначений феніл необов'язково заміщений 1-3 групами гало, OH, C₁₋₆алкокси, аміно, C₁₋₆ациламіно, CF₃ або C₁₋₆алкілу;

vii) амінокарбоніл, C₁₋₆алкіламінокарбоніл або C₁₋₆діалкіламінокарбоніл, зазначені алкільні групи необов'язково заміщені 1-3 групами галогену, OH, C₁₋₆алкокси або фенілу;

viii) п'яти-шестичленні гетероцикли, необов'язково заміщені 1-3 групами галогену, OH, CN, аміно, C₁₋₆ациламіно, C₁₋₆алкілсульфоніламіно, C₁₋₆алкоксикарбоніламіно, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆ацилокси або C₁₋₆алкілу, зазначений алкіл необов'язково заміщений 1-3 групами галогену або C₁₋₆алкокси;

ix) C₃₋₆циклоалкілкарбоніл, необов'язково заміщений 1-3 групами галогену, OH, C₁₋₆алкокси або CN;

x) бензоїл, необов'язково заміщений 1-3 групами галогену, OH, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілу, CF₃, C₁₋₆алканоїлу, аміно або C₁₋₆ациламіно,

xi) піролілкарбоніл, необов'язково заміщений 1-3 C₁₋₆алкілами,

xii) C₁₋₂ацилоксиацетил, де ацил є необов'язково заміщеним аміно, C₁₋₆алкіл аміно, C₁₋₆діалкіламіно, 4-морфоліно, 4-амінофенілом, 4-(діалкіламіно)-фенілом, 4-(гліциламіно)фенілом; або

R₅ і R₆, взяті разом із будь-якими проміжними атомами, можуть утворювати 3-7-членне гетероциклічне кільце, що містить атоми вуглецю і 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S, SO, SO₂, N або NR₈;

R₇ являє собою

i) водень, галоген, (CH₂)_pC₅₋₁₀гетероцикліл, CN, CO₂R, CON(R)₂, CHO, (CH₂)₀₋₃NHAc, C(=NOR), OH, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкіл, алкеніл, гідрокси C₁₋₆алкіл, (CH₂)₁₋₃NHC(O)C₁₋₆алкіл, (CH₂)₀₋₃N(C₁₋₆алкіл)₂, NHCO₂R, -OCOC₁₋₆алкіл;

ii) (CH₂)_nаміно, (CH₂)_nC₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆ациламіно, C₁₋₆діалкіламіно, гідроксил аміно або C₁₋₂алкоксиаміно, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним на азоті C₁₋₆ацил ом, C₁₋₆алкіл сул ьфоніл ом або C₁₋₆алкоксикарбоніл ом, зазначений ацил і алкілсульфоніл необов'язково заміщені 1-2 галогенами або OH;

R₈ і R₉ незалежно являють собою

i) H, CN,

ii) C₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений 1-3 галогенами, CN, OH, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆ацилокси або аміно,

iii) феніл, необов'язково заміщений 1-3 групами галогену, OH, C₁₋₆алкокси; або

R₇ і R₈, взяті разом, можуть утворювати 3-7-членне вуглецеве кільце, що необов'язково переривається 1-2 гетероатомами, вибраними з O, S, SO, SO₂, NH і NR₈,

X₁ являє собою O, S або NR₁₃, NCN, NCO₂R₁₆ або NSO₂R₁₄;

X₂ являє собою O, S, NH або NSO₂R₁₄;

R₁₀ являє собою водень, C₁₋₆алкіл або CO₂R₁₅;

R₁₂ являє собою водень, C₁₋₆алкіл, NH₂, OR, CHF₂, CHCl₂, C(R)₂Cl, (CH₂)_nSR, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nSO₂R, (CH₂)_nS(O)R, C₁₋₆алкіламіно, C₃₋₆циклоалкіл, C₅₋₁₀гетероцикліл або C₁₋₆діалкіламіно, де зазначений алкіл і циклоалкіл можуть бути заміщені 1-3 групами гало, CN, OH або C₁₋₆алкокси, зазначений гетероцикліл необов'язково заміщений 1-3 групами R₇;

кожен R₁₃ являє собою незалежно водень, C₁₋₆алкіл, C₆₋₁₀арил, NR₅R₆, SR₈, S(O)R₈, S(O)₂R₈, CN, OH, C₁₋₆алкілS(O)R, C₁₋₆алкоксикарбоніл, гідроксикарбоніл, -OCOарил, C₁₋₆ацил, C₃₋₇-членне вуглецеве кільце, що необов'язково переривається 1-4 гетероатомами, вибраними з O, S, SO, SO₂, NH і NR₈, де зазначені C₁₋₆алкільна, арильна або C₁₋₆ацильна групи можуть бути незалежно заміщені 0-3 галогенами, гідрокси, N(R)₂, CO₂R, C₆₋₁₀арильними, C₅₋₁₀гетероарильними або C₁₋₆алкокси групами;

коли дві R₁₃ групи приєднані до одного й того ж атома або двох сусідніх атомів, вони можуть бути взяті разом, щоб утворити 3-7-членне вуглецеве кільце, що необов'язково переривається 1-2 гетероатомами, вибраними з O, S, SO, SO₂, NH і NR₈;

R являє собою водень або C₁₋₆алкіл;

R* являє собою водень, CN, C(=O)R₁₄, (CH₂)_pCO₂C₁₋₆алкіл, (CH₂)_pC₅₋₁₀гетероцикліл або C₁₋₆алкіл, зазначений алкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені 1-3 групами R₇;

R₁₄ являє собою аміно, C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, (CH₂)_pC₅₋₁₀гетероцикліл, C₁₋₆галоалкіл, феніл, зазначені алкіл, циклоалкіл, феніл, гетероцикліл необов'язково заміщені 1-3 групами R₇, коли R₇ є аміно або гідроксильною групою або азотом, що утворює частину гетероциклу, зазначені аміно і гідроксигрупи необов'язково захищені аміно- або гідрокси-захисною групою;

R₁₅ є C₁₋₆алкілом або бензилом, зазначений бензил необов'язково заміщений 1-3 групами гало, OH, C₁₋₆алкокси, аміно, C₁₋₆ациламіно або C₁₋₆алкілом;

R₁₆ є воднем, C₅₋₁₀гетероарилом, C₆₋₁₀арилом, зазначений гетероарил і арил необов'язково заміщені 1-3 групами R₇,

p дорівнює 0-2 і

m, n і q незалежно дорівнюють 0-1.

Ще один аспект винаходу стосується використання нових композицій антибіотиків для лікування бактеріальних інфекцій.

Винахід описаний тут детально з використанням термінів, визначених нижче, якщо не вказане інше.

Сполуки за даним винаходом можуть мати асиметричні центри, хіральні осі та хіральні площини, і зустрічаються у вигляді рацематів, рацемічних сумішей та у вигляді окремих діастереомерів, з усіма можливими ізомерами, включаючи оптичні ізомери, які є включеними до даного винаходу (див. E.L. Eliel and S.H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds (John Wiley and Sons, New York 1994, зокрема, с.1119-1190).

Коли будь-яка змінна (наприклад, арил, гетероцикл, R_5 , R_6 і т.д.) зустрічається більше ніж один раз, її визначення при кожній появі є незалежним при кожній іншій появі. Також поєднання замісників/або змінних є припустимими лише якщо такі поєднання дають у результаті стабільні сполуки.

Термін "алкіл" стосується одновалентного радикала - похідного алкану (вуглеводню), що містить від 1 до 15 атомів вуглецю, якщо не вказано інше. Він може бути прямим або розгалуженим. Переважні алкільні групи включають нижчі алкіли, які мають від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл і трет-бутіл. Коли вони заміщені, алкільні групи можуть бути заміщеними до 3 замісних груп, вибраних із груп, як описані тут, у будь-якому доступному місці приєднання. Коли говорять, що алкільна група заміщена алкільною групою, це використовують по черзі з "розгалуженою алкільною групою".

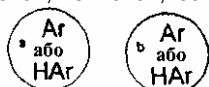
Циклоалкіл є видом алкілу, що містить від 3 до 15 атомів вуглецю, без чергування або резонування подвійних зв'язків між атомами вуглецю. Він може містити від 1 до 4 кілець, які є конденсованими.

Переважними циклоалкільними групами є циклопропіл, циклобутил, цикlopентил і циклогексил. Коли вони заміщені, циклоалкільні групи можуть бути заміщеними до 3 замісників, які визначають тут за допомогою визначення для алкілу.

Алкоаніл стосується групи, похідної від аліфатичної карбонової кислоти з 2-4 атомами вуглецю. Прикладами є ацетил, пропіоніл, бутирил і тому подібні.

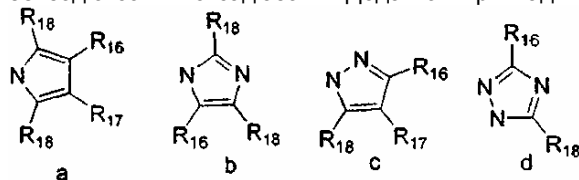
Термін "алкокси" стосується тих груп, що мають зазначену довжину в нерозгалуженій або розгалуженій конфігурації, і якщо довжина становить два або більше атомів вуглецю, вони можуть включати подвійний або потрійний зв'язок.

Прикладами таких алкокси груп є метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, третинна бутокси, пентокси, ізопентокси, гексокси, ізогексокси, алілокси, пропаргілокси і тому подібні.



стосується арилу або гетероарилу, гетероциклу, Het, гетероциклілу або гетероциклічної сполуки, як безпосередньо описано нижче.

Арил стосується будь-якого стабільного моноциклічного або біциклічного вуглецевого кільця, що має до 7 атомів у кожному кільці, де принаймні одне кільце є ароматичним. Приклади таких арильних елементів включають феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл, інданоніл, біфеніл, тетралініл, тетралоніл, флуореноніл, фенантрин, антрин, аценафтил і подібні заміщені фенілі, і тому подібне. Арильні групи також можуть бути заміщені, як визначено. Переважні заміщені арили включають феніл і нафтил. Термін гетероцикл, гетероарил, Het, гетероцикліл або гетероциклічна сполука, як вжито тут, за винятком того, де це зазначено, являє собою стабільну 5-7-членну моно- або біциклічну або стабільну 8-11-членну біциклічну гетероциклічну кільцеву систему, будь-яке кільце якої може бути насиченим або ненасиченим, і яка складається з атомів вуглецю із 1-4 гетероатомів, вибраних із групи, що складається з N, O та S, і де гетероатоми азоту та сірки необов'язково можуть бути окиснені, і гетероатом азоту необов'язково може бути кватернізований (у цьому випадку він належить чином урівноважений протиіоном), і включає будь-яку біциклічну групу, в якій будь-яке з визначених вище гетероциклічних кілець конденсоване з бензольним кільцем. Гетероциклічне кільце може бути приєднане біля будь-якого гетероатома або вуглецевого атома, який дає у результаті створення стабільної структури. Термін "гетероцикл" або "гетероциклічний" включає гетероарильні частини. Отже, "гетероцикл" або "гетероцикліл" включають вищезгадані гетероарили, а також їхні дигідро і тетрагідро аналоги. Гетероцикл, гетероарил, Het або гетероциклічна сполука можуть бути заміщені 1-3 групами R_7 . Приклади таких гетероциклічних елементів включають, але не обмежуються ними, наступне: піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролодиніл, 2-оксоазепініл, азепініл, піроліл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піразоліл, піразолідиніл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піримідоніл, піридиноніл, піридазиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, ізоксазоліл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тiazоліл, тiazолідиніл, ізотiazоліл, хінуклідиніл, ізотiazолідиніл, індоліл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, тiадiazоліл, бензопіраніл, бензотiazоліл, бензоксазоліл, фурил, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, тіофеніл, імідазопіридиніл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл, тієніл, бензотієніл, тіаморфолініл сульфоксид, тіаморфолініл сульфон, нафтіпіридиніл, дигідропіримідиніл, дигідропіроліл, дигідрохінолініл, дигідротетразоліл, дигідротриазоліл, дигідротієніл, дигідрооксазоліл, дигідробензотіофеніл, дигідрофураніл, бензотiazоліл, бензотієніл, бензоімідазоліл, бензопіраніл, бензотіофураніл, карболініл, хроманіл, цінолініл, бензопіразоліл, бензодіоксоліл і оксадіазоліл. Додаткові приклади гетероарилів проілюстровані формулами a, b, c і d:



де R_{16} і R_{17} незалежно вибирають із водню, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-4} алканолу, C_{1-6} алкокси; і R_{18} являє собою водень, C_{1-6} алкіл, C_{2-4} алканол, C_{1-6} алкоксикарбоніл і карбамоіл.

Термін "алкеніл" стосується вуглеводневого радикала, нерозгалуженого, розгалуженого або циклічного, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю і принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Переважні алкенільні групи включають етеніл, пропеніл, бутеніл і циклогексеніл.

Терміни "четвертинний азот" і "позитивний заряд" стосуються чотиривалентних, позитивно заряджених атомів азоту (урівноважених за необхідності протиіоном, відомим у даній галузі), включаючи, наприклад, позитивно заряджений азот у тетраалкіламонійній групі (наприклад, тетраметиламонії), гетероарилії (наприклад, N-метил-піридинії), основні азоти, які протоновані при фізіологічному pH, і тому подібне. Таким чином, катіонні групи охоплюють позитивно заряджені азотовмісні групи, а також основні азоти, які протоновані при фізіологічному pH.

Термін "гетероатом" означає O, S або N, вибрані на незалежній основі.

Термін "проліки" стосується сполук, які є попередниками ліків, які після застосування і всмоктування вивільняють ліки *in vivo* за допомогою деякого метаболічного процесу. Приклади проліків включають ациламіди аміних сполук за даним винаходом, такі як аміди алканових (C_{1-6}) кислот, аміди арилових кислот (наприклад, бензойної кислоти) та алкан (C_{1-6}) діонових кислот.

"Галоген" і "гало" стосуються брому, хлору, фтору та йоду.

Коли групу називають "заміщеною", якщо не вказане інше, це означає, що ця група містить на собі від 1 до 3 замісників.

Коли функціональну групу називають "захищеною", це означає, що ця група знаходиться у модифікованій формі, щоб попередити небажані побічні реакції на захищеній ділянці. Придатні захисні групи для сполук за даним винаходом будуть очевидними з даної заявки, беручи до уваги рівень компетентності у даній галузі, і з посиланням на стандартні посібники, такі як Greene, T.W. et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York (1991). Приклади придатних захисних груп містяться по всьому опису винаходу. Прикладами придатних гідроксил- та аміно-захисних груп є: триметилсиліл, триетилсиліл, о-нітробензилоксикарбоніл, п-нітробензилоксикарбоніл, трет-бутилдифенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, бензилоксикарбоніл, трет-бутилоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретилоксикарбоніл, алілоксикарбоніл і тому подібне. Прикладами придатних карбоксил-захисних груп є бензгідріл, о-нітробензил, п-нітробензил, 2-нафтилметил, аліл, 2-хлораліл, бензил, 2,2,2-трихлоретил, триметилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, 2-(триметилсиліл)етил, фенацил, п-метоксибензил, ацетоніл, п-метоксифеніл, 4-піридилметил, трет-бутил і тому подібне.

Оксазолідинонові сполуки, що містять циклопропіл, за даним винаходом є корисними самі по собі і в формах їхньої фармацевтично прийнятної солі та складного ефіру для лікування бактеріальних інфекцій у тварин і людини. Термін "фармацевтично прийнятний складний ефір, сіль або гідрат" стосується тих солей, складних ефірів і гідратованих форм сполук за даним винаходом, які були б очевидними для фармацевта, тобто тих, які є в основному нетоксичними і які можуть позитивно впливати на фармакокінетичні властивості зазначених сполук, такі як смакова привабливість, всмоктування, розподіл, метаболізм та виведення. Іншими факторами, більш практичними за природою, які є також важливими при відборі, є вартість сировини, легкість кристалізації, вихід, стабільність, розчинність, гігроскопічність і плинність одержаної у результаті основної маси лікарського препарату. Зручно, що фармацевтичні композиції можуть бути приготовані з активних інгредієнтів у поєднанні з фармацевтично прийнятними носіями. Таким чином, даний винахід також стосується фармацевтичних композицій і способів лікування бактеріальних інфекцій, що використовують як активний інгредієнт нові оксазолідинонові сполуки, які містять циклопропіл.

Вищезазначені фармацевтично прийнятні солі також включають адитивні солі кислот. Таким чином, коли сполуки формули I є основними, солі можуть бути приготовані з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні або органічні кислоти. Серед таких солей включеними є наступні: ацетат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, глюкостепаноат, гліцерофосфат, гемісульфат, гепаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, ізетинат, лактат, малеат, сіль мигдальної кислоти, сіль яблучної кислоти, сіль малеїнової кислоти, метансульфонат, муцинат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, фосфат, пантотенат, сіль памової кислоти, сульфат, сукцинат, тартрат, тіоціанат, тозилат та ундеканоат.

Коли сполука за даним винаходом є кислотною, придатні "фармацевтично прийнятні солі" стосуються солей, приготованих із фармацевтично прийнятних нетоксичних основ, включаючи неорганічні основи та органічні основи. Солі, одержані з неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, заліза (III), заліза (II), літію, магнію, марганцю (III), марганцю (II), калію, натрію, цинку і тому подібні. Особливо переважними є солі амонію, кальцію, магнію, калію і натрію. Солі, одержані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни та основні іонообмінні смоли, такі як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N,N'-добензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізін, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінні смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і тому подібні.

Фармацевтично прийнятними складними ефірами є такі, які були б легко очевидними для фармацевта, і включають ті, що гідролізуються за фізіологічних умов, такі як "біолабільні ефіри", півалоїлоксиметил, ацетоксиметил, фталідил, інданіл і метоксиметил, та інші. Біолабільні ефіри є такими, що біологічно гідролізуються, і можуть бути придатними для перорального застосування завдяки хорошему всмоктуванню крізь слизову оболонку шлунка або кишечника, стійкості до розщеплення кислотою шлункового соку та іншим факторам. Приклади біолабільних ефірів включають сполуки.

Втілення даного винаходу реалізується, коли R_1 незалежно являє собою H, NR_5R_6 , CN, OH або $CR_7R_8R_9$ і всі інші змінні є такими, як описані тут.




Ще одне втілення даного винаходу реалізується, коли R_1 незалежно є фенілом, піридилом, піримідинілом або піперидинілом і всі інші змінні є такими, як описані тут.

Ще одне втілення даного винаходу реалізується, коли R_1 є CN і всі інші змінні є такими, як описані тут.

Втілення даного винаходу реалізується, коли Y є NR^* і всі інші змінні є такими, як описані тут.




Ще одне втілення даного винаходу реалізується, коли X є C_{5-10} гетероарилом, представленим , який являє собою необов'язково заміщену ароматичну гетероциклічну групу, що містить 1-4 атоми азоту і

принаймні один подвійний зв'язок, і який приєднаний через зв'язок на будь-якому азоті. Прикладами груп є 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, тетразол, піразол та імідазол, будь-який з яких може містити 1-3 замісники, вибрані з R₇.



Ще одне втілення даного винаходу реалізується, коли X є R₁ і всі інші змінні є такими, як описані тут. Варіант втілення даного винаходу реалізується, коли Y є NR* і R₁ є CN або NH₂.

Ще одне втілення даного винаходу реалізується, коли R₃ є C₅₋₁₀гетероарилом, зазначений гетероарил необов'язково заміщений 1-3 групами R₇, і всі інші змінні є такими, як описані тут.

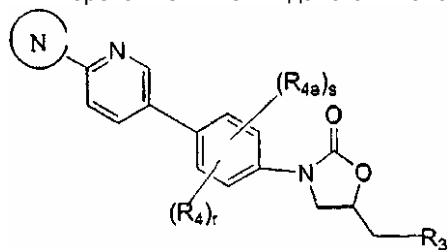
Ще одне втілення даного винаходу реалізується, коли R₃ є C₅₋₁₀гетероарилом, представленим , який являє собою необов'язково заміщену ароматичну гетероциклічну групу, що містить 1-4 атоми азоту і принаймні один подвійний зв'язок, і який приєднаний через зв'язок на будь-якому азоті. Прикладами груп є 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, тетразол, піразол та імідазол, будь-який з яких може містити 1-3 замісники, вибрані з R₇.

Ще інше втілення даного винаходу реалізується, коли R₅ і R₆ незалежно являють собою:

- i) H,
- ii) C₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений 1-3 групами галогену, CN, OH, C₁₋₆алкокси, аміно, гідроксіаміно, алкоксіаміно, C₁₋₆ацилокси, C₁₋₆алкілсульфенілу, C₁₋₆алкілсульфінілу, C₁₋₆алкілсульфонілу, аміносальфонілу, C₁₋₆алкіламіносальфонілу, C₁₋₆діалкіламіносальфонілу, 4-морфолінілсульфонілу, фенілу, піридину, 5-ізоксазолілу, етиленілокси або етинілу, зазначені феніл і піридин необов'язково заміщені 1-3 галогенами, CN, OH, CF₃, C₁₋₆алкілом або C₁₋₆алкокси;
- iii) C₁₋₆ацил, необов'язково заміщений 1-3 групами галогену, OH, SH, C₁₋₆алкокси, нафталінокси, фенокси, аміно, C₁₋₆ациламіно, гідроксиламіно, алкоксиламіно, C₁₋₆ацилокси, фенілу, піридину, C₁₋₆алкілкарбонілу, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆діалкіламіно, C₁₋₆гідроксіацилокси, C₁₋₆алкілсульфенілу, фталімідо, малеїмідо, сукцинїмідо, зазначені фенокси, феніл і піридин необов'язково заміщені 1-3 групами гало, OH, CN, C₁₋₆алкокси, аміно, Q.6 ациламіно, CF₃ або C₁₋₆алкілу; або
- iv) бензоїл, необов'язково заміщений 1-3 групами галогену, OH, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілу, CF₃, C₁₋₆алканоїлу, аміно або C₁₋₆ациламіно, і всі інші змінні є такими, як описані тут.


Ще одне втілення даного винаходу реалізується, коли X₁ являє собою O і всі інші змінні є такими, як описані тут.

Переважне втілення даного винаходу реалізується, коли структурною формулою є III:

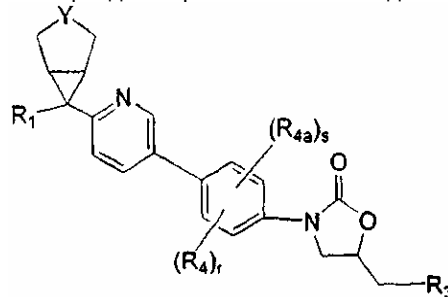


III

де R₄, R_{4a} і R₃ є такими, як описані тут, і  є 1,2,3-триазолом, 1,2,4-триазолом, 1,2,5-триазолом, тетразолом, піразолом або імідазолом, будь-який з яких може містити 1-3 замісники, вибрані з R₇.


Варіант втілення даного винаходу реалізується, коли R₃ є C₅₋₁₀гетероарилом, представленим , який являє собою необов'язково заміщену ароматичну гетероциклічну групу, що містить 1-4 атоми азоту і принаймні один подвійний зв'язок, і який приєднаний через зв'язок на будь-якому азоті.

Ще одне переважне втілення даного винаходу реалізується, коли структурною формулою є IV:



IV

де R₁, R₄, R_{4a}, Y і R₃ є такими, як описані тут. Варіант втілення даного винаходу реалізується, коли R₃ є C₅₋

₁₀гетероарилом, представленим , який являє собою необов'язково заміщену ароматичну гетероциклічну групу, що містить 1-4 атоми азоту і принаймні один подвійний зв'язок, і який приєднаний через зв'язок на будь-якому азоті.

Переважними сполуками за даним винаходом є:

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол,
 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S-оксид,
 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S,S-діоксид,
 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол,
 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S-оксид,
 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S,S-діоксид,
 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-(1,3-діацетоксипропан-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол,
 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-[(3R,4S)-1-азабіцикло[2.2.1]гепан-3-іл]карбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол,
 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-(піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол,
 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-5-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-M-(ізоксазол-3-іл)]амінометилуксазолідин-2-он,
 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-5-[N-(ізоксазол-3-іл)]амінометилуксазолідин-2-он,
 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-(тіатриазол-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол,
 N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]тіоацетамід,
 N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]тіоацетамід,
 N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ізотіоціанат,
 O-метил-N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]тіокарбамат,
 O-метил-N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]тіокарбамат,
 або їхні енантіомери, діастереомери або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або їхні проліки.

Придатні суб'єкти для застосування лікарської форми за даним винаходом включають ссавців, приматів, людину та інших тварин. Антибактеріальна активність *in vitro* прогнозує активність *in vivo*, коли композиції вводять ссавцеві, інфікованому чутливим бактеріальним мікроорганізмом.

Використовуючи стандартні тести на чутливість, композиції за даним винаходом визначені як активні проти золотистого стафілокока, стійкого до метициліну, та ентерококових інфекцій.

Сполуки за даним винаходом формулюють у фармацевтичні композиції за допомогою поєднання цих сполук із фармацевтично прийнятним носієм. Приклади таких носіїв викладені нижче. Ці сполуки можуть бути використані у формі порошку або кристалічній формі, у рідкому розчині або в суспензії. Вони можуть бути застосовані за допомогою ряду способів; ті з них, що становлять основний інтерес, включають місцеве застосування, пероральне і парентеральне шляхом ін'єкції (внутрішньовенної або внутрішньом'язової).

Композиції для ін'єкції, переважного шляху введення, можуть бути приготовані в формі одиничних доз в ампулах або в багатодозових контейнерах. Придатні для ін'єкції композиції можуть набирати таких форм, як суспензії, розчини або емульсії в олійстих або водних розріджувачах, і можуть містити різні речовини, що утворюють рецептуру. Альтернативно, активний інгредієнт може бути у формі порошку (ліофілізованого або не ліофілізованого) для відновлення лікарського препарату на час введення придатним розріджувачем, таким як стерильна вода. У придатних для ін'єкцій композиціях носій типово включає стерильну воду, фізіологічний розчин або іншу придатну для ін'єкції рідину, наприклад, арахісову олію для внутрішньом'язових ін'єкцій. Також можуть бути включені різні буферні речовини, консерванти і тому подібне.

Форми для місцевого застосування можуть бути розроблені у таких носіях, як гідрофобні або гідрофільні основи для створення мазей, кремів, примочок, у водних, олійстих або спиртових рідинах для створення розчину або суспензії лікарського препарату, що наноситься на шкіру за допомогою аплікатора, або в сухих розріджувачах для створення порошків.

Композиції для перорального застосування можуть набирати таких форм, як таблетки, капсули, суспензії для перорального застосування та розчини для перорального застосування. Композиції для перорального застосування можуть використовувати носії, такі як традиційні речовини, що утворюють рецептуру, і можуть включати форми з властивостями уповільненого вивільнення, а також форми з швидкою доставкою.

Дозування, яке призначають, великою мірою залежить від стану та розміру суб'єкта, якого лікують, шляху та частоти застосування, чутливості патогену до конкретної вибраної сполуки, вірулентності інфекції та інших факторів. Однак такі речі залишають на звичайний розсуд лікаря відповідно до принципів лікування, загальновідомих у галузі антибактеріальної терапії. Ще одним фактором, що впливає на точний режим дозування, крім природи інфекції та індивідуальних особливостей особи, яку лікують, є молекулярна маса сполуки.

Нові композиції антибіотиків за даним винаходом для введення людині включають, на одиничну дозу, рідку або тверду, від приблизно 0,01% аж до приблизно 99% обговорюваних тут оксазолідинонових сполук, що містять циклопропіл, із переважним діапазоном від приблизно 10% до 60% і від приблизно 1% до приблизно

99,99% одного або більшої кількості інших антибіотиків, таких як обговорювані тут, переважно від приблизно 40% до приблизно 90%. Композиція звичайно міститиме від приблизно 125мг до приблизно 3,0г обговорюваних тут оксазолідинонових сполук, що містять циклопропіл; однак взагалі краще застосовувати дози у діапазоні від приблизно 250мг до 1000мг і від приблизно 200мг до приблизно 5г інших обговорюваних тут антибіотиків; переважно від приблизно 250мг до приблизно 1000мг. При парентеральному застосуванні одинична доза типово включатиме чисту сполуку в стерильному водному розчині або в формі розчинного порошку, призначеного для розчину, який може бути відрегульований до нейтрального рН та бути ізотонічним.

Винахід, описаний тут, також включає спосіб лікування бактеріальної інфекції у ссавця, що потребує такого лікування, який включає застосування до зазначеного ссавця заявленої композиції у кількості, ефективній для лікування зазначеної інфекції.

Оксазолідинони, як відомо, іноді викликають побічні ефекти, такі як сидеробластична анемія, периферична сенсорна невропатія, оптична невропатія, напади, тромбоцитопенія, хейлоз, себорейний дерматит, гіпорегенеративна анемія, мегалобластична анемія або нормоцитарна анемія. Сполуки за даним винаходом можуть бути поєднані з ефективною кількістю одного або більше вітамінів для попередження або зменшення проявів побічних ефектів, пов'язаних з оксазолідиномом, у пацієнтів. Вітамінами, які можуть бути поєднані, є вітамін В2, вітамін В6, вітамін В12 і фолієва кислота. Вітаміни можуть бути застосовані з оксазолідинонами у вигляді окремих композицій, або вітаміни та оксазолідинони можуть бути присутніми в одній і тій же композиції.

Таким чином, ще одним аспектом даного винаходу є спосіб лікування або попередження побічного ефекту, пов'язаного з оксазолідиномом, шляхом застосування ефективної кількості оксазолідинону структурної формули I та ефективної кількості одного або більше вітаміну В2, вітаміну В6, вітаміну В12 і фолієвої кислоти у пацієнта, який цього потребує.

Додатковий аспект даного винаходу стосується способу лікування або попередження пов'язаної з оксазолідиномом нормоцитарної анемії або периферичної сенсорної невропатії шляхом застосування ефективної кількості вітаміну В2 у пацієнта, який цього потребує.

Ще один аспект даного винаходу стосується способу лікування або попередження пов'язаної з оксазолідиномом сидеробластичної анемії, периферичної сенсорної невропатії, оптичної невропатії, нападів, тромбоцитопенії, хейлозу і себорейного дерматиту шляхом застосування ефективної кількості вітаміну В6 у пацієнта, який цього потребує.

Ще один аспект даного винаходу стосується способу лікування або попередження пов'язаної з оксазолідиномом гіпорегенеративної анемії, мегалобластичної анемії шляхом застосування ефективної кількості вітаміну В12 і фолієвої кислоти у пацієнта, який цього потребує.

Ще один аспект даного винаходу стосується способу лікування або попередження бактеріальної інфекції шляхом застосування ефективної кількості сполуки формули I та ефективної кількості однієї або більше групи, вибраної з групи, що складається з вітаміну В2, вітаміну В6, вітаміну В12 і фолієвої кислоти, у пацієнта, який цього потребує.

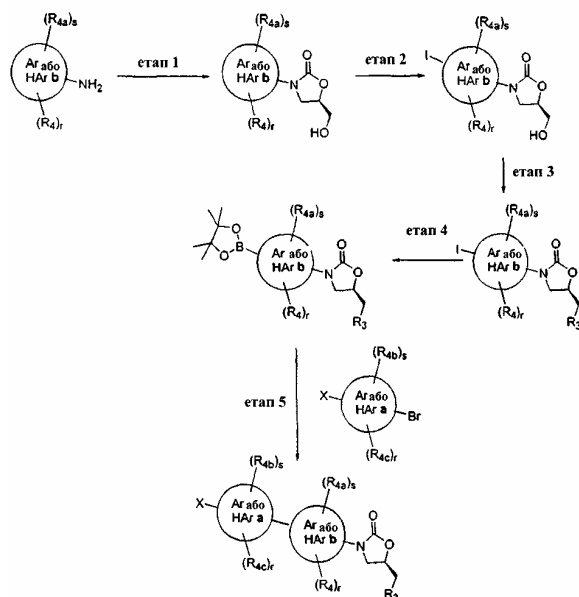
Переважні способи застосування заявлених композицій включають пероральне та парентеральне, наприклад, внутрішньовенну інфузію, внутрішньовенне болюсне вливання та внутрішньом'язову ін'єкцію, розроблені так, що одинична доза містить терапевтично ефективну кількість кожного активного компонента або деяке кратне число їх.

Для дорослих переважним є застосування приблизно 5-50мг/кг маси тіла, переважно, від приблизно 250мг до приблизно 1000мг на людину антибактеріальної оксазолідинової сполуки, що містить циклопропіл, і від приблизно 250мг до приблизно 1000мг на людину іншого антибіотика(антибіотиків) один-чотири рази на добу. Конкретніше, при легких інфекціях рекомендованою є доза приблизно 250мг двічі або тричі на добу антибактеріальної оксазолідинової сполуки, що містить циклопропіл, і приблизно 250мг двічі або тричі на добу іншого антибіотика. При інфекціях помірної тяжкості проти високочутливих грампозитивних мікроорганізмів рекомендованою є доза приблизно 500мг як оксазолідинону, що містить циклопропіл, так і інших антибіотиків, три або чотири рази на добу. При тяжких, небезпечних для життя інфекціях, проти мікроорганізмів при верхніх межах чутливості до антибіотика рекомендованою може бути доза приблизно 500-2000мг як оксазолідинової сполуки, що містить циклопропіл, так і інших антибіотиків, три-чотири рази на добу.

Для дітей переважною є доза приблизно 5-25мг/кг маси тіла, застосовувана двічі, тричі або чотири рази на добу; типово рекомендованою є доза 10мг/кг.

Сполуки за даним винаходом можуть бути приготовані відповідно до методик нижченаведеної схеми і загальних прикладів, з використанням відповідних матеріалів, і далі проілюстровані нижченаведеними конкретними прикладами. Однак сполуки, проілюстровані у прикладах, не повинні бути витлумачені як такі, що утворюють єдиний клас, який розглядають як винахід. Нижченаведені приклади далі ілюструють подробиці для приготування сполук за даним винаходом. Фахівці у даній галузі легко зрозуміють, що відомі зміни умов і процесів наступних препаративних методик можуть бути використані для приготування сполук за даним винаходом. Усі температури наведені у градусах Цельсія, якщо не вказано інше.

Схема 1



Сполуки за даним винаходом можуть бути приготовані відповідно до схеми I з використанням відповідних матеріалів, і далі проілюстровані нижченаведеними конкретними прикладами. Однак сполуки, проілюстровані у прикладах, не повинні бути витлумачені як такі, що утворюють єдиний клас, який розглядають як винахід. Нижченаведені приклади далі ілюструють подробиці для приготування сполук за даним винаходом. Фахівці у даній галузі легко зрозуміють, що відомі зміни умов і процесів наступних препаративних методик можуть бути використані для приготування сполук за даним винаходом. Усі температури наведені у градусах Цельсія, якщо не вказано інше.

На етапі 1 ароматичні або гетероароматичні аміни перетворюють на відповідні 5-гідроксіоксазолідинони за допомогою способів, добре відомих фахівцям у даній галузі. Типові умови включають ацилювання аміну бензилоксикарбоніл хлоридом для одержання відповідного карбамату, який потім депротонують придатною сильною основою, такою як *n*-бутиллітій, літій *t*-бутоксид або тому подібні, і одержаний у результаті аніон гасять необхідним гліцидилбутиратом або іншим придатним гліцидиловим ефіром. Після оброблення та очищення одержують гідроксиметил-оксазолідинон. Для фахівця у даній галузі буде очевидним, що необхідне ацилювання може бути каталізоване на розсуд експериментатора рядом придатних органічних або неорганічних основ і що подібним чином може бути передбачений ряд придатних ацилюючих речовин для виконання етапу 1. Крім того, також слід зазначити, що якщо етап 1 здійснюють, використовуючи *R*-гліцидиловий ефір, тоді одержаний у результаті 5-гідроксиметил-оксазолідинон буде мати *S*-конфігурацію, у той час як здійснення етапу 1 з *S*-гліцидиловим ефіром буде давати у результаті 5-гідроксиметил-оксазолідинон з *R*-конфігурацією.

На етапі 2 ароматичне кільце галогенують, використовуючи придатний електрофільний галогенуючий агент за відповідних умов. Прикладом такого галогенуючого агента є хлорид йоду, але фахівець у даній галузі швидко усвідомить, що можуть бути використані інші галогенуючі агенти. Кожен зрозуміє, що якщо бажаним галогеном є йодид, тоді буде використаний йодуючий агент, але якщо бажаним є інший галоген, тоді необхідно буде вибрати відповідний галогенуючий агент. Вони добре відомі особам, що є лише середніми фахівцями у даній галузі.

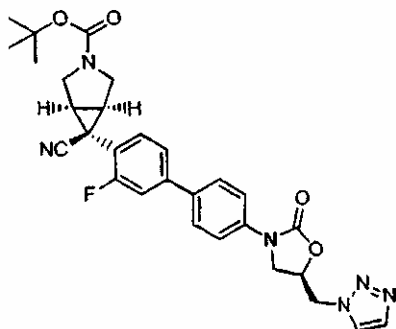
Етап 3 описує модифікацію гідроксильної групи до *R*₃ замісника, як охарактеризовано в описі винаходу. Буде очевидним, що точні методики, умови та реагенти будуть змінюватися в залежності від визначеної хімічної природи бажаного *R*₃ замісника, і типові трансформації описані, але не обмежені тими, що наведені в конкретних прикладах.

Етап 4 описує перетворення ароматичного галогену на відповідний борат або борну кислоту, яка є придатним попередником для подальшого зв'язування з *AR* або *HAR a*. Ці умови добре відомі фахівцям у даній галузі і включають оброблення вихідного галогеніду біспінаколатом дибором або іншим відповідним попередником бору в присутності відповідного Pd (II) каталізатора, такого як комплекс [біс-(дифенілфосфіно)фероцен]паладій II дихлорид метилхлорид або тому подібне, і придатної основи.

Етап 5 описує зв'язування *HAR*(або *AR*)*b* компонента з відповідним *HAR*(або *AR*)*a* компонентом, як детально викладено в описі винаходу. Це перетворення, яке фахівці у даній галузі звичайно називають зв'язуванням Сузукі, каталізується різновидами паладію (0), такими як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) у присутності придатної основи, такої як карбонат лужного металу, щоб одержати сполуки за даним винаходом. Подальші хімічні перетворення, добре відомі фахівцям у даній галузі, можуть бути використані для взаємоперетворення різних членів великого класу, описаного і визначеного як *X* у даному описі винаходу.

Винахід далі описаний у зв'язку з нижченаведеними необмежуваними прикладами.

Приклад 1



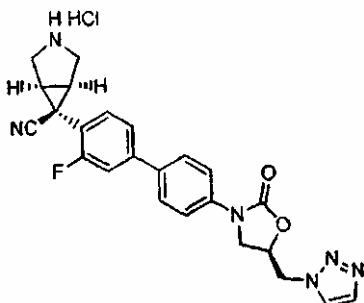
1-[5-(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Суміш 1-[5(R)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг), 1-бром-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторбензолу (19,7мг) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (6,2мг) у діоксані (0,5мл) і 2М розчині карбонату натрію (135мл) нагрівали при 80°C протягом 4 годин. Суміш розводили етилацетатом і промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Препаративна тонкошарова хроматографія (діоксид кремнію, етилацетат-ацетон= 9:1) залишку давала зазначену в заголовку сполуку 1 (19,4мг).

МС (БША⁺) m/z: 545 (MН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₉H₃₀FN₆O₄ (MН⁺) розраховано, 545,2313; знайдено, 545,2341.

Приклад 2



1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

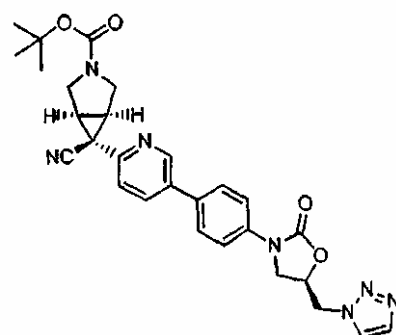
До розчину 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (316мг) у розчині дихлорметан-метанол (10:1) (2,5мл) додавали розчин хлороводню у діоксані (4М, 2,5мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин, потім концентрували під вакуумом.

Оброблення залишку етанолом давало зазначену в заголовку сполуку 2 (236мг).

МС (БША⁺) m/z: 445 (MН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₂FN₆O₂ (MН⁺): розраховано, 445,1788; знайдено, 445,1765.

Приклад 3



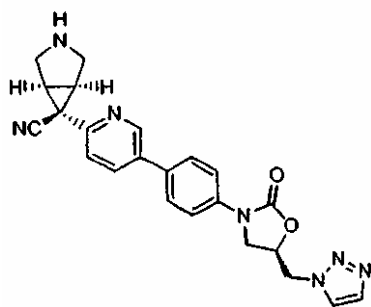
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 3 (22,3мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (19,7мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 528 (MН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₈H₃₀N₇O₄ (MН⁺): розраховано, 528,2359; знайдено, 528,2352.

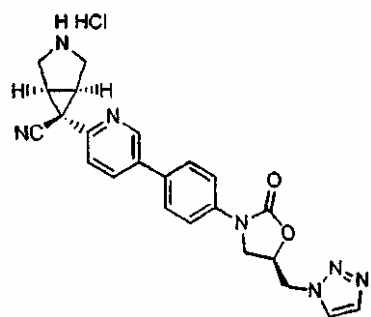
Приклад 4



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

До розчину 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (209мг) у розчині дихлорметан-метанол (10:1) (1,7мл) додавали розчин хлороводню у діоксані (4М, 1,7мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, потім концентрували під вакуумом. Після розведення залишку розчином дихлорметан-метанол (10:1) суміш підлговували додаванням 2 н. розчину гідроксиду натрію. Одержану в результаті суміш екстрагували розчином дихлорметан-метанол (10:1). Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-метанол= 10:1) залишку давала зазначену в заголовку сполуку 5 (134мг).

Приклад 5



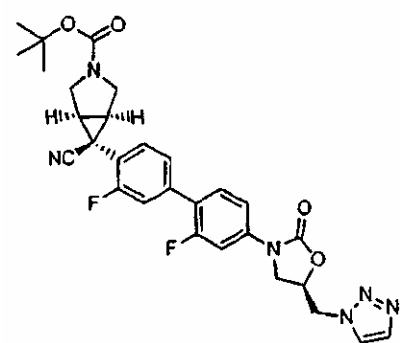
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

До розчину 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (287мг) у розчині дихлорметан-метанол (10:1) (2,5мл) додавали розчин хлороводню у діоксані (4М, 168мкл) при 0°C, суміш концентрували під вакуумом. Оброблення залишку етанолом давало зазначену в заголовку сполуку 5 (292мг).

МС (EI^+) m/z : 428 (M^+) (у вигляді вільної основи).

МСВР (EI^+) для $C_{23}H_{22}N_7O_2$ (M^+): розраховано, 428,1835; знайдено, 428,1848.

Приклад 6



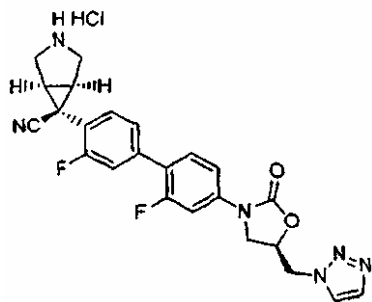
1-[5(R)-3-[4-[4-[(1α,5α,6β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 6 готували із 1-[5(R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborоліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг) і 1-бром-4-[(1α,5α,6β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторбензолу (19,6мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША $^+$) m/z : 563 (MH^+).

МСВР (БША $^+$) для $C_{29}H_{29}F_2N_6O_4$ (MH^+): розраховано, 563,2218; знайдено, 563,2222.

Приклад 7



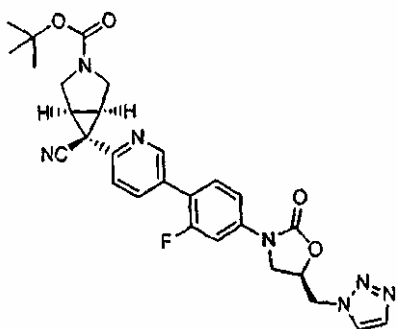
1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фтор-феніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 7 (212мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (273мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (EI^+) m/z : 462 (M^+) (у вигляді вільної основи).

МСВР (EI^+) для $C_{24}H_{20}F_2N_6O_2$ (M^+): розраховано, 462,1616; знайдено, 462,1631.

Приклад 8



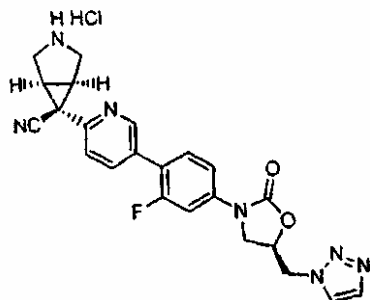
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 8 (15,8мг) готували із 1-[5(R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborоліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (18,8мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША $^+$) m/z : 546 (MH^+).

МСВР (БША $^+$) для $C_{28}H_{29}FN_7O_4$ (MH^+): розраховано, 546,2265; знайдено, 546,2247.

Приклад 9



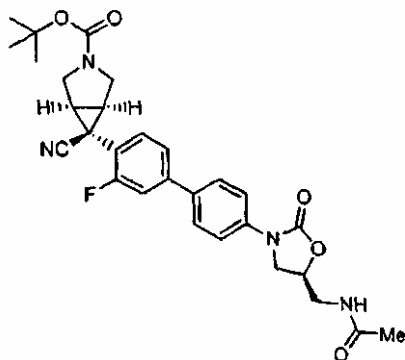
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 9 (278мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (500мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША $^+$) m/z : 446 (MH^+) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША $^+$) для $C_{23}H_{21}FN_7O_2$ (MH^+): розраховано, 446,1741; знайдено, 446,1733.

Приклад 10



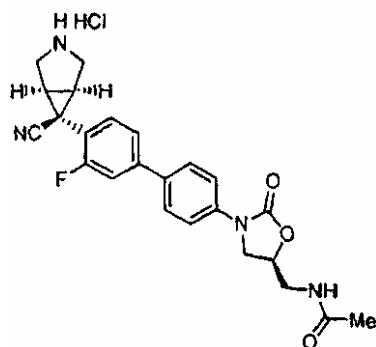
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 10 (24,9мг) готували із N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborоліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (18,9мг) і 1-бром-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторбензолу (20,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 535 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₉H₃₂FN₄O₅ (МН⁺): розраховано, 535,2357; знайдено, 535,2375.

Приклад 11



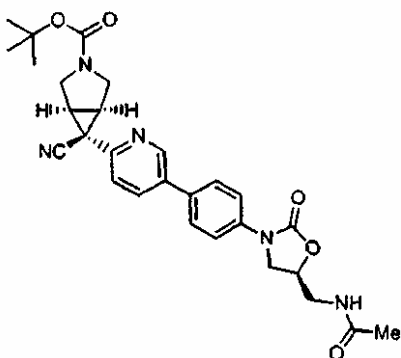
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фтор-феніл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 11 (281мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (360мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 435 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₄FN₄O₃ (МН⁺): розраховано, 435,1832; знайдено, 435,1821.

Приклад 12



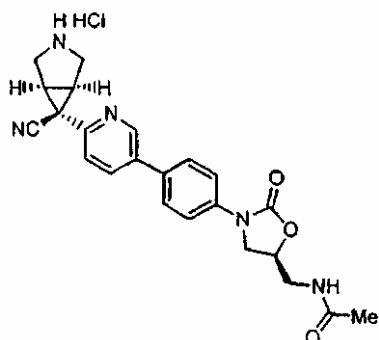
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 12 (20,3мг) готували із N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborоліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (20,0мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (20,2мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 518 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₈H₃₂N₅O₅ (МН⁺): розраховано, 518,2403; знайдено, 518,2412.

Приклад 13



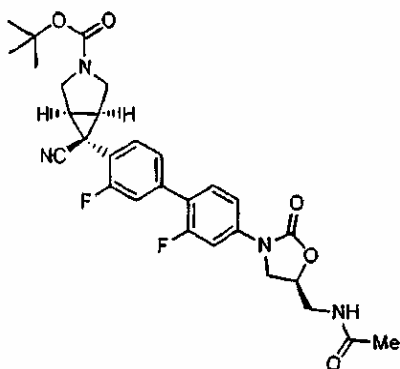
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 13 (254мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (366мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 418 (MH⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₄N₅O₃ (MH⁺): розраховано, 418,1879; знайдено, 418,1885.

Приклад 14



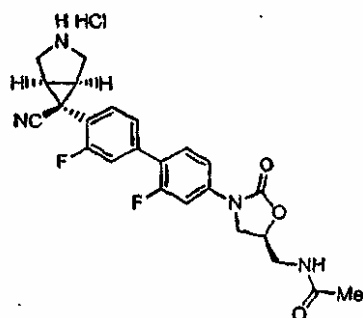
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 14 (24,9мг) готували із N-[5(S)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborоліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (20,0мг) і 1-бром-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторбензолу (20,2мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 553 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₉H₃₁F₂N₄O₅ (MH⁺): розраховано, 553,2263; знайдено, 553,2250.

Приклад 15



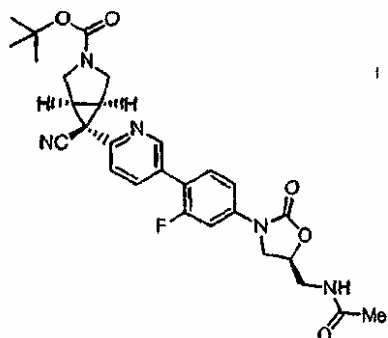
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 15 (290мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (367мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 453 (MH⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₃F₂N₄O₃ (MH⁺): розраховано, 453,1738; знайдено, 453,1747.

Приклад 16



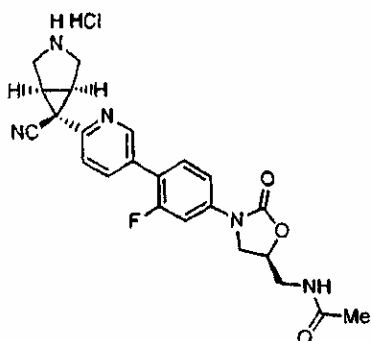
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку 16 (354мг) готували із N-[5(S)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (350мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (337мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 536 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₈H₃₁FN₅O₅ (MH⁺): розраховано, 536,2309; знайдено, 536,2296.

Приклад 17



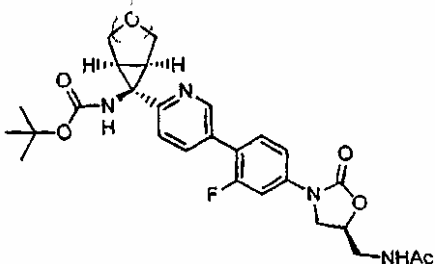
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 17 (259мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (400мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 436 (MH⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₃FN₅O₃ (MH⁺): розраховано, 436,1785; знайдено, 436,1776.

Приклад 18



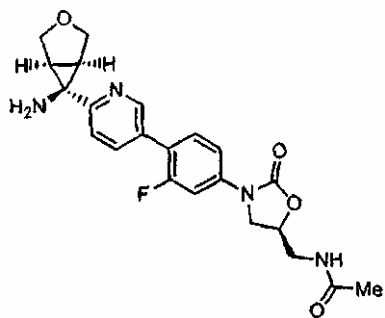
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 18 (62,7мг) готували із N-[5(S)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (67,2мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (63,1мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 527 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₇H₃₂FN₄O₆ (MH⁺): розраховано, 527,2306; знайдено, 527,2329.

Приклад 19



N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-аміно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

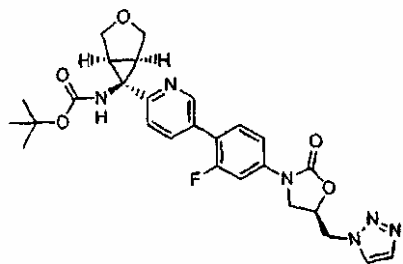
До розчину N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (52,0мг) у дихлорметані (1мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,5мл) при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після гасіння реакції додаванням насиченого розчину гідрокарбонату натрію суміш екстрагували розчином хлороформ-метанол (9:1). Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом.

Флеш-хроматографія (NH діоксид кремнію, дихлорметан-метанол= 20:1) залишку давала зазначену в заголовку сполуку 19 (36,7мг).

МС (EI^+) m/z : 426 (M^+).

МСВР (EI^+) для $C_{22}H_{23}FN_4O_4$ (M^+): розраховано, 426,1703, знайдено, 426,1741.

Приклад 20



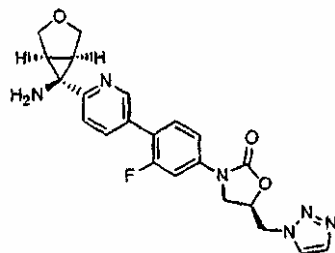
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 20 (71,1мг) готували із 1-[5(R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborоліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (65,6мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (60,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША $^+$) m/z : 537 (MH^+).

МСВР (БША $^+$) для $C_{27}H_{30}FN_6O_5$ (MH^+): розраховано, 537,2262; знайдено, 537,2276.

Приклад 21



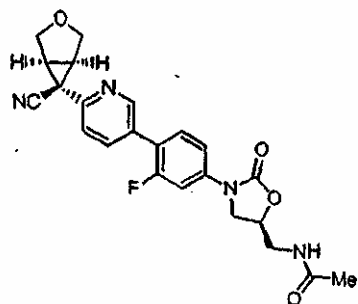
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-аміно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 21 (238мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (433мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 18.

МС (БША $^+$) m/z : 437 (MH^+).

МСВР (БША $^+$) для $C_{22}H_{22}FN_6O_3$ (MH^+): розраховано, 437,1737; знайдено, 437,1755.

Приклад 22



N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

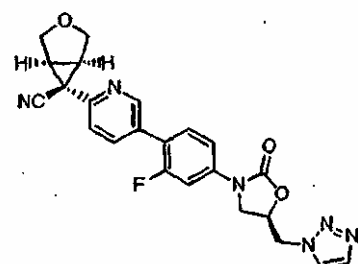
-2-

Зазначену в заголовку сполуку 22 (302мг) готували із N-[5(S)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-ацетаміду (378мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (337мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (EI⁺) m/z: 436 (M⁺).

МСВР (EI⁺) для C₂₃H₂₁FN₄O₄ (M⁺): розраховано, 436,1547; знайдено, 436,1516.

Приклад 23



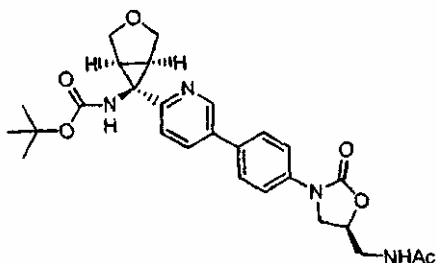
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 23 (353мг) готували із 1-[5(R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (388мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (265мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 447 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₀FN₆O₃ (MH⁺): розраховано, 447,1581; знайдено, 447,1589.

Приклад 24



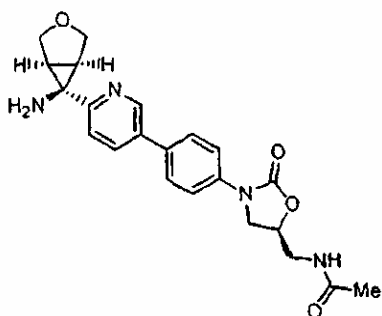
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 24 (387мг) готували із N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (406мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (400мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 509 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₇H₃₃N₄O₆ (MH⁺): розраховано, 509,2400; знайдено, 509,2384.

Приклад 25



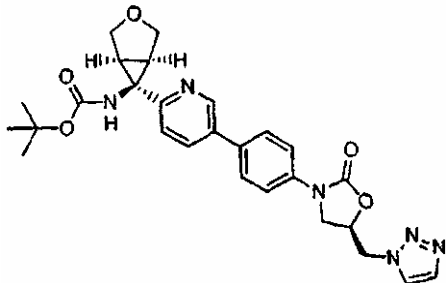
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-аміно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 25 (262мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (380мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 18.

МС (БША⁺) m/z: 409 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₂H₂₅N₄O₄ (МН⁺): розраховано, 409,1876; знайдено, 409,1838.

Приклад 26



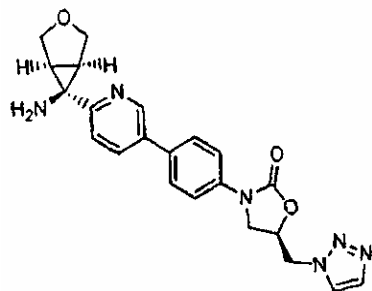
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 26 (313мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborоліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (418мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (400мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 519 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₇H₃₁N₆O₅ (МН⁺): розраховано, 519,2356; знайдено, 519,2382.

Приклад 27



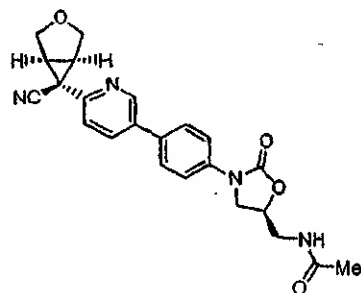
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-аміно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 27 (210мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (310мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 18.

МС (БША⁺) m/z: 419 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₂H₂₃N₆O₃ (МН⁺): розраховано, 419,1832; знайдено, 419,1835.

Приклад 28



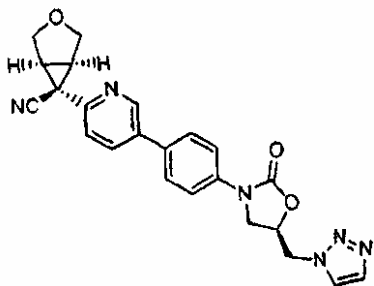
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 28 (318мг) готували із N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborоліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (360мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (265мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 419 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₃N₄O₄ (МН⁺): розраховано, 419,1719; знайдено, 419,1712.

Приклад 29



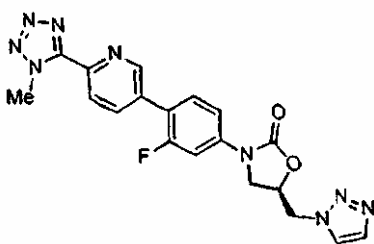
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 29 (344мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (419мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (300мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 429 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₁N₆O₃ (МН⁺): розраховано, 429,1675; знайдено, 429,1677.

Приклад 30



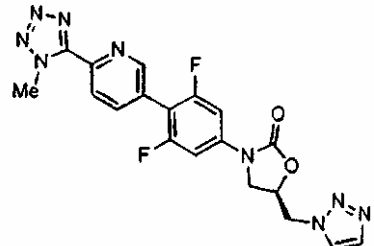
1-[5(R)-3-[3-фтор-4-[2-(1-метилтетразол-5-іл)піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 30 (480мг) готували із 1-[5(R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (500мг) і 5-бром-2-(1-метилтетразол-5-іл)піридину (309мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 422 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₁₉H₁₇FN₉O₂ (МН⁺): розраховано, 422,1489; знайдено, 422,1508.

Приклад 31



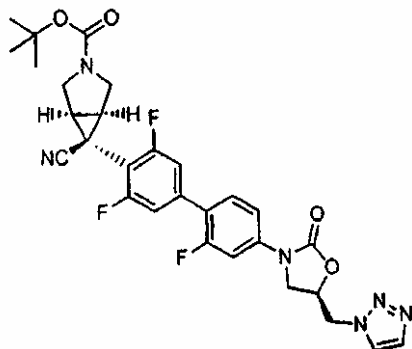
1-[5(R)-3-[3,5-дифтор-4-[2-(1-метилтетразол-5-іл)піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Суміш 5-бром-2-(1-метилтетразол-5-іл)піридину (312мг), біс(пінаcolato)-дибору (363мг), 2-етилгексаноату калію (355мг) і аддукту [1,1'-біс(дифеніл-фосфіно)фероцен]паладій (II) дихлорид-дихлорметан (53,1мг) у діоксані (13мл) перемішували при 80°C протягом 1,5 години і концентрували під вакуумом. До розчину одержаного в результаті залишку у діоксані (29мл) додавали 1-[5(R)-3-[3,5-дифтор-4-(трифторметансульфоніл)оксифеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол (500мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (135мг) і 2М розчин карбонату натрію (2,9мл), суміш перемішували при 90°C протягом 6 годин. Флеш-хроматографія (NH діоксид кремнію, етилацетат) суміші давала зазначену в заголовку сполуку 31 (246мг).

МС (БША⁺) m/z: 440 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₁₉H₁₆F₂N₉O₂ (МН⁺): розраховано, 440,1395; знайдено, 440,1395.

Приклад 32



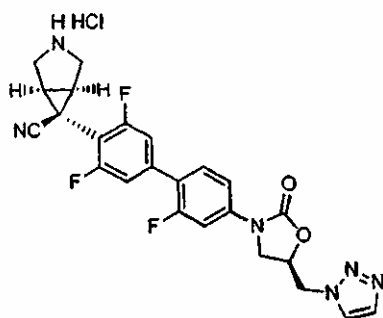
1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]-3,5-дифторфеніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 32 (362мг) готували із 1-[5(R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (260мг) і 1-бром-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3,5-дифторбензолу (267мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z : 581 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₉H₂₈F₃N₆O₄ (МН⁺): розраховано, 581,2124; знайдено, 581,2149.

Приклад 33



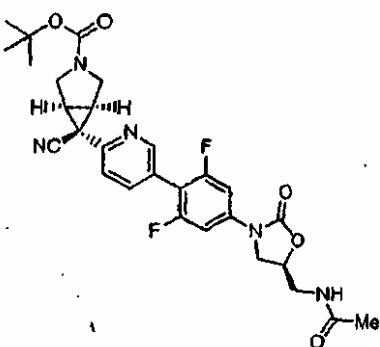
1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3,5-дифтор-феніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 33 (281мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3,5-дифторфеніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (360мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z : 481 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₀F₃N₆O₂ (МН⁺): розраховано, 481,1600; знайдено, 481,1598.

Приклад 34



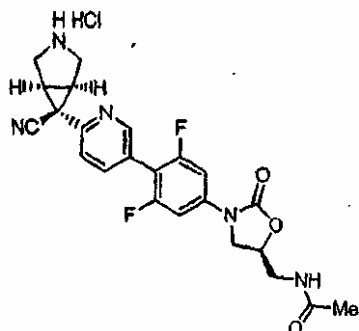
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-ацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 34 (15,5мг) готували із N-[5(S)-3-[3,5-дифтор-4-(трифторметансульфоніл)оксифеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (19,6мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (20,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 31.

МС (БША⁺) m/z : 554 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₈H₃₀F₂N₅O₅ (МН⁺): розраховано, 554,2215; знайдено, 554,2201.

Приклад 35



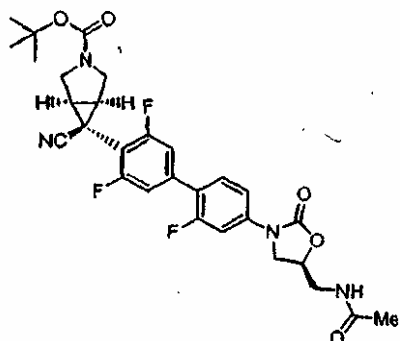
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 35 (185мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (235мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 454 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₂F₂N₅O₃ (МН⁺): розраховано, 454,1691; знайдено, 454,1651.

Приклад 36



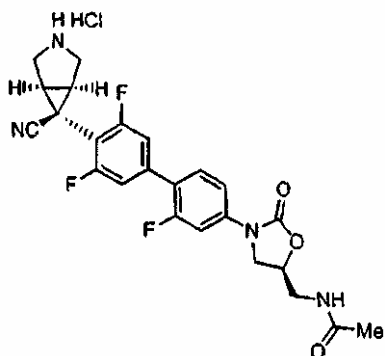
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3,5-дифторфеніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 36 (347мг) готували із N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (300мг) і 1-бром-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3,5-дифторбензолу (317мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 571 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₉H₃₀F₃N₄O₅ (МН⁺): розраховано, 571,2168; знайдено, 571,2159.

Приклад 37



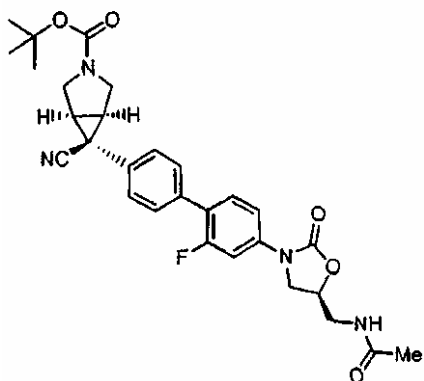
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3,5-дифторфеніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 37 (251мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3,5-дифторфеніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (347мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (ЕІ⁺) m/z: 470 (М⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (ЕІ⁺) для C₂₄H₂₁F₃N₄O₃ (М⁺): розраховано, 470,1566; знайдено, 470,1551.

Приклад 38



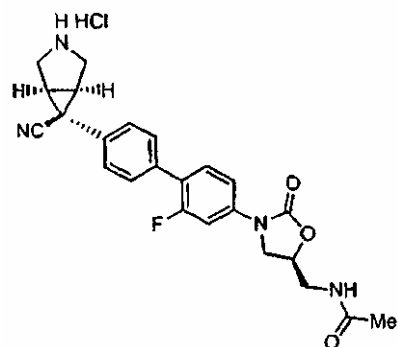
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]феніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 38 (274мг) готували із N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-ацетаміду (300мг) і 1-бром-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]бензолу (288мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 535 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₉H₃₂FN₄O₅ (MH⁺): розраховано, 535,2357; знайдено, 535,2325.

Приклад 39



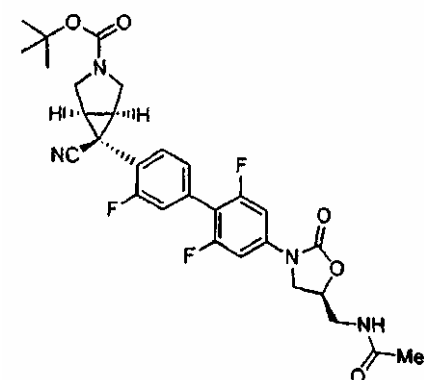
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]феніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 39 (212мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]феніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (274мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 435 (MH⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₄FN₄O₃ (MH⁺): розраховано, 435,1832; знайдено, 435,1818.

Приклад 40



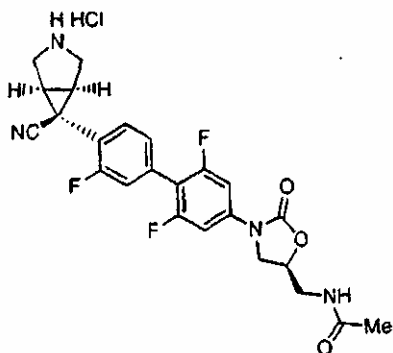
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 40 (427мг) готували із N-[5(S)-3-[3,5-дифтор-4-(трифторметансульфоніл)оксифеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (641мг) і 1-бром-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторбензолу (700мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 31.

МС (БША⁺) m/z: 571 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₉H₃₀F₃N₄O₅ (MH⁺): розраховано, 571,2168; знайдено, 571,2134.

Приклад 41



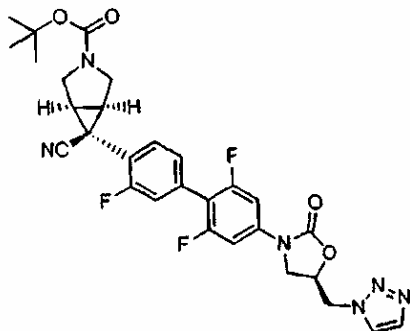
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фтор-феніл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 41 (340мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (420мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 471 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₂F₃N₄O₃ (МН⁺): розраховано, 471,1644; знайдено, 471,1611.

Приклад 42



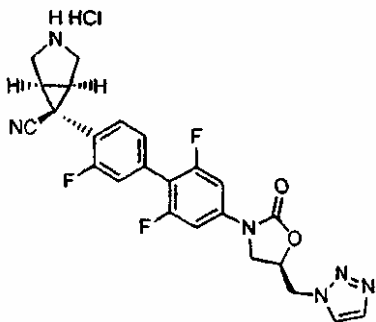
1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 42 (273мг) готували із 1-[5(R)-3-[3,5-дифтор-4-(трифторметансульфоніл)оксифеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (561мг) і 1-бром-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторбензолу (600мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 31.

МС (БША⁺) m/z: 581 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₉H₂₈F₃N₆O₄ (МН⁺): розраховано, 581,2124; знайдено, 581,2141.

Приклад 43



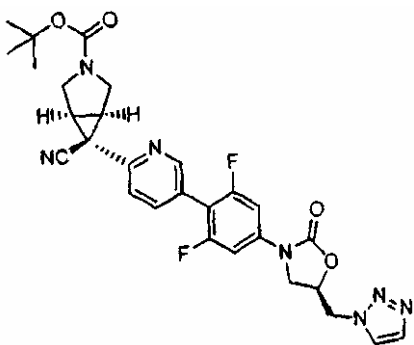
1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 43 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид (223мг) готували із (270мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 481 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₀F₃N₆O₂ (МН⁺): розраховано, 481,1600; знайдено, 481,1624.

Приклад 44



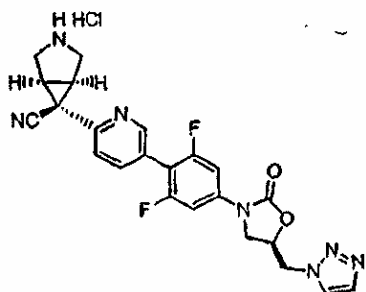
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 44 (14,5мг) готували із 1-[5(R)-3-[3,5-дифтор-4-(трифторметансульфоніл)оксифеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (19,6мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (20,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 31.

МС (БША⁺) m/z: 564 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₈H₂₈F₂N₇O₄ (MH⁺): розраховано, 564,2171; знайдено, 564,2147.

Приклад 45



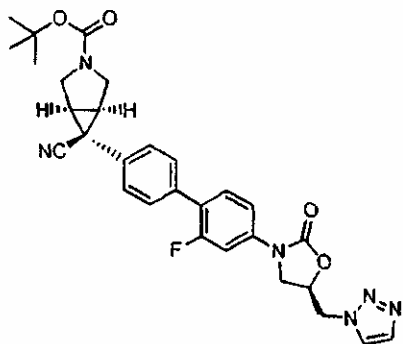
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 45 (294мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (360мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 464 (MH⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₀F₂N₇O₂ (MH⁺): розраховано, 464,1647; знайдено, 464,1648.

Приклад 46



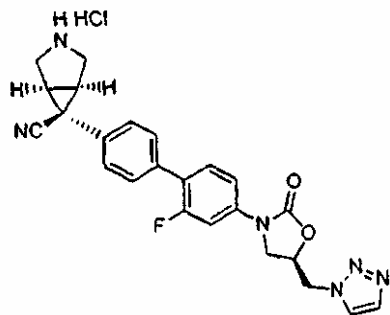
1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]феніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 46 (305мг) готували із 1-[5(R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborоліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (300мг) і 1-бром-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]бензолу (281мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 545 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₉H₃₀FN₆O₄ (MH⁺): розраховано, 545,2313; знайдено, 545,2318.

Приклад 47



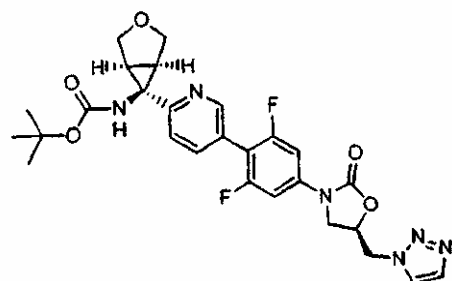
1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]феніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 47 (265мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]феніл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (305мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 445 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₂FN₆O₂ (МН⁺): розраховано, 445,1788; знайдено, 445,1826.

Приклад 48



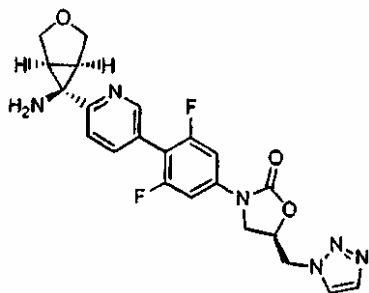
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 48 (482мг) готували із 1-[5(R)-3-[3,5-дифтор-4-(трифторметансульфоніл)окси]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (750мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (684мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 31.

МС (БША⁺) m/z: 555 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₇H₂₉F₂N₆O₅ (МН⁺): розраховано, 555,2167; знайдено, 555,2159.

Приклад 49



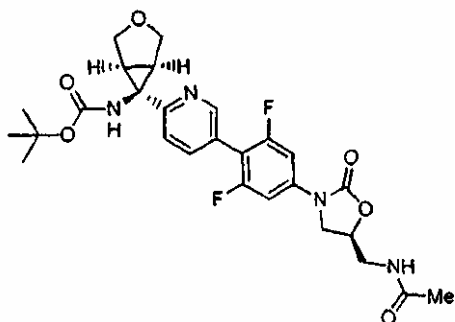
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-аміно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

До розчину 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (465мг) у дихлорметані додавали трифтороцтову кислоту (4мл) при кімнатній температурі, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 години і концентрували під вакуумом. Після додавання водного розчину гідрокарбонату натрію суміш екстрагували розчином дихлорметан-метанол (10:1). Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (NH діоксид кремнію, хлороформ-метанол= 9:1) залишку давала 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-аміно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифтор-феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол (299мг).

МС (БША⁺) m/z: 455 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₂H₂₁F₂N₆O₃ (МН⁺): розраховано, 455,1643; знайдено, 455,1649.

Приклад 50



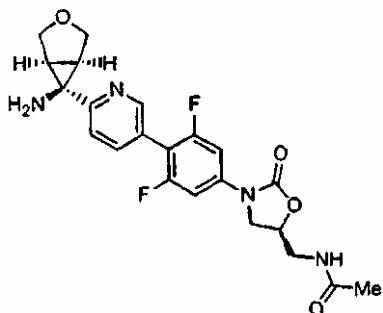
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 50 (269мг) готували із N-[5(S)-3-[3,5-дифтор-4-(трифторметансульфоніл)оксифеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (500мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (467мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 31.

МС (БША⁺) m/z: 545 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₇H₃₁F₂N₄O₆ (МН⁺): розраховано, 545,2212; знайдено, 545,2224.

Приклад 51



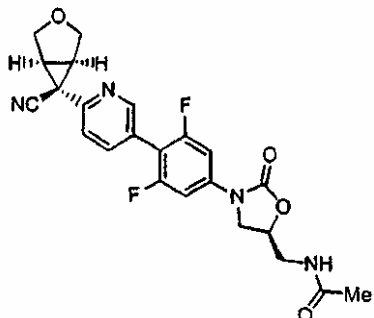
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-аміно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 51 (278мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (442мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 49.

МС (БША⁺) m/z: 445 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₂H₂₃F₂N₄O₄ (МН⁺): розраховано, 445,1687; знайдено, 445,1699.

Приклад 52



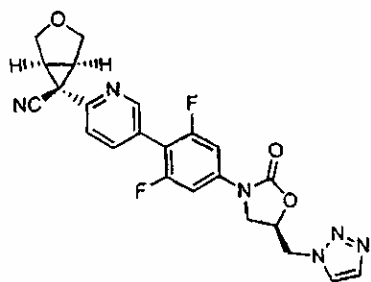
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 52 (349мг) готували із N-[5(S)-3-[3,5-дифтор-4-(трифторметансульфоніл)оксифеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (600мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (419мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 31.

МС (БША⁺) m/z: 455 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₁F₂N₄O₄ (МН⁺): розраховано, 455,1531; знайдено, 455,1505.

Приклад 53



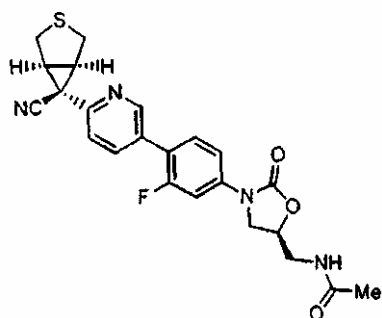
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 53 (319мг) готували із 1-[5(R)-3-[3,5-дифтор-4-(трифторметансульфоніл)оксифеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (612мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (419мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 31.

МС (БША⁺) m/z: 465 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₁₉F₂N₆O₃ (МН⁺): розраховано, 465,1487; знайдено, 465,1460.

Приклад 54



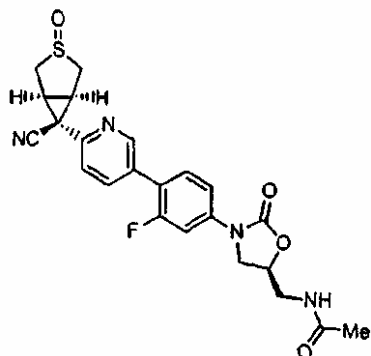
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 54 (1,32г) готували із N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (1,51г) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (1,13г) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 453 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₂FN₄O₃S (МН⁺): розраховано, 453,1397; знайдено, 453,1402.

Приклад 55



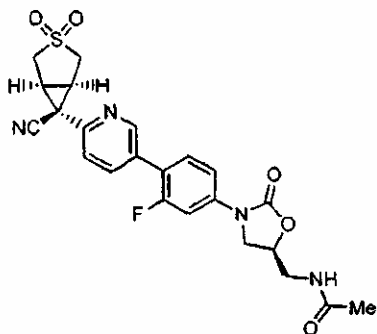
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід S-оксид.

Зазначену в заголовку сполуку 55 (233мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (294мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 58.

МС (БША⁺) m/z: 469 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₂FN₄O₄S (МН⁺): розраховано, 469,1346; знайдено, 469,1359.

Приклад 56



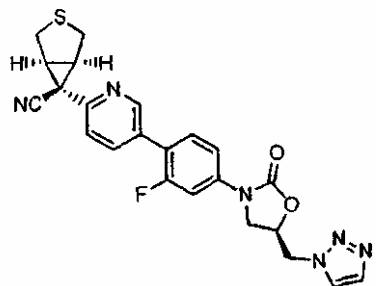
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід S,S-діоксид.

Зазначену в заголовку сполуку 56 (292мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (317мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 59.

МС (БША⁺) m/z: 485 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₂FN₄O₅S (MH⁺): розраховано, 485,1295; знайдено, 485,1282.

Приклад 57

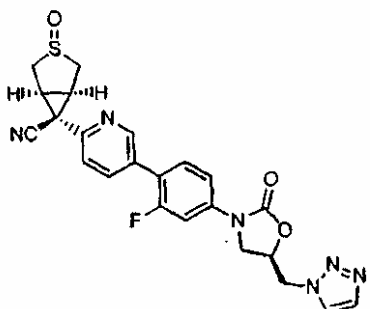


1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 57 (546мг) готували із 1-[5(R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborоліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (582мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (422мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₀FN₆O₂S (MH⁺): розраховано, 463,1352; знайдено, 463,1355.

Приклад 58



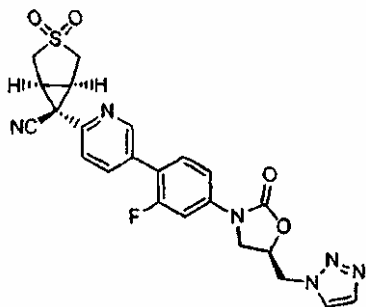
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S-оксид.

До розчину 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (118мг) у розчині дихлорметан-метанол (5:1, 8мл) додавали розчин м-хлорпероксибензойної кислоти (74,5мг) у розчині дихлорметан-метанол (5:1, 1мл) при -19°C, суміш перемішували при 0°C протягом 70 хвилин. Флеш-хроматографія (NH діоксид кремнію, дихлорметан-тетрагідрофуран= 7:3) суміші давала 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S-оксид (111мг).

МС (БША⁺) m/z: 479 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₀FN₆O₃S (MH⁺): розраховано, 479,1302; знайдено, 479,1306.

Приклад 59



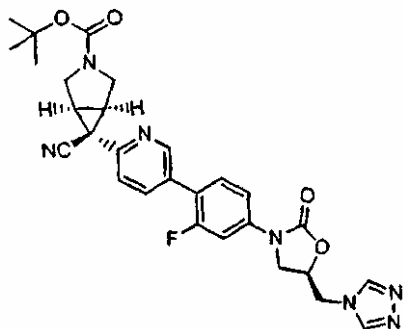
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S,S-діоксид.

До розчину 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (254мг) у розчині дихлорметан-метанол (5:1, 14мл) додавали розчин м-хлорпероксибензойної кислоти (438мг) у розчині дихлорметан-метанол (5:1, 2,0мл) при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1.25 години. Після додавання м-хлорпероксибензойної кислоти (146мг) у розчині дихлорметан-метанол (5:1, 0,7мл) до цієї суміші, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Флеш-хроматографія (NH діоксид кремнію, дихлорметан-тетрагідрофуран = 2:1) суміші давала 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S,S-діоксид (261мг).

МС (БША⁺) m/z: 495 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₀FN₆O₄S (MH⁺): розраховано, 495,1251; знайдено, 495,1256.

Приклад 60

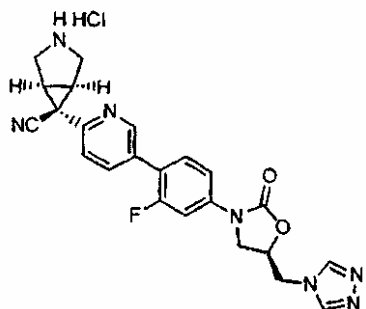


4-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,4-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 60 (64,0мг) готували із 5(S)-амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-ону (700мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 83.

Величина R_f (ТШХ): 0,26 (дихлорметан-метанол= 10:1).

Приклад 61



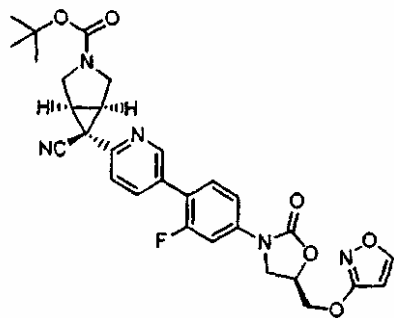
4-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,4-триазол гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 61 (37,9мг) готували із 4-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,4-триазолу (64,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 446 (MH⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₁FN₇O₂ (MH⁺): розраховано, 446,1741; знайдено, 446,1756.

Приклад 62



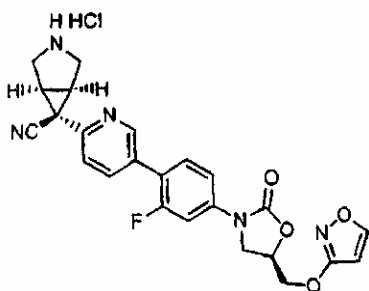
5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-[(ізоксазол-3-іл)окси]метилоксазолідин-2-он.

Зазначену в заголовку сполуку 62 (53,8мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-гідроксиметилоксазолідин-2-ону (50,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 66.

МС (БША⁺) m/z: 562 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₉H₂₉FN₅O₆ (МН⁺): розраховано, 562,2102; знайдено, 562,2074.

Приклад 63



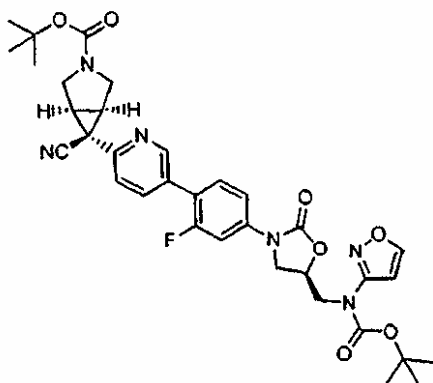
5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-[(ізоксазол-3-іл)окси]метилоксазолідин-2-он гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 63 (303мг) готували із 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-[(ізоксазол-3-іл)окси]метилоксазолідин-2-ону (400мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 462 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₁FN₅O₄ (МН⁺): розраховано, 462,1578; знайдено, 462,1534.

Приклад 64



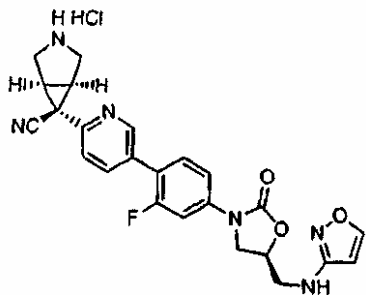
5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-(ізоксазол-3-іл)]амінометилоксазолідин-2-он.

Зазначену в заголовку сполуку 64 (58,2мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-гідроксиметилоксазолідин-2-ону (50,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 67.

МС (БША⁺) m/z: 661 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₄H₃₈FN₆O₇ (МН⁺): розраховано, 661,2786; знайдено, 661,2760.

Приклад 65



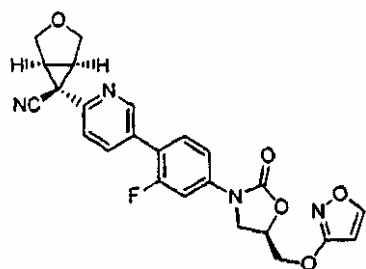
5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-[N-(ізоксазол-3-іл)]амінометилноксазолідин-2-он гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 65 (280мг) готували із 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-(ізоксазол-3-іл)]-амінометилноксазолідин-2-ону (600мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 461 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₂FN₆O₃ (МН⁺): розраховано, 461,1737; знайдено, 461,1712.

Приклад 66



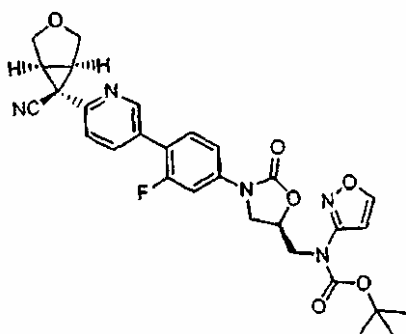
5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-[(ізоксазол-3-іл)окси]метилноксазолідин-2-он.

До суспензії N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-гідроксиметилноксазолідин-2-ону (200мг), 3-гідроксіізоксазолу (55,9мг) і трифенілфосфіну (199мг) у тетрагідрофурані (5мл) додавали діізопропіл азодикарбоксилат (133мг), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрували під вакуумом. Після оброблення залишку етилацетатом і діетиловим ефіром одержаний у результаті залишок розчиняли у хлороформі, нерозчинні речовини відфільтровували, і фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-[(ізоксазол-3-іл)окси]метилноксазолідин-2-ону (205мг).

МС (БША⁺) m/z: 463 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₀FN₄O₅ (МН⁺): розраховано, 463,1418; знайдено, 463,1439.

Приклад 67



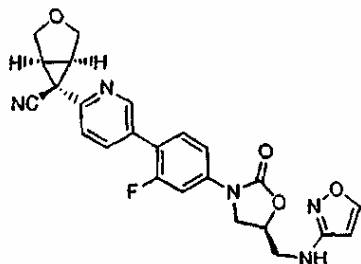
5(R)-5-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-(ізоксазол-3-іл)]амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-оксазолідин-2-он.

До суспензії N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-гідроксиметилноксазолідин-2-ону (300мг), 3-N-(трет-бутоксикарбоніл)аміноізоксазолу (168мг) і тетраметилазодикарбоксаміду (196мг) у толуолі (7,5мл) додавали трибутилфосфін (230мг) і суміш перемішували при 50°C протягом 2 годин. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, гексан-етилацетат = 1:1) суміші давала 5(R)-5-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-(ізоксазол-3-іл)]амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-он (392мг).

МС (БША⁺) m/z: 562 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₉H₂₉FN₅O₆ (МН⁺): розраховано, 562,2102; знайдено, 562,2123.

Приклад 68



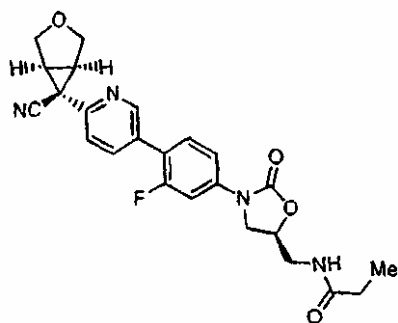
5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-[N-(ізоксазол-3-іл)]амінометилноксазолідин-2-он.

До розчину 5(R)-5-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-(ізоксазол-3-іл)]амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]ноксазолідин-2-ону (375мг) у дихлорметані (4,0мл) додавали трифтороцтову кислоту (2,0мл) при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім концентрували під вакуумом. Після розведення залишку етилацетатом суміш промивали 5% розчином карбонату калію, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом з одержанням 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-[N-(ізоксазол-3-іл)]амінометилноксазолідин-2-ону (189мг).

МС (БША⁺) m/z : 462 (MН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₁FN₅O₄ (MН⁺): розраховано, 462,1578; знайдено, 462,1602.

Приклад 69



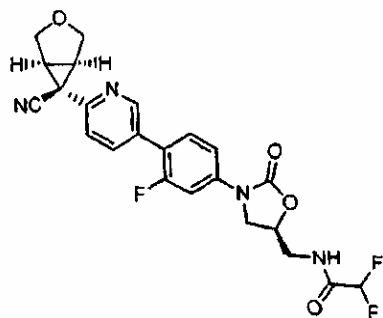
5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]пропіонамід.

Зазначену в заголовку сполуку 69 (213мг) готували із 5(S)-амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-оксазолідин-2-ону (200мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 70.

МС (БША⁺) m/z : 451 (MН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₄FN₄O₄ (MН⁺): розраховано. 451,1782; знайдено, 451,1753.

Приклад 70



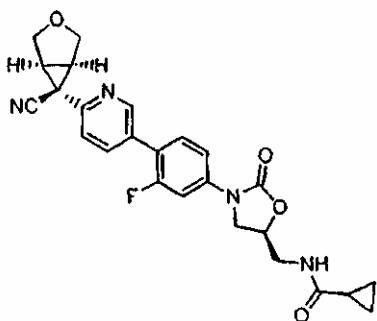
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]дифторацетамід.

До суспензії 5(S)-амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-ону (200мг) у піридині (5мл) додавали дифтороцтовий ангідрид (159мг) при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім концентрували під вакуумом. Після розведення залишку дихлорметаном суміш промивали 3% хлористоводневою кислотою і 5% розчином гідрокарбонату натрію, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-метанол= 15:1) залишку давала N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]дифторацетамід (230мг).

МС (БША⁺) m/z : 473 (MН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₀F₃N₄O₄ (MН⁺): розраховано, 473,1437; знайдено, 473,1426.

Приклад 71



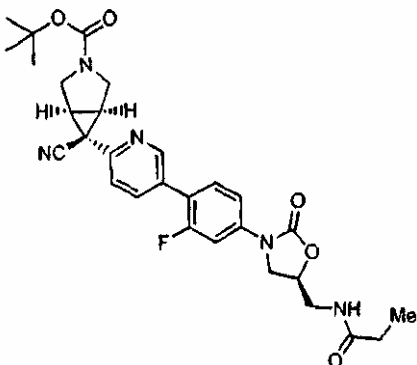
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]циклопропанкарбоксамід.

До розчину 5(S)-амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-ону (200мг) і циклопропан-карбонової кислоти (56,8мг) у дихлорметані (10мл) додавали 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (146мг) при кімнатній температурі, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 2 годин. Суміш промивали водою і 5% розчином гідрокарбонату натрію, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-метанол= 15:1) залишку давала N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]циклопропанкарбоксамід (167мг).

МС (БША⁺) m/z: 463 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₅H₂₄FN₄O₄ (МН⁺): розраховано, 463,1782; знайдено, 463,1774.

Приклад 72

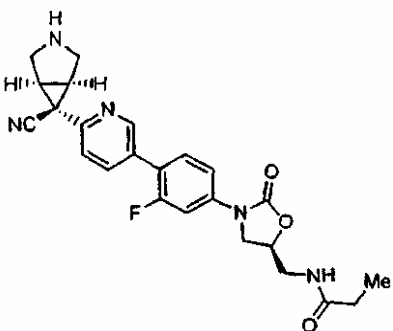


N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]пропіонамід.

Зазначену в заголовку сполуку 72 (305мг) готували із 5(S)-амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-ону (300мг) і пропіонілхлориду (58мл) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 92.

МС (БША⁺) m/z: 550 (МН⁺).

Приклад 73

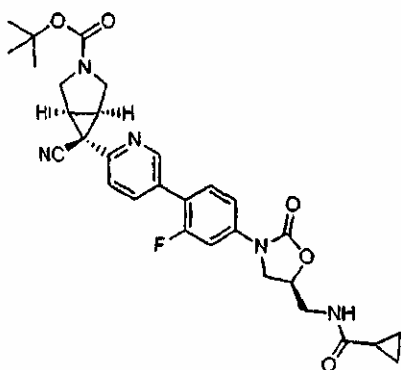


N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]пропіонамід.

Зазначену в заголовку сполуку 73 (165мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]пропіонамід (295мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 49.

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₅FN₅O₃ (МН⁺): розраховано, 450,1941; знайдено, 450,1905.

Приклад 74

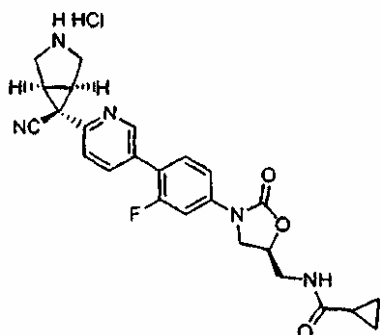


N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-циклопропанкарбоксамід.

Зазначену в заголовку сполуку 74 (260мг) готували із 5(S)-амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-ону (300мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 71.

МС (БША⁺) m/z: 562 (МН⁺).

Приклад 75



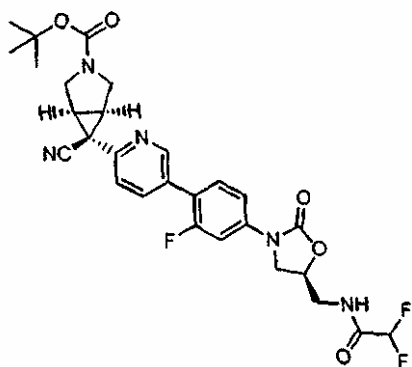
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-циклопропанкарбоксамід гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 75 (183мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-циклопропанкарбоксаміду (250мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 462 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₅H₂₅FN₅O₃ (МН⁺): розраховано, 462,1941; знайдено, 462,1938.

Приклад 76

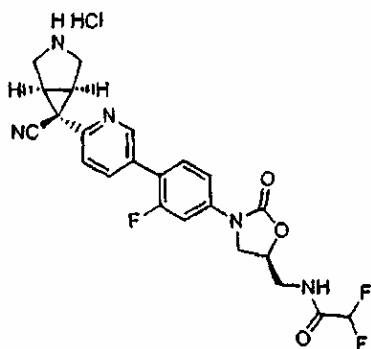


N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-дифторацетамід.

Зазначену в заголовку сполуку 76 (258мг) готували із 5(S)-амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-ону (300мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 70.

МС (БША⁺) m/z: 572 (МН⁺).

Приклад 77



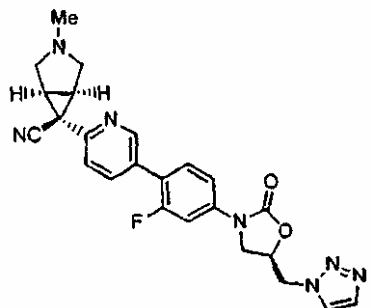
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]дифторацетамід гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 77 (170мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]дифторацетаміду (250мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 472 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₁F₃N₅O₃ (МН⁺): розраховано, 472,1596; знайдено, 472,1590.

Приклад 78



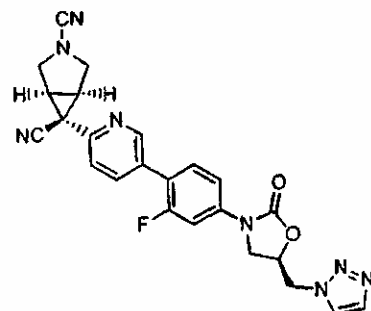
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

До суспензії 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг) у тетрагідрофурани (0,45мл) додавали оцтову кислоту (5,1мкл), 35% розчин формальдегіду (35,6мкл) і натрію (20,0мг) при кімнатній температурі, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 3 годин. Після гасіння реакції додаванням насиченого розчину гідрокарбонату натрію при 0°C, суміш екстрагували розчином дихлорметан-метанол (5:1). Органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Препаративна тонкошарова хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-метанол= 10:1) залишку давала 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксо-оксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол (15,0мг).

МС (БША⁺) m/z: 460 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₃FN₇O₂ (МН⁺): розраховано, 460,1897; знайдено, 460,1888.

Приклад 79



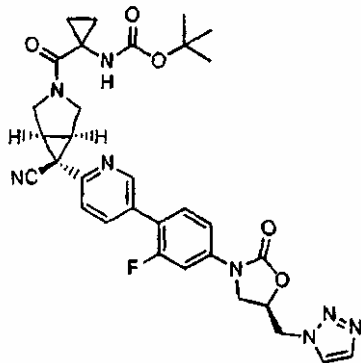
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3,6-диціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Суспензію 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (300мг) і ацетату натрію (390мг) у метанолі (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До одержаної в результаті суспензії додавали розчин бромціану у дихлорметані (5М, 0,4мл) при 0°C, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 8 годин. Після того, як нерозчинні речовини відфільтровували, фільтрат концентрували під вакуумом. Оброблення залишку водою і метанолом давало 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3,6-диціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол (138мг).

МС (БША⁺) m/z: 471 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₀FN₈O₂ (МН⁺): розраховано, 471,1693; знайдено, 471,1709.

Приклад 80



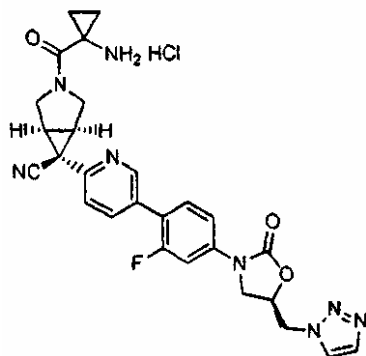
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-3-[(1-трет-бутоксикарбоніламіноциклопропан-1-іл)карбоніл]-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Суміш 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг), 1-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклопропан-1-карбонової кислоти (13,6мг), 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіїмід гідрохлориду (12,9мг) і 4-(диметиламіно)піридину (8,2мг) у дихлорметані перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Після розведення суміші водою суміш промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-метанол= 10:1) залишку давала зазначену в заголовку сполуку 80 (28,6мг).

МС (БША⁺) m/z: 629 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₂H₃₄FN₈O₅ (МН⁺): розраховано, 629,2636; знайдено, 629,2633.

Приклад 81



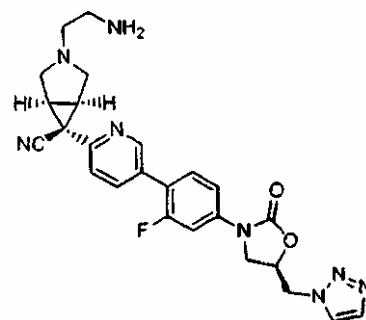
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-3-[(1-аміноциклопропан-1-іл)карбоніл]-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 81 (18,4мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-3-[(1-трет-бутоксикарбоніламіноциклопропан-1-іл)карбоніл]-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-іл-метил]-1,2,3-триазолу (26,6мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 529 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₇H₂₆FN₈O₃ (МН⁺): розраховано, 529,2112; знайдено, 529,2105.

Приклад 82



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-3-(2-аміноетил)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Етап 1

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-6-ціано-3-[2-(фталімід-2-іл)етил]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Суспензію 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг), 2-брометилфталіміду (11,4мг) і карбонату калію (9,3мг) в

ацетонітрилі (0,2мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі і концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-метанол= 10:1) залишку давала сполуку етапу 1 прикладу 82 (25,2мг).

МС (БША⁺) m/z: 619 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₃H₂₈FN₆O₄ (МН⁺): розраховано, 619,2218; знайдено, 619,2214.

Етап 2

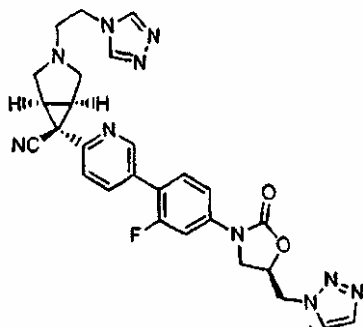
Зазначена в заголовку сполука 82.

Суміш сполуки етапу 1 прикладу 82 (20,0мг) і метилгідрозину (34,4мкл) в етанолі нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 діб. Після розведення суміші соляним розчином суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Препаративна тонкошарова хроматографія (NH діоксид кремнію, етилацетат-метанол = 10:1) залишку давала зазначену в заголовку сполуку 82 (10,8мг).

МС (БША⁺) m/z: 489 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₅H₂₆FN₆O₂ (МН⁺): розраховано, 489,2163; знайдено, 489,2195.

Приклад 83



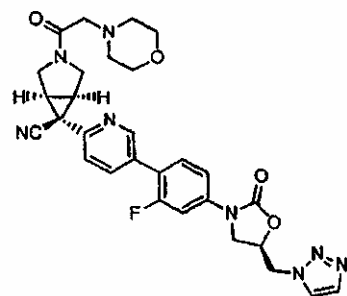
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-6-ціано-3-[2-(1,2,4-триазол-4-іл)етил]-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Суміш 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-3-(2-аміноетил)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]-гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (29,7мг), диметилформамід азини (8,6мг) і п-толуолсульфонові кислоти (0,6мг) у толуолі нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 годин і концентрували під вакуумом. Препаративна тонкошарова хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-метанол= 10:1) залишку давала зазначену в заголовку сполуку 83 (10,9мг).

МС (БША⁺) m/z: 541 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₇H₂₆FN₁₀O₂ (МН⁺): розраховано, 541,2224; знайдено, 541,2203.

Приклад 84



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-6-ціано-3-(морфолін-4-іл)ацетил]-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Етап 1

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-3-бромацетил-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

До розчину бромацетил броміду (9,8мкл) у дихлорметані (0,3мл) додавали розчин 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (50,0мг) і триетиламіну (15,6мкл) у дихлорметані (1,5мл) при 0°C, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 3 годин і концентрували під вакуумом. Після розведення залишку розчином дихлорметан-метанол (10:1), суміш промивали 2н. хлористоводневою кислотою, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом з одержанням сполуки етапу 1 прикладу 84 (88,1мг).

Етап 2

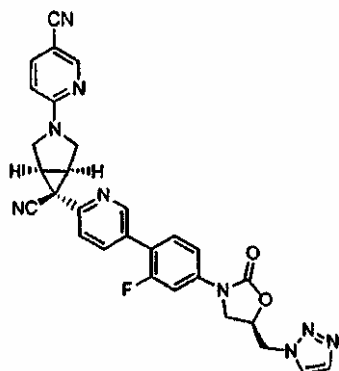
Зазначена в заголовку сполука 84.

До розчину морфоліну (29,3мкл) в ацетонітрилі (1,0мл) додавали розчин неочищеної сполуки прикладу 84 (88,1мг) в ацетонітрилі (1,5мл) при 0°C, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 5 годин. Після розведення залишку водою суміш промивали розчином дихлорметан-метанол (10:1) Органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Препаративна тонкошарова хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-метанол= 5:1) залишку давала зазначену в заголовку сполуку 84 (17,5мг).

МС (БША⁺) m/z: 573 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₉H₃₀FN₈O₄ (МН⁺): розраховано, 573,2374; знайдено, 573,2381.

Приклад 85



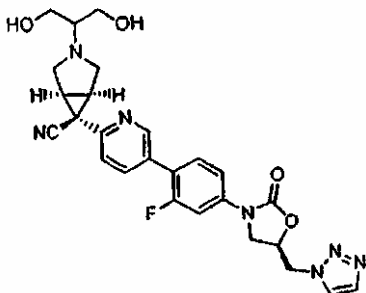
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-(5-ціанопіридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

До суспензії 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг) у диметилсульфоксиді (0,5мл) додавали діізопропілетиламін (78мкл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. До одержаної в результаті суміші додавали 2-бром-5-ціанопіридин (16,4мг), суміш перемішували при 60°C протягом 9 годин. Після розведення суміші етилацетатом і водою суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали водою і соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-метанол= 20:1) залишку давала зазначену в заголовку сполуку 85 (12,8мг).

МС (БША⁺) m/z: 548 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₉H₂₃FN₉O₂ (МН⁺): розраховано, 548,1959; знайдено, 548,1984.

Приклад 86



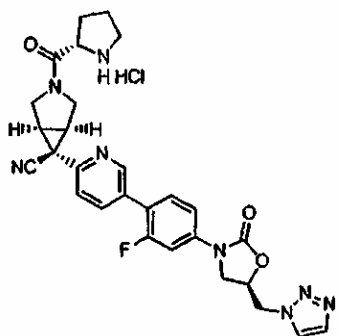
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-(1,3-Дигідроксипропан-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

До розчину 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (50,0мг) у розчині дихлорметан-метанол (10:1, 1,0мл) додавали 1,3-дигідроксіацетондимер (60,7мг), метанол (4,0мл), оцтову кислоту (0,5мл) і ціаноборогідрид натрію (21,2мг), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7,5 годин. Після додавання 2 н. хлористоводневої кислоти суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш розводили соляним розчином і екстрагували розчином дихлорметан-метанол (10:1). Органічні екстракти сушили над безводним карбонатом калію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Препаративна тонкошарова хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-метанол= 10:1) залишку давала зазначену в заголовку сполуку 86 (13,2мг).

МС (БША⁺) m/z: 520 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₆H₂₇FN₇O₄ (МН⁺): розраховано, 520,2109; знайдено, 520,2086.

Приклад 87



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-[(2S)-піролідин-2-іл]карбоніл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Етап 1

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-[(2S)-1-трет-бутоксикарбонілпіролідін-2-іл]-карбоніл]-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Сполуку етапу 1 у прикладі 87 (27,1мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг) і N-трет-бутилоксикарбоніл-L-проліну (11,6мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 71.

МС (БША⁺) m/z: 643 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₃H₃₆FN₈O₅ (МН⁺): розраховано, 643,2793; знайдено, 643,2744.

Етап 2

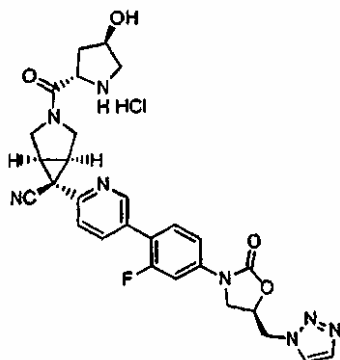
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-[(2S)-піролідін-2-іл]карбоніл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Сполуку етапу 2 у прикладі 87 (16,8мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-[(2S)-1-трет-бутоксикарбонілпіролідін-2-іл]карбоніл]-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (26,9мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 543 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₈H₂₈FN₈O₃ (МН⁺): розраховано, 543,2268; знайдено, 543,2243.

Приклад 88



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-[(2S,4R)-4-гідроксипіролідін-2-іл]-карбоніл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Етап 1

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-[(2S,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-гідрокси-піролідін-2-іл]карбоніл]-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Сполуку етапу 1 прикладу 88 (28,4мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксо-оксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг) і N-трет-бутилоксикарбоніл-4-гідрокси-L-проліну (12,3мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 71.

МС (БША⁺) m/z: 659 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₃H₃₆FN₈O₆ (МН⁺): розраховано, 659,2742; знайдено, 659,2775.

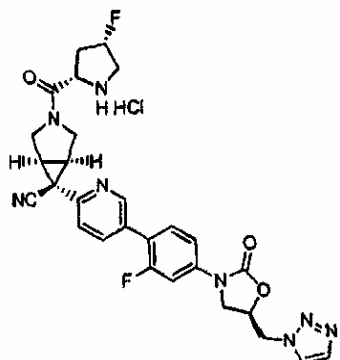
Етап 2

Сполуку 88 (15,6мг) готували із сполуки етапу 1 прикладу 88 (27,4мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 559 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₈H₂₈FN₈O₄ (МН⁺): розраховано, 559,2218; знайдено, 559,2247.

Приклад 89



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-[(2S,4S)-4-фторпіролідін-2-іл]карбоніл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Етап 1

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-[(2S,4S)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-фтор-піролідін-2-іл]карбоніл]-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Сполуку етапу 1 прикладу 89 (73,6мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксо-оксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (50,0мг) і N-трет-бутилоксикарбоніл-(4S)-фтор-L-проліну (31,5мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 71.

МС (БША⁺) m/z: 661 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₃H₃₅F₂N₈O₅ (МН⁺): розраховано, 661,2698; знайдено, 661,2656.

Етап 2

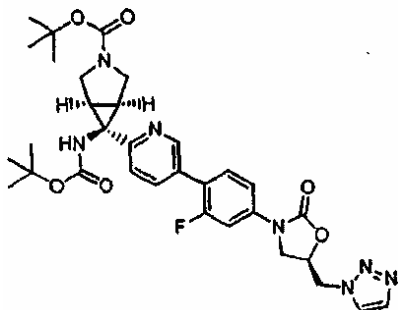
Сполуку прикладу 89 (44,0мг) готували із сполуки етапу 1 прикладу 89 (69,3мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 561 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₈H₂₇F₂N₈O₃ (МН⁺): розраховано, 561,2174; знайдено, 561,2142.

Приклад 90

Приклад 90



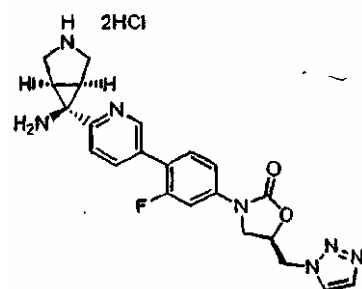
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-(трет-бутоксикарбоніл)-аміно-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксо-оксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 90 (473мг) готували із 1-[5(R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborоліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (600мг) і 5-бром-2-[(1α,5α,6β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-(трет-бутоксикарбоніл)-аміно-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (702мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 636 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₂H₃₉FN₇O₆ (МН⁺): розраховано, 636,2946; знайдено, 636,2931.

Приклад 91



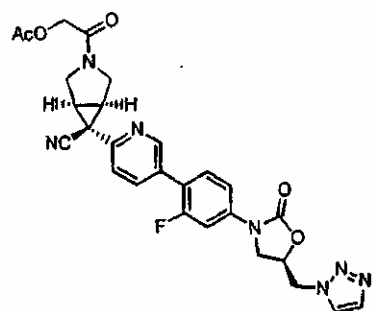
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-6-аміно-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол дигідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 91 (305мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-(трет-бутоксикарбоніл)-аміно-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (397мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 436 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₂H₂₃FN₇O₂ (МН⁺): розраховано, 436,1897; знайдено, 436,1898.

Приклад 92



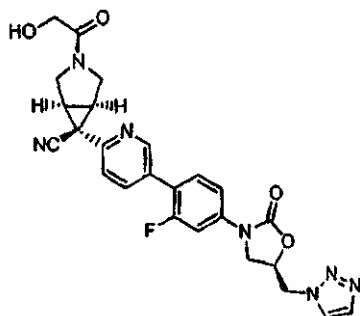
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-3-ацетоксіяцетил-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

До суспензії 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (30,0мг) у дихлорметані (0,7мл) додавали триетиламін (28мкл) і ацетоксіяцетил хлорид (7,0мкл) при 0°C, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 години. Після розведення суміші водою суміш екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти промивали водою і соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-метанол= 10:1) залишку давала зазначену в заголовку сполуку прикладу 92 (34,7мг).

МС (БША⁺) m/z: 546 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₇H₂₅FN₇O₅ (МН⁺): розраховано, 546,1901; знайдено, 546,1888.

Приклад 93



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-гідроксіяцетил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

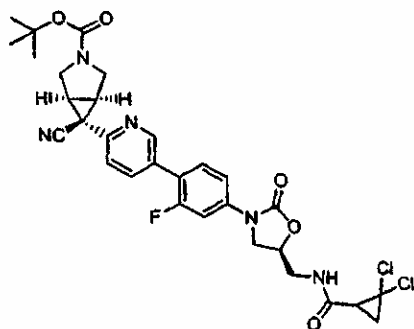
До розчину 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-ацетоксіяцетил-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (255мг) у метанолі (4,5мл) і тетрагідрофурані (1,3мл) додавали карбонат калію (130мг) при кімнатній температурі, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 2 годин і концентрували під вакуумом.

Після розведення залишку розчином дихлорметан-метанол (5:1) суміш промивали соляним розчином. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-метанол= 5:1) залишку давала зазначену в заголовку сполуку прикладу 93 (137мг).

МС (БША⁺) m/z: 504 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₅H₂₃FN₇O₄ (МН⁺): розраховано, 504,1796; знайдено, 504,1800.

Приклад 94



N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-(2,2-дихлорциклопропан)-1-карбоксамід діастереомер А і діастереомер В.

Зазначену в заголовку сполуку 94 (діастереомер А: 100мг, діастереомер В: 76,6мг) готували із 5(S)-амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-ону (269мг) і 2,2-дихлорциклопропанкарбонової кислоти (110мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 71.

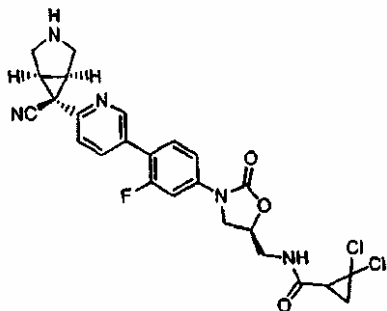
Діастереомер А (менш полярний):

МС (БША⁺) m/z: 630 (МН⁺).

Діастереомер В (більш полярний):

МС (БША⁺) m/z: 630 (МН⁺).

Приклад 95



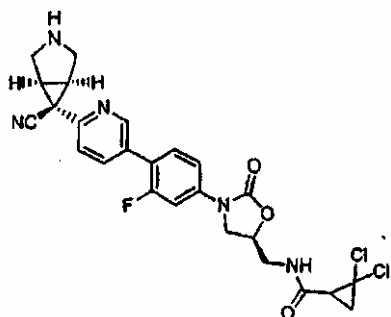
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-(2,2-дихлорциклопропан)-1-карбоксамід діастереомер А'.

Зазначену в заголовку сполуку 95 (діастереомер А': 78,9мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-(2,2-дихлорциклопропан)-1-карбоксаміду (діастереомер А: 97,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 49.

МС (БША⁺) m/z: 530 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₅H₂₃Cl₂FN₅O₃ (МН⁺): розраховано, 530,1162; знайдено, 530,1198.

Приклад 96



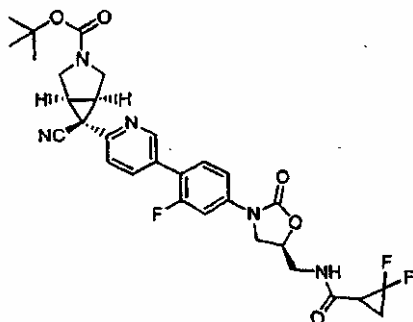
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-(2,2-дихлорциклопропан)-1-карбоксамід діастереомер В'.

Зазначену в заголовку сполуку 96 (діастереомер В': 57,2мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-(2,2-дихлорциклопропан)-1-карбоксаміду (діастереомер В: 73,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 49.

МС (БША⁺) m/z: 530 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₅H₂₃Cl₂FN₅O₃ (МН⁺): розраховано, 530,1162; знайдено, 530,1137.

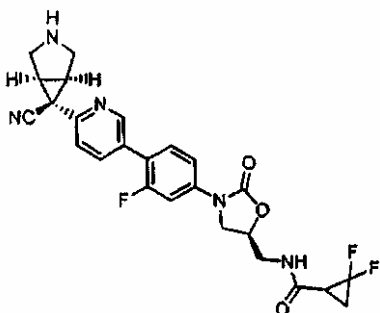
Приклад 97



N-[5(S)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-(2,2-дифторциклопропан)-1-карбоксамід діастереомер С і діастереомер D.

Зазначену в заголовку сполуку 97 (діастереомер С: 125мг, діастереомер D: 125мг) готували із 5(S)-амінометил-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-ону (300мг) і 2,2-дифторциклопропанкарбонової кислоти (96,5мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 71.

Приклад 98



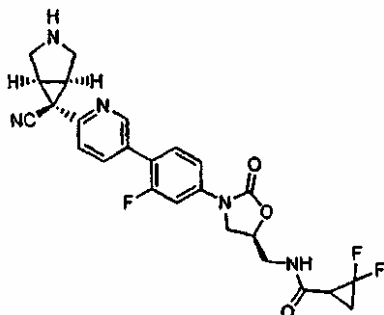
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-(2,2-дифторциклопропан)-1-карбоксамід діастереомер С'.

Зазначену в заголовку сполуку 98 (діастереомер С': 75,8мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-(2,2-дифторциклопропан)-1-карбоксаміду (діастереомер С: 122мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 49.

МС (БША⁺) m/z: 498 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₅H₂₃F₃N₅O₃ (МН⁺): розраховано, 498,1753; знайдено, 498,1783.

Приклад 99



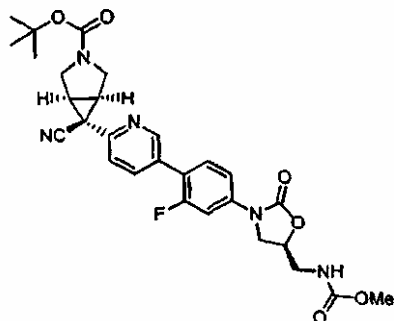
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-(2,2-дифторциклопропан)-1-карбоксамід діастереомер D'.

Зазначену в заголовку сполуку 99 (діастереомер D': 62,2мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-(2,2-дифторциклопропан)-1-карбоксаміду (діастереомер D: 122мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 49.

МС (БША⁺) m/z: 498 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₅H₂₃F₃N₅O₃ (MH⁺): розраховано, 498,1753; знайдено, 498,1740.

Приклад 100

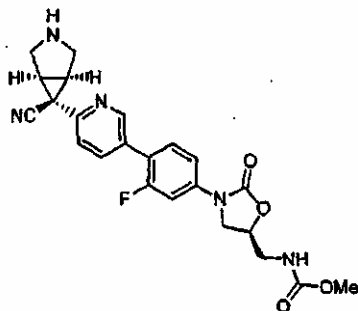


О-метил-N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]карбамат.

Зазначену в заголовку сполуку 100 (53,2мг) готували із 5(S)-амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-ону (200мг) і метилхлорформіату (37мл) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 92.

МС (БША⁺) m/z: 552 (MH⁺).

Приклад 101



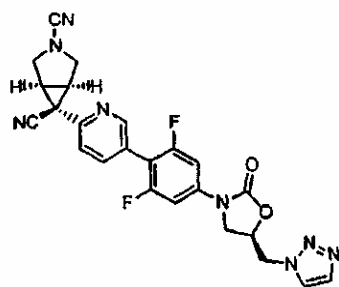
О-метил-N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]карбамат.

Зазначену в заголовку сполуку 101 (32,7мг) готували із О-метил-N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]карбамату (50,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 49.

МС (БША⁺) m/z: 452 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₃FN₅O₄ (MH⁺): розраховано, 452,1734; знайдено, 452,1729.

Приклад 102



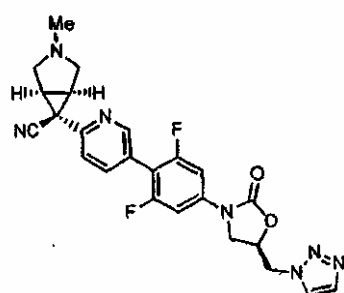
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3,6-диціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 102 (12,2мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (15,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 79.

МС (БША⁺) m/z : 489 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₁₉F₂N₈O₂ (МН⁺): розраховано, 489,1599; знайдено, 489,1634.

Приклад 103



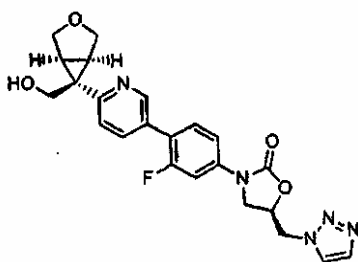
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 103 (14,8мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (15,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 78.

МС (БША⁺) m/z : 478 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₂F₂N₇O₂ (МН⁺): розраховано, 478,1803; знайдено, 478,1825.

Приклад 104



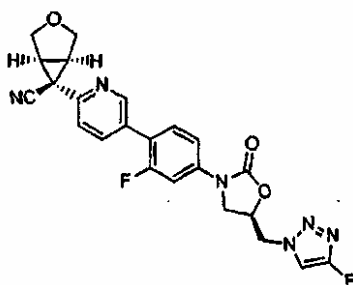
1-[5(R)-3-[3-фтор-4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-гідроксиметил-3-оксабіцикло[3.1.0]-гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 104 (73,2мг) готували із 1-[5(R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborоліл)-феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (83,4мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-гідроксиметил-3-оксабіцикло[3.1.0]-гексан-6-іл]піридину (58,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z : 452 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₃FN₅O₄ (МН⁺): розраховано, 452,1734; знайдено, 452,1735.

Приклад 105



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-

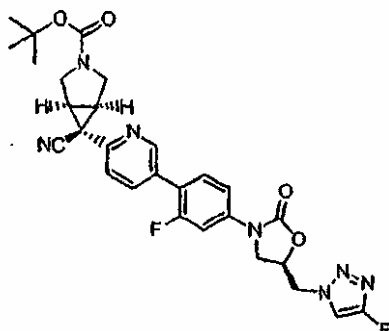
оксооксазолідин-5-ілметил]-4-фтор-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 105 (101мг) готували із 4-фтор-1-[5(R)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (125мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (122мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 31.

МС (БША⁺) m/z: 465 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₁₉F₂N₆O₃ (МН⁺): розраховано, 465,1487; знайдено, 465,1514.

Приклад 106



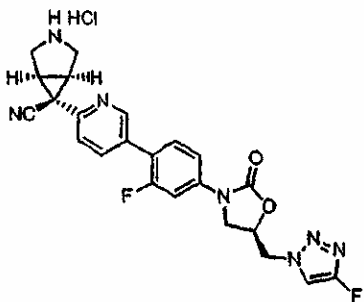
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-4-фтор-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 106 (301мг) готували із 4-фтор-1-[5(R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (370мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (332мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 564 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₈H₂₈F₂N₇O₄ (МН⁺): розраховано, 564,2171; знайдено, 564,2168.

Приклад 107



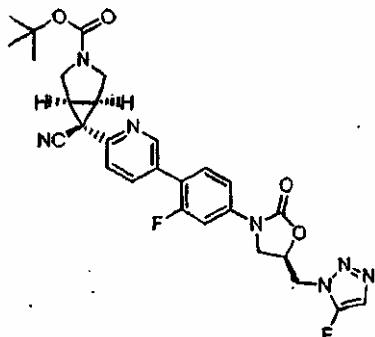
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-4-фтор-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 107 (231мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-4-фтор-1,2,3-триазолу (290мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 464 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₀F₂N₇O₂ (МН⁺): розраховано, 464,1647; знайдено, 464,1645.

Приклад 108



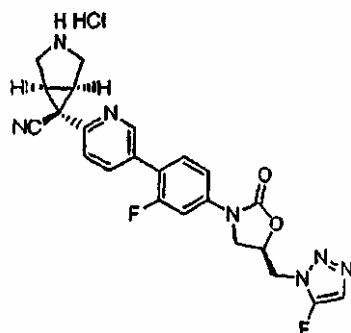
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-5-фтор-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 108 (169мг) готували із 1-[5(R)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-5-фтор-1,2,3-триазолу (150мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридину (202мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 31.

МС (БША⁺) m/z: 564 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₈H₂₈F₂N₇O₄ (МН⁺): розраховано, 564,2171; знайдено, 564,2189.

Приклад 109



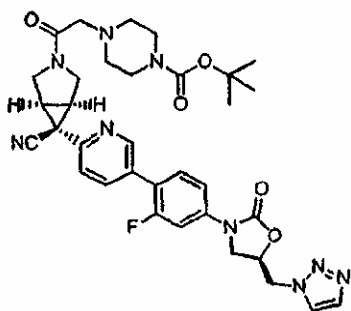
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-5-фтор-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 109 (118мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-5-фтор-1,2,3-триазолу (151мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z : 464 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₀F₂N₇O₂ (МН⁺): розраховано, 464,1647; знайдено, 464,1679.

Приклад 110



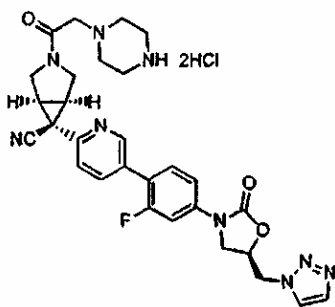
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)ацетил-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксо-оксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 110 (60,7мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (50,0мг) і 1-трет-бутоксикарбонілпіперазину (62,6мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z : 672 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₄H₃₉FN₉O₅ (МН⁺): розраховано, 672,3058; знайдено, 672,3040.

Приклад 111



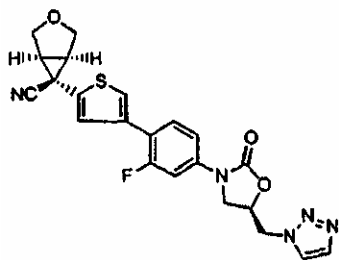
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-(піперазин-1-іл)ацетил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол дигідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 111 (57,0мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-ацетил-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (59,7мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z : 572 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₉H₃₁FN₉O₃ (МН⁺): розраховано, 572,2534; знайдено, 572,2535.

Приклад 112



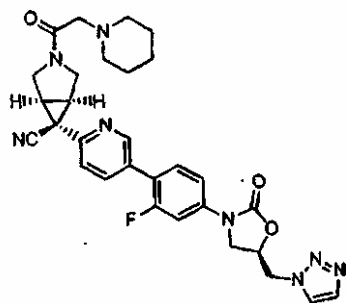
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]тіофен-4-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 112 (261мг) готували із 1-[5(R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,3-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (388мг) і 4-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]тіофену (270мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 452 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₂H₁₉FN₅O₃S (МН⁺): розраховано, 452,1193; знайдено, 452,1180.

Приклад 113



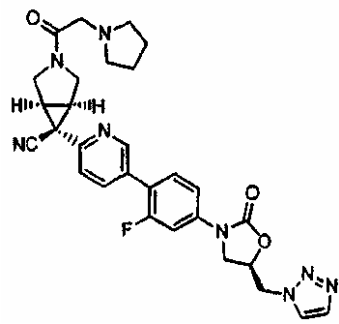
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-(піперидин-1-іл)ацетил-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 113 (15,7мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг) і піперидину (17,8мкл) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 84.

МС (БША⁺) m/z: 571 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₀H₃₂FN₈O₃ (МН⁺): розраховано, 571,2581; знайдено, 571,2579.

Приклад 114



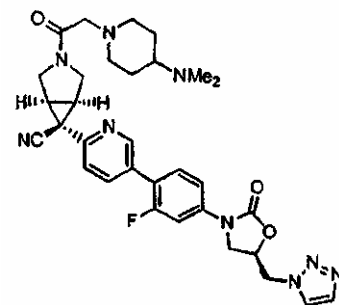
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-(піролідин-1-іл)ацетил-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 114 (20,7мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг) і піролідину (15мкл) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 84.

МС (БША⁺) m/z: 557 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₀H₃₂FN₈O₃ (МН⁺): розраховано, 557,2425; знайдено, 557,2467.

Приклад 115



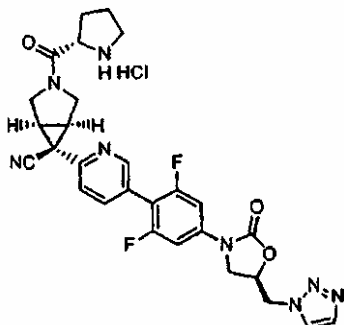
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-(4-диметиламінопіридин-1-іл)ацетил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 115 (22,0мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг) і 4-диметиламінопіридину дигідрохлориду (36,2мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 84.

МС (БША⁺) m/z: 614 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₂H₃₇N₉O₃ (МН⁺): розраховано, 614,3003; знайдено, 614,3049.

Приклад 116



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-[(2S)-піролідин-2-іл)карбоніл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Етап 1

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-[(2S)-1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)-карбоніл]-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Сполуку етапу 1 прикладу 116 (13,3мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (10,0мг) і N-трет-бутоксикарбоніл-L-проліну (5,6мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 71.

МС (БША⁺) m/z: 661 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₃H₃₅F₂N₈O₅ (МН⁺): розраховано, 661,2698; знайдено, 661,2691.

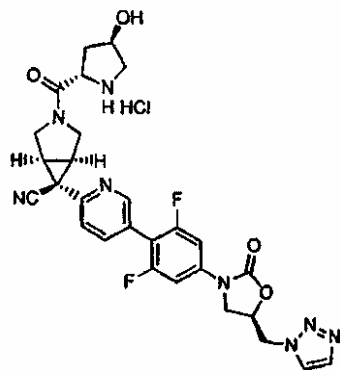
Етап 2

Зазначену в заголовку сполуку 116 (8,4мг) готували із сполуки етапу 1 зазначеної в заголовку сполуки прикладу 116 (13,3мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 561 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₈H₂₇F₂N₈O₃ (МН⁺): розраховано, 561,2174; знайдено, 561,2220.

Приклад 117



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-[(2S,4R)-4-гідроксипіролідин-2-іл)-карбоніл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Етап 1

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-[(2S,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-гідрокси-піролідин-2-іл)-карбоніл]-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Сполуку етапу 1 прикладу 117 (12,9мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (10,0мг) і N-трет-бутоксикарбоніл-4-гідрокси-L-проліну (6,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 71.

МС (БША⁺) m/z: 677 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₃H₃₅F₂N₈O₆ (МН⁺): розраховано, 677,2698; знайдено, 677,2691.

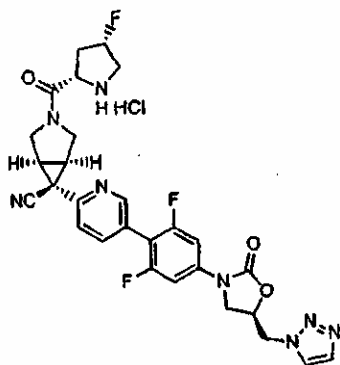
Етап 2

Зазначену в заголовку сполуку 117 (2,7мг) готували із сполуки етапу 1 прикладу 117 (11,7мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 577 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₈H₂₇F₂N₈O₄ (МН⁺): розраховано, 577,2123; знайдено, 577,2123.

Приклад 118



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-[(2S,4S)-4-фторпіролідін-2-іл)карбоніл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол гідрохлорид.

Етап 1

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-[(2S,4S)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-фтор-піролідін-2-іл)карбоніл]-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Сполуку етапу 1 прикладу 118 (12,8мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (10,0мг) і N-трет-бутилоксикарбоніл-(4S)-фтор-L-проліну (6,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 71.

МС (БША⁺) m/z: 679 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₃H₃₄F₃N₈O₅ (МН⁺): розраховано, 679,2604; знайдено, 679,2625.

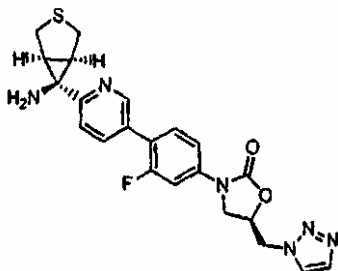
Етап 2

Зазначену в заголовку сполуку 118 (8,8мг) готували із сполуки етапу 1 прикладу 118 (12,6мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z: 579 (МН⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₈H₂₆F₃N₈O₃ (МН⁺): розраховано, 579,2080; знайдено, 579,2055.

Приклад 119



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-аміно-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Етап 1

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Сполуку етапу 1 прикладу 119 (9,8мг) готували із 1-[5(R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborоліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (22,3мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (18,4мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 553 (МН⁺).

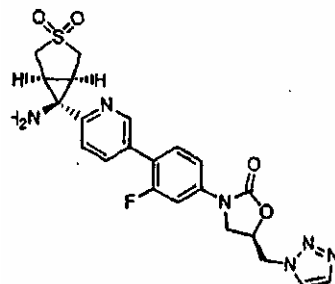
МСВР (БША⁺) для C₂₇H₃₀FN₆O₄S (МН⁺): розраховано, 553,2033; знайдено, 553,2039.

Етап 2

Зазначену в заголовку сполуку 119 (1,2мг) готували із сполуки етапу 1 прикладу 119 (4,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 49.

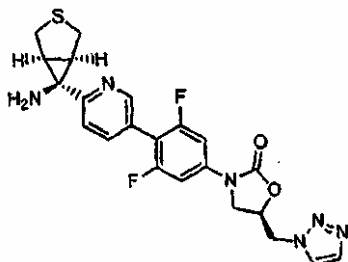
МС (БША⁺) m/z: 453 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₂H₂₂FN₆O₂S (МН⁺): розраховано, 453,1509; знайдено, 453,1520.

N[C@H]1[C@H](C2=CC=CC=C2C(=C3C=CC(=C2)N(C3)C(=O)OCC4=NN=CN4)C(F)=C5C=CC=C(C=C5)C6=CC=CC=C6N1)S1(=O)CC1

МСВР (БША⁺) для C₂₂H₂₂FN₆O₄S (MH⁺): розраховано, 485,1407; знайдено, 485,1397.

Приклад 122



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-аміно-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Етап 1

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Сполуку етапу 1 прикладу 122 (141мг) готували із 1-[5(R)-3-(3,5-дифтор-4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (188мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (200мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 31.

МС (БША⁺) m/z : 571 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₇H₂₉F₂N₆O₄S (МН⁺): розраховано, 571,1939; знайдено, 571,1899.

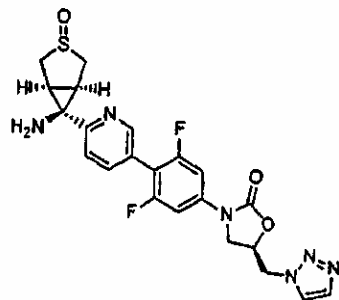
Етап 2

Зазначену в заголовку сполуку 122 (4,2мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (10,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 49.

МС (БША⁺) m/z : 471 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₂H₂₁F₂N₆O₂S (МН⁺): розраховано, 471,1415; знайдено, 471,1436.

Приклад 123



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-аміно-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S-оксид діастереомер G' і діастереомер H'.

Етап 1

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S-оксид діастереомер G і діастереомер H.

Сполуку етапу 1 прикладу 123 (діастереомер G: 10,2мг і діастереомер H: 18,6мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (30,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 58.

Діастереомер G (менш полярний):

МС (БША⁺) m/z : 587 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₇H₂₉F₂N₆O₅S (МН⁺): розраховано, 587,1888; знайдено, 587,1860.

Діастереомер H (більш полярний):

МС (БША⁺) m/z : 587 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₇H₂₉F₂N₆O₅S (МН⁺): розраховано, 587,1888; знайдено, 587,1921.

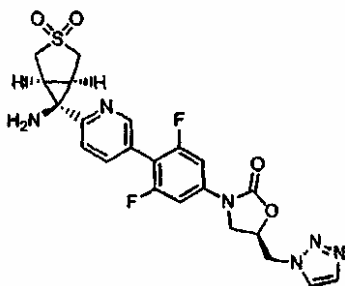
Етап 2

Зазначену в заголовку сполуку 123 (діастереомер G': 0,8мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (діастереомер G: 2,2мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 49.

МС (БША⁺) m/z : 487 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₂H₂₁F₂N₆O₃S (МН⁺): розраховано, 487,1364; знайдено, 487,1348.

Приклад 124



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-аміно-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S,S-діоксид.

Етап 1

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-тіабіцикло[3.1.0]-гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S,S-діоксид.

Сполуку етапу 1 прикладу 124 (19,2мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 59.

МС (БША⁺) m/z : 603 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₇H₂₉F₂N₆O₆S (MH⁺): розраховано, 603,1837; знайдено, 603,1873.

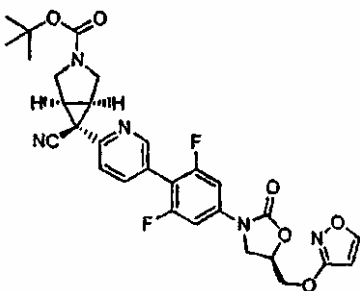
Етап 2

Зазначену в заголовку сполуку 124 (2,7мг) готували із сполуки етапу 1 прикладу 124 (4,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 49.

МС (БША⁺) m/z : 503 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₂H₂₁F₂N₆O₄S (MH⁺): розраховано, 503,1313; знайдено, 503,1306.

Приклад 125



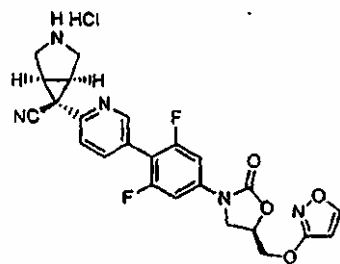
5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-он.

Зазначену в заголовку сполуку 125 (47,8мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-ону (50,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 66.

МС (БША⁺) m/z : 580 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₉H₂₈F₂N₅O₆ (MH⁺): розраховано, 580,2008; знайдено, 580,1965.

Приклад 126



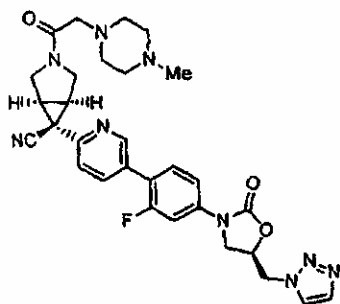
5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-5-[(ізоксазол-3-іл)окси]метил-оксазолідин-2-он гідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 126 (26,5мг) готували із 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-5-[(ізоксазол-3-іл)окси]метил-оксазолідин-2-ону (47,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

МС (БША⁺) m/z : 480 (MH⁺) (у вигляді вільної основи).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₀F₂N₅O₄ (MH⁺): розраховано, 480,1483; знайдено, 480,1449.

Приклад 127



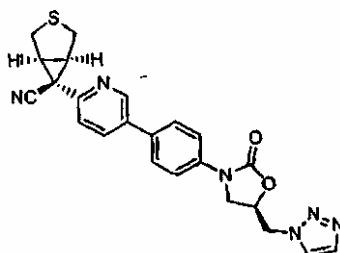
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-(4-метилпіперазин-1-іл)ацетил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 127 (17,9мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг) і N-метилпіперазину (20мкл) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 84.

МС (БША⁺) m/z: 586 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₀H₃₃FN₉O₃ (МН⁺): розраховано, 586,2690; знайдено, 586,2642.

Приклад 128



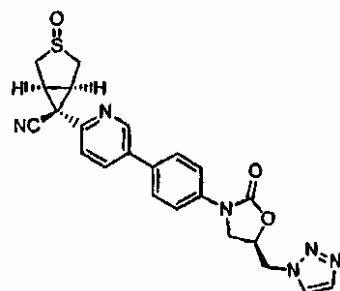
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 128 (201мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborоліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (263мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (200мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС (БША⁺) m/z: 445 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₁N₆O₂S (МН⁺): розраховано, 445,1447; знайдено, 445,1434.

Приклад 129



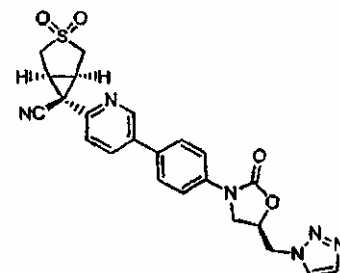
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S-оксид.

Зазначену в заголовку сполуку 129 (21,9мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (22,3мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 58.

МС (БША⁺) m/z: 461 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₁N₆O₃S (МН⁺): розраховано, 461,1396; знайдено, 461,1390.

Приклад 130



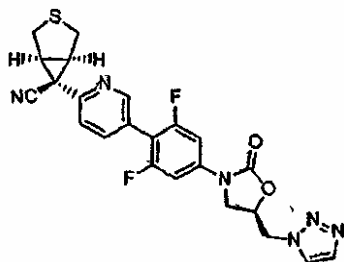
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S,S-діоксид.

Зазначену в заголовку сполуку 130 (18,2мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]феніл]-2-оксо-оксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (22,3мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 58.

МС (БША⁺) m/z: 477 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₁N₆O₄S (МН⁺): розраховано, 477,1345; знайдено, 477,1329.

Приклад 131



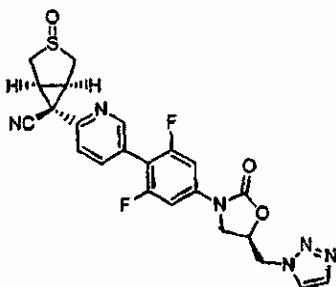
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 131 (142мг) готували із 1-[5(R)-3-[3,5-дифтор-4-(трифторметансульфоніл)-оксифеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (254мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (200мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 31.

МС (БША⁺) m/z: 481 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₁₉F₂N₆O₂S (МН⁺): розраховано, 481,1258; знайдено, 481,1241.

Приклад 132



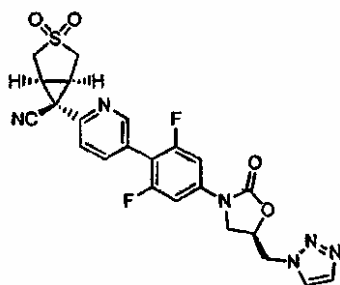
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S-оксид.

Зазначену в заголовку сполуку 132 (18,5мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 58.

МС (БША⁺) m/z: 497 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₁₉F₂N₆O₃S (МН⁺): розраховано, 497,1207; знайдено, 497,1251.

Приклад 133



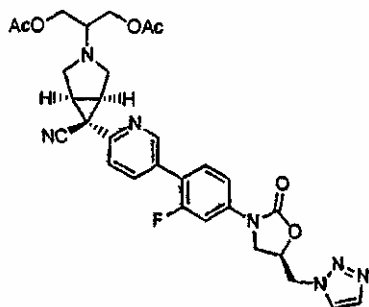
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол S,S-діоксид.

Зазначену в заголовку сполуку 133 (18,9мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 58.

МС (БША⁺) m/z: 513 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₁₉F₂N₆O₄S (МН⁺): розраховано, 513,1157; знайдено, 513,1181.

Приклад 134



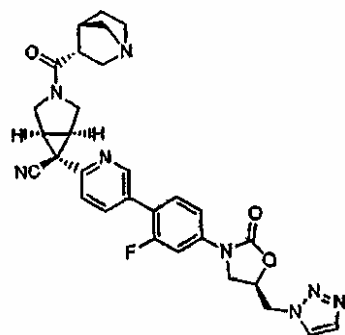
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-(1,3-діацетоксипропан-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-іл-метил]-1,2,3-триазол.

До розчину 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (7,7мг) у дихлорметані (0,2мл) додавали оцтовий ангідрид при кімнатній температурі, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 5 годин. До суміші додавали 4-(диметиламіно)піридин (9,0мг), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрували під вакуумом. Препаративна тонкошарова хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-метанол= 10:1) залишку давала зазначену в заголовку сполуку 134 (5,8мг).

МС (БША⁺) m/z: 604 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₀H₃₁FN₇O₆ (МН⁺): розраховано, 604,2320; знайдено, 604,2300.

Приклад 135



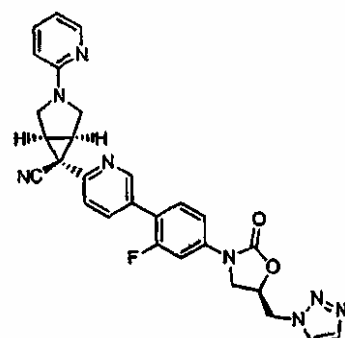
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-[(3R,4S)-1-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-іл]карбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксо-оксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Зазначену в заголовку сполуку 135 (3,9мг) готували із 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (20,0мг) і (3R,4S)-1-азабіциклогептан-3-карбонової кислоти гідрохлориду (9,5мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 71.

МС (БША⁺) m/z: 569 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₀H₃₀FN₈O₃ (МН⁺): розраховано, 569,2425; знайдено, 569,2380.

Приклад 136



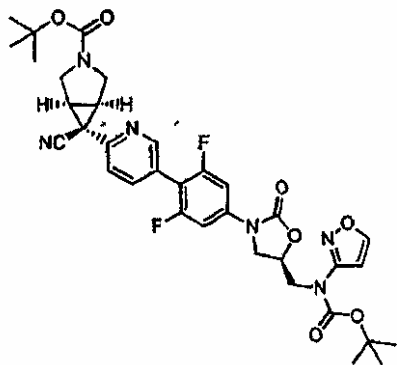
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-(піридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Суспензію 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (50,0мг) і 2-піридил-трифторметансульфонату (0,86мл) у діізопропілетиламіні (0,2мл) перемішували при 90°C протягом 44 годин. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, етилацетат-метанол= 5:1) суміші давала зазначену в заголовку сполуку 136 (18,6мг).

МС (БША⁺) m/z: 523 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₈H₂₄FN₈O₂ (МН⁺): розраховано, 523,2006; знайдено, 523,1978.

Приклад 137



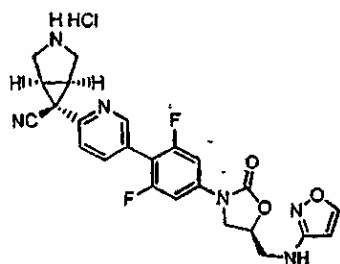
5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-5-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-(ізоксазол-3-іл)]амінометилноксазолідин-2-он.

Зазначену в заголовку сполуку 137 (54,9мг) готували із N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-гідроксиметилноксазолідин-2-ону (50,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 67.

МС (БША⁺) m/z: 679 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₃₄H₃₇F₂N₆O₇ (MH⁺): розраховано, 679,2692; знайдено, 679,2672.

Приклад 138

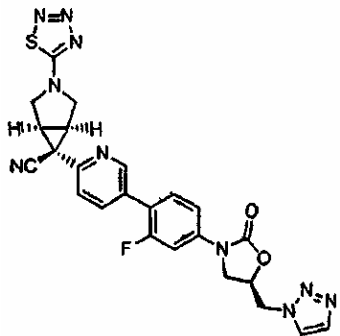


5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-5-[N-(ізоксазол-3-іл)]амінометилноксазолідин-2-онгідрохлорид.

Зазначену в заголовку сполуку 138 (20,7мг) готували із 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3,5-дифторфеніл]-5-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-(ізоксазол-3-іл)]амінометилноксазолідин-2-ону (51,8мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 2.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 3,03-3,09 (м, 2H), 3,40-3,47 (м, 4H), 3,85 (дд, J=9,2Гц, 6,1Гц, 1H), 3,90-4,00 (м, 2H), 4,20 (т, J=9,2Гц, 1H), 4,90-4,98 (м, 1H), 6,00 (д, J=1,8Гц, 1H), 6,57 (т, J=6,1Гц, 1H), 7,45-7,53 (м, 2H), 7,72 (д, J=7,9Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,9Гц, 1H), 8,39 (д, J=1,8Гц, 1H), 8,64 (с, 1H).

Приклад 139



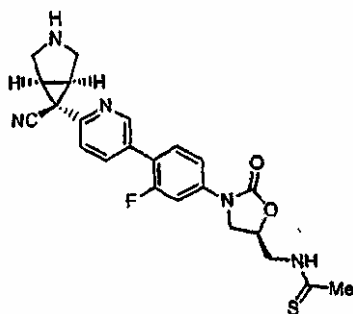
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-(тіатриазол-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

До розчину 1,1'-тіокарбонілдіімідазолу (21,6мг) в ацетонітрилі (1,0мл) додавали 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол (50,0мг) при кімнатній температурі, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 години. До суміші додавали йодметан (67,9мкл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Суспензію залишку та азиду натрію (21,3мг) в ацетонітрилі (1,0мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після розведення суміші водою нерозчинні речовини збирали за допомогою фільтрування. Препаративна тонкошарова хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-метанол = 10:1) нерозчинних речовин давала зазначену в заголовку сполуку 139 (13,7мг).

МС (БША⁺) m/z: 531 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₄H₂₀FN₁₀O₂S (MH⁺): розраховано, 531,1475; знайдено, 531,1466.

Приклад 140



N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]тіоацетамід.

Етап 1

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]тіоацетамід.

Суміш 5(S)-амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-ону (100мг), етилдитіоацетату (28,0мкл), триетиламіну (62,2мкл) і тетрагідрофурану (3мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-метанол= 10:1) залишку давала N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-іл-метил]тіоацетамід (82,0мг).

МС (БША⁺) m/z: 552 (MH⁺).

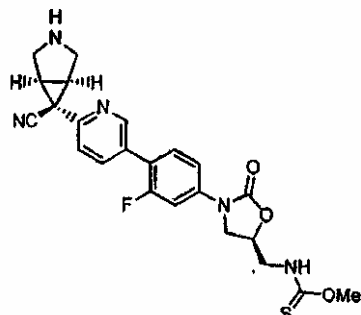
Етап 2

Зазначену в заголовку сполуку 140 (46,2мг) готували із сполуки етапу 1 прикладу 140 (77,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 49.

МС (БША⁺) m/z: 452 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₂₃H₂₃FN₅O₂S (MH⁺): розраховано, 452,1557; знайдено, 452,1531.

Приклад 141



О-метил-N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]тіокарбамат.

Етап 1

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ізоціанат.

До розчину 5(S)-амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-ону (150мг) у тетрагідрофурани (2,0мл) додавали сірковуглець (36,6мкл) і триетиламін (42,4мкл) при 0°C, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 4 годин. До суміші додавали етилхлорформіат (29,1мкл) при 0°C, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 30 хвилин і концентрували під вакуумом. Оброблення залишку водою давало неочищений продукт. Розчин неочищеного продукту в дихлорметані сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, етилацетат) залишку давала сполуку етапу 1 прикладу 141 (125мг).

МС (БША⁺) m/z: 536 (MH⁺).

Етап 2

О-метил-N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-2-оксооксазолідин-5-іл-метил]тіокарбамат.

До розчину метоксиду натрію у метанолі (приготованого з гідриду натрію (26,5мг) і метанолу (1,0мл)) додавали суспензію сполуки етапу 1 прикладу 141 (119мг) у метанолі (1,0мл) при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин і концентрували під вакуумом. Після розведення залишку водою суміш екстрагували розчином дихлорметан-метанол (10:1). Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, дихлорметан-етилацетат= 1:1) залишку давала сполуку етапу 2 прикладу 141 (93,5мг).

МС (БША⁺) m/z: 568 (MH⁺).

Етап 3

Зазначену в заголовку сполуку 141 (43,6мг) готували із сполуки етапу 2 прикладу 141 (85,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 49.

МС (БША) m/z : 468 (MH^+).

МСВР (БША⁺) для $C_{23}H_{23}FN_5O_3S$ (MH^+): розраховано, 468,1506; знайдено, 468,1524.

Довідковий приклад 1

N-[5(S)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Суміш N-[5(S)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (2,00г), біс(пінаcolato)дибору (1,61г), ацетату калію (1,56г) і аддукту [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій (II) дихлорид-дихлорметан (432мг) у диметилсульфоксиді (50мл) нагрівали при 80°C протягом 1 години. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, етилацетат-ацетон= 9:1) залишку давала N-[5(S)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід (889мг).

МСВР (EI^+) для $C_{18}H_{24}BFN_2O_5$ (M^+): розраховано, 378,1762, знайдено, 378,1779.

Довідковий приклад 2

N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксо-оксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

Довідковий приклад 2 (92,5мг) готували із N-[5(S)-3-(4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (108мг) і біс(пінаcolato)дибору (855мг) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 1.

МС (EI^+) m/z : 360 (M^+).

МСВР (EI^+) для $C_{18}H_{25}BN_2O_5$ (M^+): розраховано, 360,1857, знайдено, 360,1875.

Довідковий приклад 3

1-[5(R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Довідковий приклад 3 (1,53г) готували із 1-[5(R)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (2,69г) і біс(пінаcolato)дибору (1,86г) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 1.

МС(EI^+) m/z : 388(M^+).

МСВР (EI^+) для $C_{18}H_{22}BFN_4O_4$ (M^+): розраховано, 388,1718, знайдено, 388,1752.

Довідковий приклад 4

1-[5(R)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Довідковий приклад 4 (147мг) готували із 1-[5(R)-3-(4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (200мг) і біс(пінаcolato)дибору (151мг) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 1.

МС (EI^+) m/z : 370 (M^+).

МСВР (EI^+) для $C_{18}H_{23}BN_4O_4$ (M^+): розраховано, 370,1812; знайдено, 370,1814.

Довідковий приклад 5

5(R)-5-(трет-бутилдиметилсилілокси)метил-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-оксазолідин-2-он.

До розчину 5(R)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-ону (3,00г) у дихлорметані (30мл) додавали імідазол (1,33г) і трет-бутилдиметилсилілохлорид (1,48г) при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш промивали водою, 2н. хлористоводневою кислотою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом з одержанням сполуки довідкового прикладу 5 (3,66г).

МС(EI^+) m/z : 451(M^+).

МСВР (EI^+) для $C_{16}H_{23}FINO_3Si$ (M^+): розраховано, 451,0476; знайдено, 451,0511.

Довідковий приклад 6

5(R)-5-(трет-бутилдиметилсилілокси)метил-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]оксазолідин-2-он.

Довідковий приклад 6 (64,4мг) готували із 5(R)-5-(трет-бутилдиметил-силілокси)метил-3-(3-фтор-4-йодфеніл)оксазолідин-2-ону (100мг) і біс(пінаcolato)дибору (67,0мг) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 1.

МС (XI^+) m/z : 452 (MH^+).

МСВР (ХГ) для $C_{22}H_{36}BFNO_5Si$ (MH^+): розраховано, 452,2440; знайдено, 452,2394.

Довідковий приклад 7

3,5-Дифтор-4-(метоксиметил)оксинітробензол.

До розчину 2,6-дифтор-4-нітрофенолу (35,0г) у дихлорметані (300мл) додавали діізопропілетиламін (50,2мл) і метоксиметилхлорид (17,5мл) при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш промивали водою, 5% розчином гідрокарбонату натрію і соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, гексан-етилацетат = 9:1) залишку давала довідковий приклад 7 (35,2г).

¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,59 (д, J=1,5Гц, 3H), 5,30 (с, 2H), 7,83-7,91 (м, 2H).

Довідковий приклад 8

4-Бензилоксикарбоніламіно-2,6-дифтор-1-(метоксиметил)оксибензол.

Суспензію 3,5-дифтор-4-(метоксиметил)оксинітробензолу (35,0г) і паладієвого каталізатора (10% на вугіллі, 3,00г) у метанолі (250мл) гідрогенізували при 1 атмосфері протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після фільтрування каталізатора фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням 4-аміно-2,6-дифтор-1-(метоксиметил)оксибензолу. Його використовували на наступному етапі без додаткового очищення. До розчину одержаного таким чином неочищеного 4-аміно-2,6-дифтор-1-(метоксиметил)оксибензолу у тетрагідрофурані (500мл) послідовно додавали гідрокарбонат натрію (17,4г), воду (100мл) і бензилхлорформіат (30,0г) при 0°C, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Суміш розводили насиченим розчином гідрокарбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, гексан-етилацетат= 6:1) залишку давала довідковий приклад 8 (49,10г).

МС (EI⁺) m/z: 323 (M⁺).

МСВР (EI⁺) для C₁₆H₁₅F₂NO₄ (M⁺): розраховано, 323,0969; знайдено, 323,0963.

Довідковий приклад 9

5(R)-3-[3,5-дифтор-4-(метоксиметил)оксибеніл]-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-он.

До розчину 4-бензилоксикарбоніламіно-2,6-дифтор-1-(метоксиметил)-оксибензолу (46,3г) у безводному тетрагідрофурані (400мл) додавали розчин н-бутиллітію в гексані (1,6М, 90,0мл) при -78°C і суміш перемішували при тій самій температурі протягом 30 хвилин. До суміші при -78°C додавали (R)-гліцидил бутират (20,3мл) і суміші давали можливість постояти при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після гасіння реакції додаванням водного розчину хлориду амонію суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. До розчину залишку у метанолі (300мл) додавали карбонат калію (20,0г), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім концентрували під вакуумом. Після розведення залишку водою суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, гексан-етилацетат = 1:4) залишку давала довідковий приклад 9 (36,1г).

МС (EI⁺) m/z: 289 (M⁺).

МСВР (EI⁺) для C₁₂H₁₃F₂NO₅ (M⁺): розраховано, 289,0762; знайдено, 289,0743.

Довідковий приклад 10

N-[5(S)-3-[3,5-дифтор-4-(метоксиметил)оксибеніл]-2-оксооксазолідин-5-іл-метил]ацетамід.

До розчину 5(R)-3-[3,5-дифтор-4-(метоксиметил)оксибеніл]-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-ону (5,00г) у дихлорметані (20мл) послідовно додавали триетиламін (4,82мл) і метансульфонілхлорид (2,53мл) при 0°C, і суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 години. Суміш промивали водою, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом з одержанням 5(R)-3-[3,5-дифтор-4-(метоксиметил)оксибеніл]-5-метансульфоніл-оксиметил-оксазолідин-2-ону. Його використовували на наступному етапі без додаткового очищення. Суміш одержаного таким чином неочищеного 5(R)-3-[3,5-дифтор-4-(метоксиметил)оксибеніл]-5-метансульфонілоксиметил-оксазолідин-2-ону та азиду натрію (3,93г) у N,N-диметилформаміді (20мл) нагрівали при 60°C протягом 8 годин і потім концентрували під вакуумом. Залишок розводили етилацетатом і промивали водою та соляним розчином. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом з одержанням 5(R)-азидометил-3-[3,5-дифтор-4-(метоксиметил)оксибеніл]оксазолідин-2-ону (5,43г). Його використовували на наступному етапі без додаткового очищення. Суспензію 5(R)-азидометил-3-[3,5-дифтор-4-(метоксиметил)оксибеніл]оксазолідин-2-ону (3,53г) і каталізатора Ліндлара (5% паладію на CaCO₃, частково отруєний свинцем, 700мг) у метанолі (110мл) гідрогенізували при 1 атмосфері протягом 6 годин при кімнатній температурі. Після фільтрування каталізатора фільтрат концентрували під вакуумом. До розчину залишку у тетрагідрофурані (15мл) додавали триетиламін (6,30мл) та оцтовий ангідрид (2,10мл) при кімнатній температурі, і суміш перемішували при тій самій температурі протягом 2 годин. Після гасіння реакції додаванням насиченого розчину гідрокарбонату натрію суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, етилацетат) залишку давала довідковий приклад 10 (3,45г).

МС (EI⁺) m/z: 330 (M⁺).

МСВР (EI⁺) для C₁₄H₁₆F₂N₂O₅ (M⁺): розраховано, 330,1027; знайдено, 330,1001.

Довідковий приклад 11

N-[5(S)-3-(3,5-дифтор-4-гідроксибеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

До розчину N-[5(S)-3-(3,5-дифтор-4-(метоксиметил)оксибеніл)-2-оксо-оксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (200мг) у метанолі (5мл) додавали концентровану хлористоводневу кислоту (0,50мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 доби і потім концентрували під вакуумом.

Оброблення водою залишку давало довідковий приклад 11 (144мг).

МС (EI⁺) m/z: 286 (M⁺).

МСВР (EI⁺) для C₁₂H₁₂F₂N₂O₄ (M⁺): розраховано, 286,0765; знайдено, 286,0747.

Довідковий приклад 12

N-[5(S)-3-[3,5-дифтор-4-(трифторметансульфоніл)оксибеніл]-2-оксо-оксазолідин-5-ілметил]ацетамід.

До розчину N-[5(S)-3-(3,5-дифтор-4-гідроксибеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]ацетаміду (2,70г) у піридині (15мл) додавали трифторметансульфоновий ангідрид (2,38мл) при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Після розведення суміші водою суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали 5% хлористоводневою кислотою і соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, етилацетат-метанол= 19:1) залишку давала довідковий приклад 12 (3,48г).

МС(EI⁺)m/z:418(M⁺).

МСВР (EI⁺) для C₁₃H₁₁F₅N₂O₆S (M⁺): розраховано, 418,0258; знайдено, 418,0210.

Довідковий приклад 13

1-[5(R)-3-(3-фтор-4-йодбеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Етап 1

5(R)-ацетоксиметил-3-(3-фторбеніл)оксазолідин-2-он.

До розчину 5(R)-3-(3-фторбеніл)-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-ону (5,28г) у тетрагідрофурані (53мл) додавали триетиламін (3,83мл), оцтовий ангідрид (2,55мл) і (4-диметиламіно)піридин (152мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після гасіння реакції додаванням 1 н. хлористоводневої кислоти суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного 5(R)-ацетоксиметил-3-(3-фторбеніл)оксазолідин-2-ону (6,33г).

Етап 2

5(R)-ацетоксиметил-3-(3-фтор-4-йодфеніл)оксазолідин-2-он.

До розчину 5(R)-ацетоксиметил-3-(3-фторфеніл)оксазолідин-2-ону (6,33г) в оцтовій кислоті (40мл) додавали монохлорид йоду (1,91мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім концентрували під вакуумом. Одержаний у результаті залишок розчиняли в етилацетаті, суміш промивали водним розчином гідрокарбонату натрію, 20% розчином сульфату натрію і соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного 5(R)-ацетоксиметил-3-(3-фтор-4-йодфеніл)оксазолідин-2-ону (9,48г).

Етап 3

5(R)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-он.

До розчину неочищеного 5(R)-ацетоксиметил-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-оксазолідин-2-ону (9,48г) у метанолі (95мл) додавали карбонат калію (6,91г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Після того, як нерозчинні речовини відфільтровували, фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в етилацетаті, суміш промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Після оброблення залишку ізопропанолом одержаний у результаті осад збирали за допомогою фільтрування з одержанням 5(R)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-ону і фільтрат концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, етилацетат) залишку давала додаткову кількість продукту (всього 6,24г).

МС (EI⁺) m/z: 337 (M⁺).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,15 (т, J=6,4Гц, 1H), 3,74-4,80 (м, 5H), 7,07 (дд, J=8,8, 2,4Гц, 1H), 7,48 (дд, J=10,3, 2,4Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,8, 6,8Гц, 1H).

Етап 4

5(R)-азидометил-3-(3-фтор-4-йодфеніл)оксазолідин-2-он.

До розчину 5(R)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-ону (2,00г) у дихлорметані (30мл) додавали триетиламін (1,24мл) і метансульфонілхлорид (551мкл) при 0°C, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 30 хвилин. Суміш промивали льодяною водою, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Суміш залишку та азиду натрію (964мг) у N,N-диметилформаміді (30мл) перемішували при 80°C протягом 2 годин і концентрували під вакуумом. Після розведення залишку водою суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом з одержанням 5(R)-азидометил-3-(3-фтор-4-йодфеніл)оксазолідин-2-ону (2,18г).

МС (EI⁺) m/z: 361 (M⁺).

МСВР (EI⁺) для C₁₀H₈FIN₄O₂ (M⁺): розраховано, 361,9676; знайдено, 361,9698.

Етап 5

1-[5(R)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Суміш 5(R)-азидометил-3-(3-фтор-4-йодфеніл)оксазолідин-2-ону (2,18г) і 2,5-норборнадієну (6,40мл) у діоксані (45,6мл) перемішували при 80°C протягом 2 годин, 110°C протягом 4 годин, і потім концентрували під вакуумом з одержанням сполуки довідкового прикладу 13 (1,70г).

МС (EI⁺) m/z: 388 (M⁺).

МСВР (EI⁺) для C₁₂H₁₀FIN₄O₂ (M⁺): розраховано, 387,9833; знайдено, 387,5835.

Довідковий приклад 14

5(R)-азидометил-3-(4-йодфеніл)оксазолідин-2-он.

Довідковий приклад 14 (75,3г) готували із 5(R)-3-(4-йодфеніл)-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-ону (70,0г) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 13.

МС (EI⁺) m/z: 344 (M⁺).

МСВР (EI⁺) для C₁₀H₉IN₄O₂ (M⁺): розраховано, 343,9770; знайдено, 343,9740.

Довідковий приклад 15

1-[5(R)-3-(4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Довідковий приклад 15 (62,5мг) готували із 5(R)-азидометил-3-(4-йодфеніл)оксазолідин-2-ону (100мг) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 13.

МС (EI⁺) m/z: 370 (M⁺).

МСВР (EI⁺) для C₁₂H₁₁N₄O₂ (M⁺): розраховано, 369,9927; знайдено, 369,9919.

Довідковий приклад 16

5(R)-5-(трет-бутоксикарбонілпіролідин-3-ілметил)-3-(4-йодфеніл)оксазолідин-2-он.

Довідковий приклад 16 (2,66г) готували із 5(R)-3-(4-йодфеніл)-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-ону (2,00г) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 5.

МС (EI⁺) m/z: 433 (M⁺).

МСВР (EI⁺) для C₁₆H₂₄INO₃Si (M⁺): розраховано, 433,0570; знайдено, 433,0544.

Довідковий приклад 17

Цис-N-трет-бутоксикарбонілпіролідин-3,4-діол.

До розчину N-трет-бутоксикарбоніл-3-піроліну (69,3г) і N-метилморфолін оксиду (72,2г) у тетрагідрофурані (340мл), трет-бутанолі (210мл) і воді (100мл) додавали OsO₄ (2,5% розчин у трет-бутанолі, 4,8мл), суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин і потім концентрували під вакуумом. Після розведення залишку соляним розчином суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, гексан-етилацетат= 1:1) залишку давала довідковий приклад 17 (55,0г).

МС (БША⁺) m/z: 204 (MH⁺)

МСВР (БША⁺) для C₉H₁₈NO₄ (MH⁺): розраховано, 204,1236; знайдено, 204,1240.

Довідковий приклад 18

Цис-N-трет-бутоксикарбонілпіролідин-3,4-циклічний сульфат.

До розчину цис-N-трет-бутоксикарбонілпіролідин-3,4-діолу (406мг) і триетиламіну (1,1мл) у дихлорметані

(10мл) додавали тіонілхлорид (220мл) при 0°C, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 10 хвилин. Після гасіння реакції додаванням води (1мл) суміш розводили гексаном і водою. Органічні екстракти промивали водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного циклічного сульфату (482мг). До розчину неочищеного циклічного сульфату (482мг) у чотирьохлористому вуглеці (6мл), ацетонітрилі (6мл) і воді (9мл) додавали рутенію (III) хлорид гідрат (6,0мг) і періодат натрію (856мг) при 0°C, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 2 годин. Після розведення суміші гексаном і діетиловим ефіром суміш екстрагували гексаном. Органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, гексан-етилацетат= 1:1) залишку давала довідковий приклад 18 (438мг).

МС (БША⁺) m/z: 266 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₉H₁₆NO₆S (МН⁺): розраховано, 266,0698; знайдено, 266,0730.

Довідковий приклад 19

5-бром-2-[(1α,5α,6β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]-гексан-6-іл]піридин.

До суспензії гідриду натрію (60% масляна дисперсія, 2,24г) у диметоксітані (110мл) додавали розчин 5-бром-2-піридилацетонітрилу (5,0г) у диметоксітані (20мл) і розчин цис-N-трет-бутоксикарбонілпіролідін-3,4-циклічного сульфату (7,41г) у диметоксітані (20мл) при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після розведення суміші соляним розчином суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, гексан-етилацетат= 4:1) залишку давала довідковий приклад 19 (7,50г).

МС (ЕІ⁺) m/z: 363 (М⁺).

МСВР (ЕІ⁺) для C₁₆H₁₈BrN₃O₂ (М⁺): розраховано, 363,0582; знайдено, 363,0582.

Довідковий приклад 20

1-бром-4-[(1α,5α,6β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]-гексан-6-іл]-3-фторбензол.

Довідковий приклад 20 (334мг) готували із 4-бром-2-фторфенілацетонітрилу (214мг) і цис-N-трет-бутоксикарбонілпіролідін-3Д-циклічного сульфату (292мг) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 19.

МС (БША⁺) m/z: 381 (МН⁺).

МСВР (БША⁺) для C₁₇H₁₉BrFN₂O₂ (МН⁺): розраховано, 381,0614; знайдено, 381,0622.

Довідковий приклад 21

5-бром-2-хлор-3-фторпіридин.

Суспензію 5-бром-3-фтор-2-гідроксипіридину (10,0г) у фосфорилхлориді (50мл) нагрівали при 150°C протягом 4 годин. Суміш виливали у лід, одержану в результаті суміш доводили до рН10 додаванням карбонату калію та екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом з одержанням сполуки довідкового прикладу 21 (10,9г).

МС (ЕІ⁺) m/z: 209 (М⁺).

МСВР (ЕІ⁺) для C₅H₂BrClFN (М⁺): розраховано, 208,9043; знайдено, 208,9064.

Довідковий приклад 22

5-бром-3-фтор-2-піридинацетонітрил.

Суміш 5-бром-2-хлор-3-фторпіридину (700мг) і фториду калію (773мг) у диметилсульфоксиді (14мл) нагрівали при 150°C протягом 12 годин. До одержаної в результаті суміші додавали розчин аніону натрію трет-бутилціаноацетату [приготований з трет-бутилціаноацетату (1,27г) і гідриду натрію (346мг) у диметилсульфоксиді (14мл)] у диметилсульфоксиді (14мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 діб. Після розведення суміші насиченим розчином хлориду амонію суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, гексан-етилацетат= 5:1) залишку давала неочищений трет-бутил-5-бром-3-фтор-2-піридинціаноацетат. До розчину неочищеного трет-бутил-5-бром-3-фтор-2-піридинціаноацетату в ацетонітрилі (5мл) додавали трифтороцтову кислоту (5мл) при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, і виливали у льодяну воду і карбонат калію. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, гексан-етилацетат= 4:1) залишку давала сполуку довідкового прикладу 22 (179мг).

МС (ЕІ⁺) m/z: 214 (М⁺).

МСВР (ЕІ⁺) для C₇H₄BrFN₂ (М⁺): розраховано, 213,9542; знайдено, 213,9558.

Довідковий приклад 23

5-бром-2-піримідинацетонітрил.

До суспензії гідриду натрію (3,76г) у диметилсульфоксиді (200мл) додавали трет-бутилціаноацетат (13,9мл) при 10°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додавали 5-бром-2-хлорпіримідин (7,00г), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і виливали у льодяну воду і хлорид амонію. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного трет-бутил-5-бром-2-піримідинціаноацетату. До суспензії неочищеного трет-бутил-5-бром-2-піримідинціаноацетату (3,9г) у дихлорметані (75мл) додавали трифтороцтову кислоту (75мл) при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і концентрували під вакуумом. Після розведення залишку насиченим розчином гідрокарбонату натрію суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, гексан-етилацетат= 2:1) залишку давала довідковий приклад 23 (3,71г).

МС (ЕІ⁺) m/z: 197 (М⁺).

МСВР (ЕІ⁺) для C₆H₄BrN₃ (М⁺): розраховано, 196,9589; знайдено, 196,9572.

Довідковий приклад 24

1-[5(R)-3-(3,5-дифтор-4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-4-метил-1,2,3-триазол.

До розчину 5(R)-амінометил-3-(3,5-дифтор-4-йодфеніл)оксазолідин-2-ону (100мг) у метанолі (2мл) додавали діізопропілетиламін (262мкл) та асим-дихлорацетон тозилгідразон (108мг) при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин і концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, етилацетат) залишку давала довідковий приклад 24 (110мг).

МС (EI⁺) m/z: 420 (M⁺).

МСВР (EI⁺) для C₁₃H₁₁F₂IN₄O₂ (M⁺): розраховано, 420,9895; знайдено, 420,9904.

Довідковий приклад 25

Цис-тетрагідрофуран-3,4-циклічний сульфат.

До суспензії 1,4-ангідроеритритолу (5,00г) у чотирьохлористому вуглеці (48мл) додавали тіонілхлорид (4,2мл), суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш охолоджували до 0°C і розводили ацетонітрилом (48мл). До суміші додавали періодат натрію (15,4г), рутеній трихлорид н-гідрат (49,8мг) і потім воду при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після розведення суміші діетиловим ефіром суміш промивали водою. Органічні екстракти промивали водою, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, гексан-етилацетат= 1:1) залишку давала довідковий приклад 25 (6,70г).

МС (XI⁺) m/z: 167 (MH⁺).

МСВР (XI⁺) для C₄H₇O₅S (MH⁺): розраховано, 167,0014; знайдено, 166,9993.

Довідковий приклад 26

5-бром-2-[(1α,5α,6β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин.

Довідковий приклад 26 (187мг) готували із 5-бром-2-піридилацетонітрилу (197мг) і цис-тетрагідрофуран-3,4-циклічного сульфату (183мг) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 19.

МС (XI⁺) m/z: 265 (MH⁺).

МСВР (XI⁺) для C₁₁H₁₀BrN₂O (MH⁺): розраховано, 264,9976; знайдено, 264,9981.

Довідковий приклад 27

6-(5-бромпіридин-2-іл)-(1α,5α,6β)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамід.

Суміш 5-бром-2-[(1α,5α,6β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (4,00г) і 25% розчину гідроксиду натрію (66мл) в етанолі (200мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 годин і концентрували під вакуумом. Оброблення залишку водою давало довідковий приклад 27 (4,20г).

МС (EI⁺) m/z: 282 (M⁺).

МСВР (EI⁺) для C₁₁H₁₁BrN₂O₂ (M⁺): розраховано, 282,0004; знайдено, 281,9966.

Довідковий приклад 28

5-бром-2-[(1α,5α,6β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксабіцикло[3.1.0]-гексан-6-іл]піридин.

Суміш 6-(5-бромпіридин-2-іл)-(1α,5α,6β)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксаміду (2,50г) і тетраацетату свинцю (7,83г) у трет-бутанолі (125мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 8 годин. Після гасіння реакції додаванням насиченого розчину гідрокарбонату натрію суміш розводили етилацетатом. Після того, як нерозчинні речовини відфільтровували, фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (NH діоксид кремнію, гексан-етилацетат= 7:3) залишку давала довідковий приклад 28 (2,10г).

МС (БША⁺) m/z: 355 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₁₅H₂₀BrN₂O₃ (MH⁺): розраховано, 355,0657; знайдено, 355,0656.

Довідковий приклад 29

1-бром-4-[(1α,5α,6β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]-гексан-6-іл]-3,5-дифторбензол.

Довідковий приклад 29 (1,06г) готували з 4-бром-3,5-дифторфенілацетонітрилу (1,50г) і цис-N-трет-бутоксикарбонілпіролідін-3,4-циклічного сульфату (1,89г) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 19.

МС (БША⁺) m/z: 399 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₁₇H₁₈BrF₂N₂O₂ (MH⁺): розраховано, 399,0520; знайдено, 399,0522.

Довідковий приклад 30

1-бром-4-[(1α,5α,6β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]-гексан-6-іл]бензол.

Довідковий приклад 30 (809мг) готували із 4-бромфенілацетонітрилу (1,00г) і цис-N-трет-бутоксикарбонілпіролідін-3,4-циклічного сульфату (1,49г) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 19.

МС (БША⁺) m/z: 363 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₁₇H₂₀BrN₂O₂ (MH⁺): розраховано, 363,0708; знайдено, 363,0730.

Довідковий приклад 31

5-бром-2-[(1α,5α,6β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин.

Довідковий приклад 31 (5,5мг) готували із 5-бром-2-піридилацетонітрилу (32,3мг) і цис-тетрагідротіофен-3,4-циклічного сульфату (32,9мг) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 19.

МС (БША⁺) m/z: 281 (MH⁺).

МСВР (БША⁺) для C₁₁H₁₀BrN₂S (MH⁺): розраховано, 280,9748; знайдено, 280,9743.

Довідковий приклад 32

Цис-тетрагідротіофен-3,4-циклічний сульфат.

До розчину цис-тетрагідротіофен-3,4-діолу (48,8мг) і триетиламіну (22,6мкл) у дихлорметані (2мл) додавали розчин сульфурилхлориду (48,9мкл) у дихлорметані (0,4мл) при -78°C, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1,5 години. Після гасіння реакції додаванням льоду суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом.

Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, етилацетат) залишку давала довідковий приклад 32 (14,6мг).

МС (EI^+) m/z : 182 (M^+).

МСВР (EI^+) для $C_4H_6O_4S_2$ (M^+): розраховано, 182,0582; знайдено, 182,0582.

Довідковий приклад 33

Етап 1

5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-карбоксил-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин.

До розчину 6-(5-бромпіридин-2-іл)-(1 α ,5 α ,6 β)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксаміду (100мг) у концентрованій сірчаній кислоті (1,0мл) і воді (0,5мл) додавали нітрит натрію (73,1мг) при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після додавання льодяної води (1,5мл) суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш доводили до рН 7 додаванням карбонату калію при 0°C. Суміш доводили до рН4 додаванням 5% хлористоводневої кислоти та екстрагували хлороформом. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом з одержанням 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-карбоксил-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (87,9мг).

МС (EI^+) m/z : 283 (M^+).

МСВР (EI^+) для $C_{11}H_{10}BrNO_3$ (M^+): розраховано, 282,9844; знайдено, 282,9874.

Етап 2

5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-гідроксиметил-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин.

До розчину 5-бром-2-[(1 α ,5 α)-6-карбоксил-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (150мг) у тетрагідрофурані (5,3мл) додавали розчин діізобутиلالюмінію гідриду у толуолі (1,0М, 1,32мл) при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і перемішували при 60°C протягом 1 години. Після гасіння реакції додаванням насиченого розчину хлориду амонію суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, гексан-етилацетат= 1:3) залишку давала 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-гідроксиметил-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин (62,3мг).

МС (EI^+) m/z : 269 (M^+).

МСВР (EI^+) для $C_{11}H_{12}BrNO_2$ (M^+): розраховано, 269,0051; знайдено, 269,0045.

Довідковий приклад 34

4-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]тіофен.

Довідковий приклад 34 (104мг) готували із 4-бром-2-тіофенацетонітрилу (100мг) і цис-тетрагідрофуран-3,4-циклічного сульфату (90,4мг) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 26.

МС (EI^+) m/z : 269 (M^+).

МСВР (EI^+) для $C_{10}H_8BrNOS$ (M^+): розраховано, 268,9510; знайдено, 268,9519.

Довідковий приклад 35

5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-(трет-бутоксикарбоніл)аміно-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин.

Етап 1

5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-карбамоіл-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин.

Суміш 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (4,00г) і 25% розчину гідроксиду натрію (70мл) в етанолі (210мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 8 годин і концентрували під вакуумом. Оброблення залишку льодяною водою давало сполуку етапу 1 довідкового прикладу 35 (3,88г).

МС ($BShA^+$) m/z : 382 (MH^+).

МСВР ($BShA^+$) для $C_{16}H_{21}BrN_3O_3$ (MH^+): розраховано, 382,0766; знайдено, 382,0776.

Етап 2

Довідковий приклад 35 (2,42г) готували із сполуки етапу 1 довідкового прикладу 35 (3,50г) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 28.

МС ($BShA^+$) m/z : 454 (MH^+).

МСВР ($BShA^+$) для $C_{20}H_{29}BrN_3O_4$ (MH^+): розраховано, 454,1341; знайдено, 454,1323.

Довідковий приклад 36

5(R)-5-(трет-бутилдиметилсилілокси)метил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-он.

Довідковий приклад 36 (5,42г) готували із 5(R)-5-(трет-бутилдиметил-силілокси)метил-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborоліл)феніл]-оксазолідин-2-ону (5,00г) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (2,94г) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.

МС ($BShA^+$) m/z : 510 (MH^+).

МСВР ($BShA^+$) для $C_{27}H_{33}FN_3O_4Si$ (MH^+): розраховано, 510,2224; знайдено, 510,2204.

Довідковий приклад 37

5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-он.

До розчину 5(R)-5-(трет-бутилдиметилсилілокси)метил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-ону (4,75г) у тетрагідрофурані (93мл) додавали розчин тетрабутиламонію фториду у тетрагідрофурані (1,0М, 11,2мл) при 0°C, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після гасіння реакції додаванням насиченого розчину хлориду амонію суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Оброблення залишку діетиловим ефіром давало 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-он (3,07г).

МС (EI^+) m/z : 395 (M^+).

МСВР (EI^+) для $C_{21}H_{18}FN_3O_4$ (M^+): розраховано, 395,1281; знайдено, 395,1261.
 Довідковий приклад 38
 5(R)-азидометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-он.
 Довідковий приклад 38 (1,72г) готували із 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-ону (1,90г) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 13.
 МС (БША $^+$) m/z : 421 (MH^+).
 МСВР (БША $^+$) для $C_{21}H_{18}FN_3O_3$ (MH^+): розраховано, 421,1424; знайдено, 421,1431.
 Довідковий приклад 39
 5(S)-амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-он.
 Довідковий приклад 39 (1,40г) готували із 5(R)-азидометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]-оксазолідин-2-ону (1,60г) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 10.
 МС (БША $^+$) m/z : 395 (MH^+).
 МСВР (БША $^+$) для $C_{21}H_{20}FN_4O_3$ (MH^+): розраховано, 395,1519; знайдено, 395,1513.
 Довідковий приклад 40
 5(R)-5-(трет-бутилдиметилсилілокси)метил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-он.
 Довідковий приклад 40 (109мг) готували із 5(R)-5-(трет-бутилдиметил-силілокси)метил-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-оксазолідин-2-ону (100мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (80,9мг) у такий самий спосіб, як описаний для прикладу 1.
 МС (БША $^+$) m/z : 609 (MH^+).
 МСВР (БША $^+$) для $C_{32}H_{42}FN_4O_5Si$ (MH^+): розраховано, 609,2909; знайдено, 609,2886.
 Довідковий приклад 41
 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-он.
 Сполуку довідкового прикладу 41 (3,21г) готували із 5(R)-5-(трет-бутилдиметилсилілокси)метил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-ону (4,24г) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 36.
 МС (БША $^+$) m/z : 495 (MH^+).
 МСВР (БША $^+$) для $C_{26}H_{28}FN_4O_5$ (MH^+): розраховано, 495,2044; знайдено, 495,2048.
 Довідковий приклад 42
 5(R)-азидометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-он.
 Довідковий приклад 42 (1,88г) готували із 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]-5-гідрокси-метилоксазолідин-2-ону (2,00г) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 13.
 МС (БША $^+$) m/z : 520 (MH^+).
 МСВР (БША $^+$) для $C_{26}H_{27}FN_7O_4$ (MH^+): розраховано, 520,2109; знайдено, 520,2137.
 Довідковий приклад 43
 5(S)-амінометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин-5-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-он.
 Довідковий приклад 43 (48,0мг) готували із 5(R)-азидометил-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3-фторфеніл]оксазолідин-2-ону (100мг) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 10.
 МС (БША $^+$) m/z : 494 (MH^+).
 МСВР (БША $^+$) для $C_{26}H_{29}FN_5O_4$ (MH^+): розраховано, 494,2204; знайдено, 494,2197.
 Довідковий приклад 44
 5-бром-2-(4-ціанотетрагідропіран-4-іл)піридин.
 Суміш 5-бром-2-піридинацетонітрилу (400мг), триетилбензиламонію хлориду (462мг), біс(2-брометилового) ефіру (281мкл) і 50% розчину гідроксиду натрію (10мл) перемішували при 70°C протягом 1 години. Після декантації водного шару залишок розводили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, гексан-етилацетат = 7:3) залишку давала 5-бром-2-(4-ціанотетрагідро-піран-4-іл)піридин (104мг).
 МС (EI^+) m/z : 266 (M^+).
 МСВР (EI^+) для $C_{11}H_{11}BrN_2O$ (M^+): розраховано, 266,0055; знайдено, 266,0038.
 Довідковий приклад 45
 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-трет-бутоксикарбоніл-6-ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]-3,5-дифторфеніл]-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-он.
 Довідковий приклад 45 (105мг) готували із 5(R)-3-(3,5-дифтор-4-йодфеніл)-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-ону (813мг) і 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (1,00г) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 31.
 МС (БША $^+$) m/z : 513 (MH^+).
 МСВР (БША $^+$) для $C_{26}H_{27}F_2N_4O_5$ (MH^+): розраховано, 513,1950; знайдено, 513,1978.
 Довідковий приклад 46
 5(R)-3-(3,5-дифтор-4-йодфеніл)-5-гідроксиметил-оксазолідин-2-он.

Довідковий приклад 46 (1,91г) готували із 5(R)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-гідроксиметилноксазолідин-2-ону (2,00г) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 13.

МС (EI^+) m/z : 354 (M^+).

МСВР (EI^+) для $C_{10}H_8F_2INO_3$ (M^+): розраховано, 354,9517; знайдено, 354,9522.

Довідковий приклад 47

5(R)-азидометил-3-(3,5-дифтор-4-йодфеніл)ноксазолідин-2-он.

Довідковий приклад 47 (2,44г) готували із 5(R)-3-(3,5-дифтор-4-йодфеніл)-5-гідроксиметилноксазолідин-2-ону (2,30г) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 13.

МС (BHA^+) m/z : 381 (MH^+).

МСВР (BHA^+) для $C_{10}H_8F_2IN_4O_2$ (MH^+): розраховано, 380,9660; знайдено, 380,9685.

Довідковий приклад 48

1-[5(R)-3-(3,5-дифтор-4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Довідковий приклад 48 (876мг) готували із 5(R)-азидометил-3-(3,5-дифтор-4-йодфеніл)ноксазолідин-2-ону (875мг) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 13.

МС (EI^+) m/z : 406 (M^+).

МСВР (EI^+) для $C_{12}H_9F_2IN_4O_2$ (M^+): розраховано, 405,9738; знайдено, 405,9750.

Довідковий приклад 49

4-фтор-1-[5(R)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол і 5-фтор-1-[5(R)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Суміш 5(R)-азидометил-3-(3-фтор-4-йодфеніл)ноксазолідин-2-ону (700мг) і 1-фтор-1-етенілфенілсульфоксиду (987мг) нагрівали при 110°C протягом 15 годин. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, толуол-етилацетат= 2:1) залишку давала 4-фтор-1-[5(R)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол (125мг) і 5-фтор-1-[5(R)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол (258мг).

4-фтор-1-[5(R)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол:

МС (EI^+) m/z : 406 (M^+).

МСВР (EI^+) для $C_{12}H_9F_2IN_4O_2$ (M^+): розраховано, 405,9738; знайдено, 405,9744.

5-фтор-1-[5(R)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол:

МС (EI^+) m/z : 406 (M^+).

МСВР (EI^+) для $C_{12}H_9F_2IN_4O_2$ (M^+): розраховано, 405,9738; знайдено, 405,9753.

Довідковий приклад 50

4-фтор-1-[5(R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороліл)феніл]-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазол.

Довідковий приклад 50 (380мг) готували із 4-фтор-1-[5(R)-3-(3-фтор-4-йодфеніл)-2-оксооксазолідин-5-ілметил]-1,2,3-триазолу (430мг) у такий самий спосіб, як описаний для довідкового прикладу 1.

МС (BHA^+) m/z : 407 (MH^+).

МСВР (BHA^+) для $C_{18}H_{22}BF_2N_4O_4$ (MH^+): розраховано, 407,1702; знайдено, 407,1693.

Довідковий приклад 51

5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-карбоксил-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин.

Суміш 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ціано-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (1,77г) і концентрованої хлористоводневої кислоти (17мл) нагрівали при 80°C протягом 70 хвилин і концентрували під вакуумом. Оброблення залишку водою давало довідковий приклад 51 (1,81г).

МС (BHA^+) m/z : 299 (MH^+).

МСВР (BHA^+) для $C_{11}H_{10}BrNO_2S$ (MH^+): розраховано, 298,9616; знайдено, 298,9612.

Довідковий приклад 52

5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-трет-бутоксикарбоніламіно-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридин.

До суспензії 5-бром-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-карбоксил-3-тіабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]піридину (760мг) у толуолі (10мл) додавали дифенілфосфорил азид (0,60мл) і триетиламін (0,46мл) при кімнатній температурі, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 75 хвилин. Суміш промивали водою і соляним розчином. Органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Розчин залишку у трет-бутанолі (5мл) перемішували при 120°C протягом 9,5 годин і концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, гексан-етилацетат= 9:1) залишку давала довідковий приклад 52 (502мг).

МС (BHA^+) m/z : 371 (MH^+).

МСВР (BHA^+) для $C_{15}H_{20}BrN_2O_2S$ (MH^+): розраховано, 371,0429; знайдено, 371,0407.

Довідковий приклад 53

5-бром-2-піридилацетонітрил.

Етап 1

Трет-бутил-(5-бром-2(1H)-піридиніліден)ціаноацетат.

До суспензії NaH (66,4г, 60% масляна дисперсія) у безводному ДМСО (1,5л) додавали трет-бутилціаноацетат (243мл) при 18-25°C протягом 1 години, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. 2,5-Дибромпіридин (150г) додавали до одержаної в результаті суміші, суміш перемішували при 120°C протягом 6,5 годин. Після охолодження суміш виливали у насичений розчин хлориду амонію, одержаний у результаті осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою та охолодженням EtOH з одержанням трет-бутил-(5-бром-2(1H)-піридиніліден)ціаноацетату (166г).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,53 (с, 9H), 7,20 (дд, $J=9,8$, 1,8Гц, 1H), 7,53 (дд, $J=9,8$, 2,4Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=6,1$, 1,8Гц, 1H), 14,15 (шс, 1H).

Етап 2

Довідковий приклад 53. - Суспензію сполуки етапу 1 довідкового прикладу 53 (120г) і глини KSF (80г) в ацетонітрилі (800мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Після того, як нерозчинні речовини відфільтрували, фільтрат концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію,

гексан-етилацетат= 4:1) залишку давала довідковий приклад 53 (57,2г).

МС (EI⁺) m/z: 197 (M⁺).

Антибактеріальна активність

Фармацевтично прийнятні сполуки за даним винаходом є корисними антибактеріальними засобами, що мають хороший спектр активності *in vitro* проти стандартних бактеріальних штамів, які використовують для скринінгу активності проти патогенних бактерій. А саме, фармацевтично прийнятні сполуки за даним винаходом показують активність проти ванкоміцин-резистентних ентерококів, стрептококів, включаючи пеніцилін-резистентний *S. pneumoniae*, метицилін-резистентний *S. aureus*, *M. catarrhalis* і *C. pneumoniae*. Антибактеріальний спектр і активність конкретної сполуки можуть бути визначені у стандартній тестовій системі.

Нижченаведені результати *in vitro* були одержані на основі методу розведення в агарі, за винятком *C. pneumoniae*. Активність представлена у вигляді мінімальної інгібуючої концентрації (МІК).

S. aureus і *M. catarrhalis* тестували на агарі Мюллера-Хінтона, використовуючи приблизний посівний матеріал 1×10⁴ КУО/точку при температурі інкубації 35°C протягом 24 годин. МІК визначали як найнижчу концентрацію, при якій не спостерігався видимий ріст бактерій.

Стрептококи та ентерококи тестували на агарі Мюллера-Хінтона з додаванням 5% дефібринованої крові коня, використовуючи приблизний посівний матеріал 1×10⁴ КУО/точку при температурі інкубації 35°C в атмосфері 5% CO₂ протягом 24 годин. МІК визначали як найнижчу концентрацію, при якій не спостерігався видимий ріст бактерій.

C. pneumoniae тестували, використовуючи мінімальне підтримуюче середовище з додаванням 10% інактивованої нагріванням фетальної бичачої сироватки, 2мМ L-глутаміну, 1мг/мл циклогексїмїду та замінних амінокислот. Клітини HeLa 229 інокулювали 10⁴ включення-утворюючими одиницями штаму *C. pneumoniae* на мл. Інфіковані клітини інкубували з досліджуваними сполуками в повному середовищі при 35°C в атмосфері 5% CO₂ протягом 72 годин. Моношари клітин фіксували в метанолі, забарвлювали для виявлення включень хламідій флуоресцеїн-кон'югованими анти-хламідійними моноклональними антитілами і спостерігали за допомогою флуоресцентного мікроскопа. МІК визначали як найнижчу концентрацію, при якій не спостерігалось включення.

Штами	МІК (мкг/мл)			
	приклад 13	приклад 15	приклад 23	Лінезолід
<i>Staphylococcus aureus</i>				
Smith	0,125	0,25	0,06	1
CR	0,5	1	0,5	16
MR	0,125	0,25	0,06	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
IID553	0,125	0,25	0,06	2
PRQR	0,06	0,25	0,06	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>				
IID692	0,06	0,25	0,06	1
<i>Enterococcus faecium</i>				
VRQR	0,125	0,5	0,06	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>				
ATCC25238	1	4	0,5	4

CR= резистентний до хлорамфеніколу

MR= резистентний до метициліну

PRQR= резистентний до пеніциліну, резистентний до хінолону

VRQR= резистентний до ванкоміцину, резистентний до хінолону

NT= не тестували

Винахід, описаний тут, ілюструється необмежуваними прикладами. Дані щодо сполуки описані відповідно до General Guidelines for Manuscript Preparation, J. Org. Chem., Vol.66, pg.19A, Issue 1, 2001.