



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80326

(13) C2

(51) МПК

A61P 31/04 (2007.01)

C07D 209/32 (2007.01)

C07D 405/04 (2007.01)

C07D 413/04 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПРОТИБАКТЕРІАЛЬНІ ІНДОЛОНОКСАЗОЛІДИНОНИ, ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇХ МІСТЯТЬ

1

2

(21) а200509025

(22) 12.02.2004

(24) 10.09.2007

(86) PCT/IB2004/000466, 12.02.2004

(31) 60/449,734

(32) 24.02.2003

(33) US

(46) 10.09.2007, Бюл. № 14, 2007 р.

(72) Поел Тоні-Джо, US

(73) ФАРМАЦІЯ ЕНД АПДЖОН КОМПАНІ ЛЛС,  
US

(56) WO 03072253 A, 04.09.2003

WO 03035073 A, 01.05.2003

WO 02102785 A, 27.12.2002

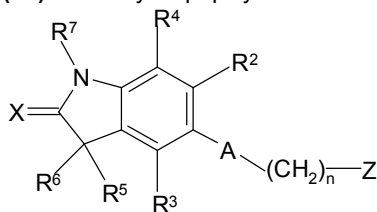
WO 0174812 A, 11.10.2001

EP 0738726 A, 23.10.1996

WO 9964416 A, 16.12.1999

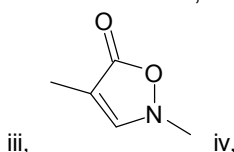
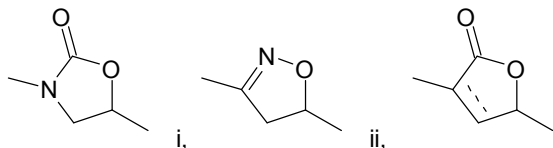
WO 9002744 A, 22.03.1990

(57) 1. Сполуки формули I



Формула I

або їх фармацевтично прийнятні солі, де А являє собою залишки i, ii, iii або iv;



де штрих-пунктирна лінія у формулі iii означає можливий подвійний зв'язок;

n дорівнює 0 або 1;

Х являє собою О, S, NH, N-алкіл, NOH і NO-алкіл;

Z являє собою NHC(=O)R<sup>1</sup>, NHC(=S)R<sup>1</sup>, C(=O)NHR<sup>1</sup>, C(=O)N(H)OH, NHC(=NCN)R<sup>1</sup>, NH-het<sup>1</sup>, O-het<sup>1</sup>, S-het<sup>1</sup> або het<sup>2</sup>;R<sup>1</sup> являє собою H, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>2-4</sub>-алкеніл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=O)-C<sub>1-4</sub>-алкіл, ОС<sub>1-4</sub>-алкіл, SC<sub>1-4</sub>-алкіл, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, CH=CH-арил, CH=CH-het<sup>1</sup>, CH<sub>2</sub>C(=O)-арил або CH<sub>2</sub>C(=O)-het<sup>1</sup>; алкіл, арил або het можуть являти собою заміщений алкіл, заміщений арил або заміщений het, відповідно;R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> незалежно один від одного являють собою H або F;R<sup>4</sup> являє собою H, Cl, F, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> або CN;R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> незалежно один від одного являють собою H, алкіл, заміщений алкіл, -S-алкіл, -O-алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, гідроксигрупу, арил або галоген;R<sup>7</sup> являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, C(=O)-алкіл, C(=O)-заміщений алкіл, арил, алкеніл, заміщений алкеніл, het, заміщений het або заміщений арил;het<sup>1</sup> являє собою C-зв'язане п'яти(5)- або шести(6)-членне гетероциклічне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки і азоту;het<sup>2</sup> являє собою N- або C-зв'язане п'яти(5)- або шести(6)-членне гетероциклічне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки і азоту;

кожний m незалежно один від одного дорівнює 0, 1 або 2.

2. Сполука за п. 1, де А являє собою

3. Сполука за п. 1, де R<sup>7</sup> являє собою алкіл або заміщений алкіл.4. Сполука за п. 1, де R<sup>5</sup> являє собою галоген.5. Сполука за п. 4, де R<sup>6</sup> являє собою галоген.

(13) C2

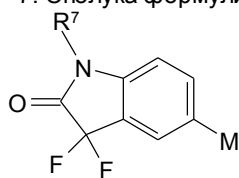
(11) 80326

(19) UA

6. Сполука за п. 1, вибрана з групи:

- a) (5R)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-N-метил-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксамід;  
 b) (5R)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксамід;  
 c) (5R)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-етил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксамід;  
 d) (5R)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-етил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-N-метил-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксамід;  
 e) N-[[[(5S)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетамід; i  
 f) N-[[[(5S)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-етил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетамід.

7. Сполука формули II

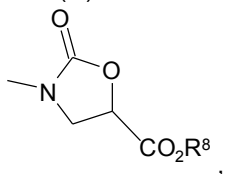


II

де:

R<sup>7</sup> являє собою алкіл, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю;

M вибраний з групи, що складається з NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHC(O)OR<sup>8</sup> або залишку i



I

де R<sup>8</sup> являє собою алкіл, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, або бензил.

8. Сполука за п. 7, де R<sup>7</sup> являє собою алкіл або заміщений алкіл.

9. Сполука за п. 7, вибрана з групи:

- a) бутил (5R)-3-(3,3-дифтор-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксамід;  
 b) бензил 1-етил-3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілкарбамат;  
 c) 5-аміно-1-етил-3,3-дифтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-он;  
 d) 1-етил-3,3-дифтор-5-нітро-1,3-дигідро-2H-індол-2-он;  
 e) бензил 3,3-дифтор-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілкарбамат;  
 f) 5-аміно-3,3-дифтор-1-метил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он;  
 g) 3,3-дифтор-1-метил-5-нітро-1,3-дигідро-2H-індол-2-он;  
 h) бутил (5R)-3-(3,3-дифтор-1-етил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксамід.

10. Застосування сполуки за п. 1 або 7 для одержання лікарського препарату для лікування мікробних інфекцій у ссавців.

11. Застосування за п. 10, в якому лікарський препарат приготований для орального, парентерального, трансдермального або місцевого введення.

12. Застосування за п. 10, в якому лікарський препарат містить від приблизно 0,1 до приблизно 1000 мг сполуки за п. 1 або 7.

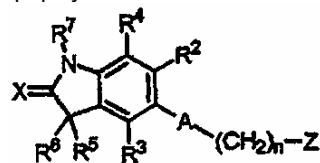
13. Застосування за п. 10, в якому лікарський препарат містить від приблизно 0,1 до приблизно 500 мг сполуки за п. 1 або 7.

14. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 або 7 і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід відноситься до нових 2-оксііндоліл (або індол-2-он)оксазолідинонів, їх похідних, проміжних сполук та їх одержання.

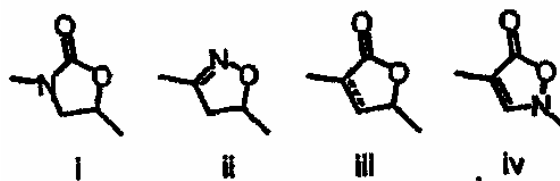
Оксазолідинонові протибактеріальні агенти є новим синтетичним класом протимікробних засобів з сильною активністю проти ряду патогенних мікроорганізмів людини і тварин (ветеринарія), включаючи грам-позитивні аеробні бактерії, такі як багато-резистентні стафілококи і стрептококи, анаеробні організми, такі як бактероїди і види клостридій, і стійкі до кислот організми, такі як *Mycobacterium tuberculosis* і *Mycobacterium avium*.

В одному аспекті винахід стосується сполук формули I



Формула I

або їх фармацевтично прийнятних солей, де A являє собою залишки i, ii, iii або iv



де штрих-пунктирна лінія у формулі iii являє собою можливий подвійний зв'язок;

n дорівнює 0 або 1;

X являє собою O, S, NN, N-алкіл, NON і NO-алкіл;

Z являє собою NHC(=O)R<sup>1</sup>, NHC(=S)R<sup>1</sup>, C(=O)NHR<sup>1</sup>, C(=O)N(H)OH, NHC(=NCN)R<sup>1</sup>, NH-het<sup>1</sup>, O-het<sup>1</sup>, S-het<sup>1</sup> або het<sup>2</sup>;

R<sup>1</sup> являє собою N, NN<sub>2</sub>, NHC<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>2-4</sub>-алкеніл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=O)C<sub>1-4</sub>-алкіл, OC<sub>1-4</sub>-алкіл, SC<sub>1-4</sub>-алкіл, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, CH≡N-арил, CH=CH-het<sup>1</sup>, CH<sub>2</sub>C(=O)-арил або CH<sub>2</sub>C(=O)-het<sup>1</sup>, (причому) алкіл, арил або het, можливо явля-

ють собою заміщений алкіл, заміщений арил або заміщений het, відповідно;

$R^2$  і  $R^3$  незалежно один від одного являють собою N або F;

$R^4$  являє собою H, Cl, F,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $NH_2$ ,  $NO_2$  або CN;

$R^5$  і  $R^6$  незалежно один від одного являють собою H, алкіл, заміщений алкіл, -S-алкіл, -O-алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, гідроксигрупу, арил або галоген;

$R^7$  являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл,  $C(=O)$ -алкіл,  $C(=O)$ -заміщений алкіл, арил, алкеніл, заміщений алкеніл, het, заміщений het або заміщений арил;

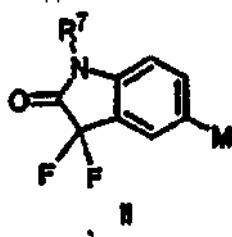
het<sup>1</sup> являє собою C-зв'язане п'яти(5)- або шести(6)-членне гетероциклічне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки і азоту;

het<sup>2</sup> являє собою N- або C-зв'язане п'яти(5)- або шести(6)-членне гетероциклічне кільце, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки і азоту;

кожний m незалежно один від одного дорівнює 0, 1 або 2.

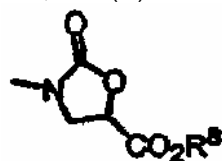
В іншому аспекті винахід представляє сполуку формули II

де:



$R^7$  являє собою алкіл, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю;

M вибраний з групи, що складається з  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHC(O)OR_8$  або залишку i



де  $R^8$  являє собою алкіл, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, або бензил.

У ще іншому аспекті винахід стосується застосування сполуки формули I для виготовлення лікарського препарату для лікування мікробних інфекцій у ссавців. Лікарський препарат готують для перорального, парентерального, трансдермального або місцевого введення. Лікарський препарат може містити сполуку формули I у кількості від приблизно 0,1 до приблизно 100мг/кг маси тіла/день, більш переважно, у кількості від приблизно 1 до приблизно 50мг/кг маси тіла/день. Наприклад, лікарський препарат може містити від приблизно 0,1 до приблизно 1000мг, наприклад, від приблизно 0,1 до приблизно 500мг сполуки формули I.

Ще в іншому аспекті у винаході запропонована фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій.

Переважно сполуки даного винаходу виявляють сильну протибактеріальну активність.

Використані наступні визначення, якщо не вказано інакше.

Вміст атомів вуглецю у різних вуглеводородних групах вказаний префіксом, що визначає мінімальне і максимальне число атомів вуглецю у групі, тобто префікс  $C_{i-j}$  означає групу з числом атомів вуглецю від "i" до "j", включно. Так, наприклад,  $C_{1-7}$ -алкіл відноситься до алкілу, що містить від одного до семи атомів вуглецю включно.

Термін "галоген" відноситься до атома галогену, вибраного з Cl, Br, I та F.

Термін "алкіл" відноситься до груп як з лінійним, так і з розгалуженим ланцюгом. Якщо не вказано спеціально, алкільні групи містять від 1 до 6 атомів вуглецю.

Термін "алкеніл" відноситься до груп як з лінійним, так і з розгалуженим ланцюгом, які містять щонайменше одну групу  $-C=C-$ . Якщо не вказано спеціально, алкенільні групи містять від 1 до 6 атомів вуглецю.

Термін "алкініл" відноситься до груп як з лінійним, так і з розгалуженим ланцюгом, які містять щонайменше одну групу  $-C\equiv C-$ . Якщо не вказано спеціально, алкінільні групи містять від 1 до 6 атомів вуглецю.

Термін "алкокси" відноситься до -O-алкільних груп.

Термін "циклоалкіл" відноситься до циклічної алкільної групи. Якщо не вказано спеціально, циклоалкільні групи можуть містити від 3 до 7 атомів вуглецю.

Термін "циклоалкеніл" відноситься до циклічної алкенільної групи. Якщо не вказано спеціально, циклоалкенільні групи можуть містити від 3 до 7 атомів вуглецю і щонайменше одну групу  $-C=C-$  всередині кільця.

Термін "аміногрупа" відноситься до  $-NN_2$ .

Термін "арил" відноситься до фенілу або нафтілу.

Термін "het" відноситься до моно- або біциклічної кільцевої системи, яка містить щонайменше один гетероатом, вибраний з O, S і N. Кожне моноциклічне кільце може бути ароматичним, насиченим або частково ненасиченим. Біциклічна кільцева система може містити моноциклічне кільце, яке містить щонайменше один гетероатом, сконденсований з циклоалкільною або арильною групою. Біциклічна кільцева система може також містити моноциклічну кільцеву систему, яка містить щонайменше один гетероатом, сконденсовану з іншою het, моноциклічною кільцевою системою. Термін het охоплює терміни het<sup>1</sup>, het<sup>2</sup> і гетероциклоалкіл, визначений у даному описі.

Прикладами "het" є, але цим не обмежуються, піридин, тіофен, фуран, піразолін, піримідин, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 3-піразиніл, 4-оксо-2-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл, 3-піразоліл, 4-піразоліл,

5-піразоліл, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 4-оксо-2-оксазоліл, 5-оксазоліл, 1,2,3-оксатіазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,2,5-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл, 3-ізотіазол, 4-ізотіазол, 5-ізотіазол, 2-фураніл, 3-фураніл, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піроліл, 3-піроліл, 3-ізопіроліл, 4-ізопіроліл, 5-ізопіроліл, 1,2,3-оксатіазол-1-оксид, 1,2,4-оксадіазол-3-іл, 1,2,4-оксадіазол-5-іл, 5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл, 1,2,4-тіадіазол-3-іл, 1,2,4-тіадіазол-5-іл, 1,2,5-тіадіазол-3-іл, 3-оксо-1,2,4-тіадіазол-5-іл, 1,3,4-тіадіазол-5-іл, 2-оксо-1,3,4-тіадіазол-5-іл, 1,2,3-триазол-1-іл, 1,2,4-триазол-3-іл, 1,2,4-триазол-5-іл, 1,2,3,4-тетразол-5-іл, 5-оксазоліл, 3-ізотіазоліл, 4-ізотіазоліл, 5-ізотіазоліл, 1,3,4-оксадіазол, 4-оксо-2-тіазолініл, 5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл, тіазолдіон, 1,2,3,4-тіатриазол, 1,2,4-дитіазолон, фталімід, хінолініл, морфолініл, бензоксазол, діазиніл, триазиніл, хінолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, азе-тидиніл, піролідініл, гідантоїніл, оксатіоланіл, діоксоланіл, імідазолініл і азабіцикло[2.2.1]гептил.

Термін "гетероарил" відноситься до ароматичного het, прикладами яких є, але цим не обмежуються, піридин і тіофен.

Термін "заміщений алкіл" відноситься до алкільної групи, що містить від 1 до 4 замісників, вибраних з галогену, het, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу,  $-OQ_{10}$ ,  $-SQ_{10}$ ,  $-S(O)_2Q_{10}$ ,  $-S(O)Q_{10}$ ,  $-OS(O)_2Q_{10}$ ,  $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ ,  $-C(=NOQ_{10})Q_{10}$ ,  $-SC(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-C(O)Q_{10}$ ,  $-C(S)Q_{10}$ ,  $-C(O)OQ_{10}$ ,  $-OC(O)Q_{10}$ ,  $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ ,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}SQ_{10}$ ,  $-NO_2$  і  $-SNQ_{10}Q_{10}$ . Кожний het, циклоалкіл, циклоалкеніл і арил можуть бути заміщені 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними з галогену і  $Q_{15}$ .

Термін "заміщений арил" відноситься до арильної групи, що містить від 1 до 3 замісників, вибраних з  $-OQ_{10}$ ,  $-SQ_{10}$ ,  $-S(O)_2Q_{10}$ ,  $-S(O)Q_{10}$ ,  $-OS(O)_2Q_{10}$ ,  $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ ,  $-SC(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-C(O)Q_{10}$ ,  $-C(S)Q_{10}$ ,  $-C(O)OQ_{10}$ ,  $-OC(O)Q_{10}$ ,  $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ ,  $-CN$ ,  $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}SQ_{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SNQ_{10}Q_{10}$ , алкілу, заміщеного алкілу, het, галогену, циклоалкілу, циклоалкенілу і арилу. Het, циклоалкіл, циклоалкеніл і арил можуть бути заміщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену і  $Q_{15}$ .

Термін "заміщений het" відноситься до гетероциклічної групи, що містить від 1 до 4 замісників, вибраних з  $-OQ_{10}$ ,  $-SQ_{10}$ ,  $-S(O)_2Q_{10}$ ,  $-S(O)Q_{10}$ ,  $-OS(O)_2Q_{10}$ ,  $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ ,  $-SC(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-C(O)Q_{10}$ ,  $-C(S)Q_{10}$ ,  $-C(O)OQ_{10}$ ,  $-OC(O)Q_{10}$ ,  $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ ,  $-CN$ ,  $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}SQ_{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SNQ_{10}Q_{10}$ , алкілу, заміщеного алкілу, het, галогену, циклоалкілу, циклоалкенілу і арилу. Замісник het також може бути заміщений одним або більше замісниками  $=O$  або  $=S$ , причому  $O$  або  $S$  приєднані до атома циклу, здатного містити подвійний зв'язок між атомом циклу і  $O$  або  $S$ . Het, циклоалкіл, циклоалкеніл і арил можуть

бути заміщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену і  $Q_{15}$ .

Термін "заміщений алкеніл" відноситься до алкенільної групи, що містить від 1 до 3 замісників  $-OQ_{10}$ ,  $-SQ_{10}$ ,  $-S(O)_2Q_{10}$ ,  $-S(O)Q_{10}$ ,  $-OS(O)_2Q_{10}$ ,  $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ ,  $-C(=NOQ_{10})Q_{10}$ ,  $-SC(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-C(O)Q_{10}$ ,  $-C(S)Q_{10}$ ,  $-C(O)OQ_{10}$ ,  $-OC(O)Q_{10}$ ,  $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ ,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}SQ_{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SNQ_{10}Q_{10}$ , алкілу, заміщеного алкілу, het, галогену, циклоалкілу, циклоалкенілу і арилу. Het, циклоалкіл, циклоалкеніл і арил можуть бути заміщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену і  $Q_{15}$ .

Термін "заміщена алкоксигрупа" відноситься до алкоксильної групи, що містить від 1 до 3 замісників  $-OQ_{10}$ ,  $-SQ_{10}$ ,  $-S(O)_2Q_{10}$ ,  $-S(O)Q_{10}$ ,  $-OS(O)_2Q_{10}$ ,  $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ ,  $-SC(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-C(O)Q_{10}$ ,  $-C(S)Q_{10}$ ,  $-C(O)OQ_{10}$ ,  $-OC(O)Q_{10}$ ,  $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ ,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}SQ_{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SNQ_{10}Q_{10}$ , алкілу, заміщеного алкілу, het, галогену, циклоалкілу, циклоалкенілу і арилу. Het, циклоалкіл, циклоалкеніл і арил можуть бути заміщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену і  $Q_{15}$ .

Термін "заміщений циклоалкеніл" відноситься до циклоалкенільної групи, що містить від 1 до 3 замісників  $-OQ_{10}$ ,  $-SQ_{10}$ ,  $-S(O)_2Q_{10}$ ,  $-S(O)Q_{10}$ ,  $-OS(O)_2Q_{10}$ ,  $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ ,  $-SC(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-C(O)Q_{10}$ ,  $-C(S)Q_{10}$ ,  $-C(O)OQ_{10}$ ,  $-OC(O)Q_{10}$ ,  $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ ,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ ,  $-NQ_{10}SQ_{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SNQ_{10}Q_{10}$ , алкілу, заміщеного алкілу, het, галогену, циклоалкілу, циклоалкенілу і арилу. Het, циклоалкіл, циклоалкеніл і арил можуть бути заміщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену і  $Q_{15}$ .

Термін "заміщена аміногрупа" означає аміногрупу, в якій один або обидві водні аміногрупи замінені групою, вибраною з  $-OQ_{10}$ ,  $-SQ_{10}$ ,  $-S(O)_2Q_{10}$ ,  $-S(O)Q_{10}$ ,  $-OS(O)_2Q_{10}$ ,  $-C(O)Q_{10}$ ,  $-C(S)Q_{10}$ ,  $-C(O)OQ_{10}$ ,  $-OC(O)Q_{10}$ ,  $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ ,  $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ ,  $-CN$ , алкілу, заміщеного алкілу, het, галогену, циклоалкілу, циклоалкенілу і арилу. Het, циклоалкіл, циклоалкеніл і арил можуть бути заміщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену і  $Q_{15}$ .

Кожний з  $Q_{10}$  незалежно один від одного вибраний з  $-H$ , алкілу, циклоалкілу, het, циклоалкенілу і арилу. Het, циклоалкіл, циклоалкеніл і арил можуть бути заміщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену і  $Q_{13}$ .

Кожний з  $Q_{11}$  незалежно один від одного вибраний з  $-H$ , галогену, алкілу, арилу, циклоалкілу і het. Алкіл, циклоалкіл і het можуть бути заміщені 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з галогену,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $=S$ ,  $=O$  і  $Q_{14}$ . Арил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з галогену,  $-NO_2$ ,  $-CN$  і  $Q_{14}$ .

Кожний з  $Q_{13}$  незалежно один від одного вибраний з  $Q_{11}$ ,  $-OQ_{11}$ ,  $-SQ_{11}$ ,  $-S(O)_2Q_{11}$ ,  $-S(O)Q_{11}$ ,  $-OS(O)_2Q_{11}$ ,  $-C(=NQ_{11})Q_{11}$ ,  $-SC(O)Q_{11}$ ,  $-NQ_{11}Q_{11}$ ,  $-C(O)Q_{11}$ ,  $-C(S)Q_{11}$ ,  $-C(O)OQ_{11}$ ,  $-OC(O)Q_{11}$ ,  $-C(O)NQ_{11}Q_{11}$ ,  $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{11}$ ,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-NQ_{11}C(O)Q_{11}$ ,  $-NQ_{11}C(O)NQ_{11}Q_{11}$ ,  $-S(O)_2NQ_{11}Q_{11}$ ,  $-NQ_{11}S(O)_2Q_{11}$ ,  $-NQ_{11}S(O)Q_{11}$ ,  $-NQ_{11}SQ_{11}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SNQ_{11}Q_{11}$ , алкілу, заміщеного алкілу, het, галогену, циклоалкілу, циклоалкенілу і арилу. Het, циклоалкіл, циклоалкеніл і арил можуть бути заміщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену і  $Q_{15}$ .

$C(O)NQ_{11}Q_{11}$ ,  $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ ,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-NQ_{11}C(O)Q_{11}$ ,  $-NQ_{11}C(O)NQ_{11}Q_{11}$ ,  $-S(O)_2NQ_{11}Q_{11}$ ,  $-NQ_{11}S(O)_2Q_{11}$ ,  $-NQ_{11}S(O)Q_{11}$ ,  $-NQ_{11}SQ_{11}$ ,  $-NO_2$  і  $-SNQ_{11}Q_{11}$ , причому  $Q_{13}$  не означає  $=O$  або  $=S$ , якщо  $Q_{10}$  означає арил або het, які не містять атому, здатного утворювати подвійний зв'язок з  $O$  або  $S$ .

Кожний з  $Q_{14}$  означає  $-H$  або замісник, вибраний з алкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, фенілу або нафтилу, кожний з яких може бути заміщений 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними з  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OQ_{16}$ ,  $-SQ_{16}$ ,  $-S(O)_2Q_{16}$ ,  $-S(O)Q_{16}$ ,  $-OS(O)_2Q_{16}$ ,  $-NQ_{16}Q_{16}$ ,  $-C(O)Q_{16}$ ,  $-C(S)Q_{16}$ ,  $-C(O)OQ_{16}$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NQ_{16}Q_{16}$ ,  $-CN$ ,  $-NQ_{16}C(O)Q_{16}$ ,  $-NQ_{16}C(O)NQ_{16}Q_{16}$ ,  $-S(O)_2NQ_{16}Q_{16}$  і  $-NQ_{16}S(O)_2Q_{16}$ . Алкіл, циклоалкіл і циклоалкеніл можуть бути додатково заміщені  $=O$  або  $=S$ .

Кожний з  $Q_{15}$  означає алкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, het, феніл або нафтил, кожний можливо заміщений 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними з  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $Br$ ,  $-I$ ,  $-OQ_{16}$ ,  $-SQ_{16}$ ,  $-S(O)_2Q_{16}$ ,  $-S(O)Q_{16}$ ,  $-OS(O)_2Q_{16}$ ,  $-C(=NQ_{16})Q_{16}$ ,  $-SC(O)Q_{16}$ ,  $-NQ_{16}Q_{16}$ ,  $-C(O)Q_{16}$ ,  $-C(S)Q_{16}$ ,  $-C(O)OQ_{16}$ ,  $-OC(O)Q_{16}$ ,  $-C(O)NQ_{16}Q_{16}$ ,  $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{16}$ ,  $-CN$ ,  $-NQ_{16}C(O)Q_{16}$ ,  $-NQ_{16}C(O)NQ_{16}Q_{16}$ ,  $-S(O)_2NQ_{16}Q_{16}$ ,  $-NQ_{16}S(O)_2Q_{16}$ ,  $-NQ_{16}SQ_{16}$ ,  $-NO_2$  і  $-SNQ_{16}Q_{16}$ . Алкіл, циклоалкіл і циклоалкеніл можуть бути додатково заміщені  $=O$  або  $=S$ .

Кожний з  $Q_{16}$  незалежно один від одного вибраний з  $-H$ , алкілу і циклоалкілу. Алкіл і циклоалкіл можуть додатково містити від 1 до 3 (атомів) галогену.

Термін "сsaveць" відноситься до людини або тварин.

Сполуки даного винаходу звичайно називають відповідно до системи номенклатури IUPAC або CAS. Можуть бути використані скорочення, добре відомі звичайному фахівцеві у даній галузі (наприклад, "Ph" для фенілу, "Me" для метилу, "Et" для етилу, "O" для атома кисню, "S" для атома сірки, "N" для атома азоту, "год." для години або годин і "KT" для кімнатної температури).

Сполуки даного винаходу можуть бути перетворені в їх солі, де це доцільно, звичайними способами.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до кислотно-адитивних солей, застосованих для введення сполук даного винаходу, і включають гідрохлориди, гідроброміди, гідройодиди, сульфати, фосфати, ацетати, пропіонати, лактати, мезилати, малеати, малати, сукцинати, тартрати, цитрати, 2-гідроксietилсульфонати, фумарати і подібні. Вказані солі можуть бути у гідратованій формі.

Сполуки формули I даного винаходу містять хіральний центр, а саме біля C-5 оксазолідинового циклу, і як такі вони знаходяться як у формі двох енантіомерів, так і їх рацемічної суміші. Винахід відноситься як до обох енантіомерів, які володіють описаними тут властивостями, так і до сумішей, що містять обидва ізомери. Додатково, в залежності від замісників, у сполуках формули I можуть бути присутніми додаткові хіральні центри та інші ізомерні форми, і даний винахід включає всі можливі стереоізомери і геометричні форми.

Сполуки даного винаходу застосовні для лікування мікробних інфекцій у людини та інших теплокровних тварин, шляхом як парентерального, так і орального введення.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути виготовлені шляхом комбінування сполук даного винаходу з твердим або рідким фармацевтично прийнятним носієм і, можливо, з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами і наповнювачами із застосуванням стандартних і загальноприйнятих методик. Композиціями у твердій формі є порошки, таблетки, гранули, що диспергуються, капсули, крохмальні капсули і супозиторії. Твердим носієм може бути щонайменше одна речовина, яка також може виконувати функцію розріджувача, віддушки, солубілізатора, лубриканта, суспендуєчого агента, зв'язуючого, дезінтегруєчого агента та інкапсулюєчого агента. Інертними твердими носіями є карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, целюлозні матеріали, низькоплавкий віск, масло какао і подібні. Композиціями у рідкій формі є розчини, суспензії та емульсії. Наприклад, можуть бути приготовані розчини сполук даного винаходу, розчинені у воді та у системах вода-пропіленгліколь, що можливо містять придатні загальноприйняті барвники, віддушки, стабілізатори і загусники.

Переважаю фармацевтичну композицію готують з використанням загальноприйнятої методики в одиничній дозованій формі, що містить ефективні або доцільні кількості активного компонента, тобто сполуки відповідно до даного винаходу.

Кількість активного компонента, який є сполукою відповідно до даного винаходу, у фармацевтичній композиції і його одиничній дозованій формі може варіюватися або пристосовуватися в залежності від конкретного застосування, сили дії конкретної сполуки і бажаної концентрації. Звичайно кількість активного компонента знаходиться в інтервалі від 0,5% до 90% від маси композиції.

При терапевтичному застосуванні для лікування або боротьби з бактеріальними інфекціями у теплокровних тварин сполуки або їх фармацевтичні композиції можуть вводитися перорально, парентерально і/або місцево у дозах для одержання і підтримки концентрації, тобто протибактеріально ефективної кількості або рівня активного компонента у крові у тварини, яка піддається лікуванню. Звичайно така протибактеріально ефективна кількість дози активного компонента знаходиться в інтервалі від приблизно 0,1 до приблизно 100, більш переважно, від приблизно 3,0 до приблизно 50 мг/кг маси тіла/день. Потрібно розуміти, що дози можуть сильно залежати від потреб пацієнта, тяжкості бактеріальної інфекції, що лікується, і конкретної використовуваної сполуки. Крім того, потрібно розуміти, що початкова доза, яка вводиться, може бути збільшена за межі вказаного вище рівня для швидкого досягнення бажаного рівня у крові або початкова доза може бути меншою оптимальної і щоденна доза може бути прогресивно збільшена під час курсу лікування в залежності від конкретної ситуації. За бажанням

денна доза може також бути розбита на множину доз для введення, наприклад, від 2 до 4 разів на день.

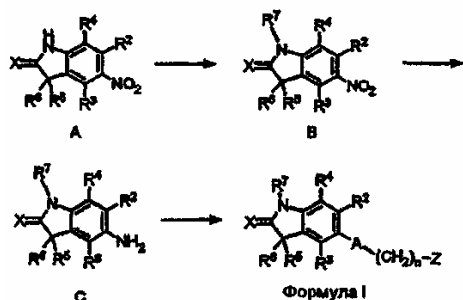
Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути введені парентерально, наприклад, шляхом внутрішньовенного вливання або іншого парентерального шляху введення. Фармацевтичні композиції для парентерального введення звичайно містять фармацевтично прийнятну кількість розчинної солі (кислотно-адитивної солі або солі основи), розчиненої у фармацевтично прийнятному рідкому носії, такому як, наприклад, вода для ін'єкцій і буферний розчин, для одержання відповідного буферного ізотонічного розчину, який, наприклад, має рН приблизно від 3,5 до 6. Придатними буферними агентами є, наприклад, тринатрійортофосфат, бікарбонат натрію, цитрат натрію, N-метилглюкамін, L(+)-лізін і L(+)-аргінін, що являють собою тільки декілька буферних агентів. Сполуки даного винаходу звичайно розчиняють у носії у кількості, достатній для забезпечення фармацевтично прийнятної для ін'єкцій концентрації в інтервалі від приблизно 1 мг/мл до приблизно 400 мг/мл розчину. Одержану рідку фармацевтичну композицію потрібно вводити таким чином, щоб одержати згадану вище протибактеріально ефективну кількість дози. Сполуки відповідно до даного винаходу переважно вводять перорально у вигляді твердих або рідких дозованих форм.

При місцевому лікуванні ефективну кількість сполуки формули I змішують з фармацевтично прийнятним наповнювачем у вигляді гелю або крему, які можуть бути нанесені на шкіру пацієнтів у ділянці лікування. Приготування вказаних кремів і гелів добре відоме з рівня техніки і може передбачати включення засобів, які поліпшують penetрацію.

Оксазолідинонові протибактеріальні засоби даного винаходу володіють застосовною активністю проти різних організмів. Активність *in vitro* сполук даного винаходу може бути оцінена стандартними тестовими процедурами, такими як визначення мінімальної інгібуючої концентрації (MIC) шляхом розбавлення агаром, [як описано в "Approved Standard Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria That Grow Aerobically", 3-є вид., опубліковане у 1993 National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pennsylvania, США].

Сполуки формули I можуть бути одержані способами, відомими фахівцям у даній галузі. Наприклад, сполуки формули I можуть бути синтезовані за схемою I, як показано нижче.

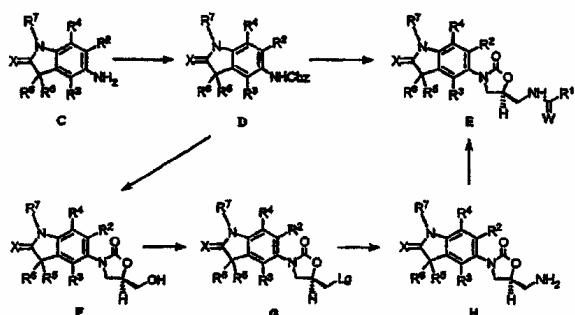
Схема I



Відповідно до схеми I, функціоналізований нітрооксиндол A ( $X=O$ ) алкілюють алкілгалогенідом або складним ефіром сульфонатом у присутності основи, такої як 1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) або карбонату калію з утворенням оксиндолу B. Шляхом відновлення нітрогрупи B, використовуючи, наприклад, каталітичне гідрування над паладієвим або платиновим каталізатором, одержують амінооксиндол C. Перетворення амінооксиндолу C у сполуки даного винаходу може бути досягнуто відомими способами або як описано у схемах нижче. Наприклад, як описано у схемі II, амінооксиндол C може бути оброблений алкілхлорформіатом у присутності відповідної основи, такої як бікарбонат натрію, з утворенням проміжного карбамату D. Подальша обробка 2(S)-ацетиламіно-1-(хлорметил)етилацетатом [Tet. Lett. 1996, 37 (44), 7937-7940] у присутності основи, такої як трет-бутилат літію, у розчиннику, такому як диметилформамід, при температурі від приблизно  $0^{\circ}\text{C}$  до  $25^{\circ}\text{C}$  дає 5-(ацетиламінометил)оксазолідинон-оксиндол E ( $W=O$ ,  $R^1=\text{метил}$ ).

Більш загальний синтез вказаних 5-(ацетиламінометил)оксазолідинон-оксиндолів, виходячи з карбамату D, показаний також на схемі II. Обробка літієвою основою, такою як n-бутиллітій або гексаметилдисилазид літію, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі звичайно в інтервалі від  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $-40^{\circ}\text{C}$  дає літійоване похідне, яке відразу обробляють (R)-гліцидилбутиратом і нагрівають до кімнатної температури, одержуючи 5-(гідроксиметил)оксазолідинон-оксиндол F. Гідроксигрупу потім перетворюють у відповідну відхідну групу (Lg), таку як алкіл- або арилсульфонат, використовуючи реагенти алкіл- або арилсульфонілхлорид, у присутності аміну, що зв'язує кислоту, такого як триетиламін, у розчиннику, такому як дихлорметан або тетрагідрофуран. Відхідну групу потім витісняють сіллю азиду (наприклад, азидом натрію) у розчиннику, такому як ацетон або диметилсульфоксид, при температурі звичайно в інтервалі приблизно від  $25^{\circ}\text{C}$  до  $75^{\circ}\text{C}$  і одержаний алкілазид потім відновлюють, одержуючи проміжний 5-(амінометил)оксазолідинон H. Останній може бути підданий, наприклад, каталітичному гідруванню або шляхом реакції азиду з трифенілфосфіном у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, перетворений в імінофосфоран, який потім гідролізують до аміну при температурах приблизно від  $20^{\circ}\text{C}$  до  $60^{\circ}\text{C}$  при додаванні води. Амін потім ацилюють ( $W=O$ ) або тіоацилюють ( $W=S$ ), використовуючи способи, відомі фахівцям у даній галузі, одержуючи цільову структуру E.

Схема II



На схемі III нижче наведені загальні способи одержання сполук формули I, в яких A= оксазолідину,  $n=1$  і  $Z=NHhet^1$ ,  $Ohet^1$  або  $Shet^1$ . Вихідними речовинами для вказаної процедури є гідроксиметилпохідні F (описані у попередній схемі), а перетворення вказаних проміжних продуктів у кінцеві сполуки I відомі у техніці [див. Gravestock, M.B., International Publications WO 99/64417 і WO 00/21960]. Спочатку гідроксигрупу перетворюють у групу (Lg), що витісняється, таку як алкіл- або арисульфонат, бромід або йодид. Вказане активування може бути здійснене відповідно до способів, відомих фахівцям у даній галузі і як описано на схемі II. Потім активоване гідроксипохідне вводять у реакцію зі сполукою формули  $HN(Pg)het^1$ ,  $HOhet^1$ ,  $HShet^1$  або з відповідними солями алкоголятів металів  $M-N(Pg)het^1$ ,  $M-Ohet^1$ ,  $M-Shet^1$ , де M являє собою лужний метал або інший метал, відомий як промотор О-алкілювання (наприклад, срібло) і "Pg" являє собою відповідну захисну групу. У вигляді альтернативи вихідна речовина може бути введена у реакцію зі сполукою формули  $HN(Pg)het^1$ ,  $HOhet^1$ ,  $HShet^1$  при активуванні типу Міцунобу у присутності, наприклад, вільного або зв'язаного з полімером трифенілфосфіну і діетил- (або діізопропіл)азоди-карбоксилату. Як кінцеву стадію проводять видалення захисної групи, використовуючи відомі способи.

Схема III

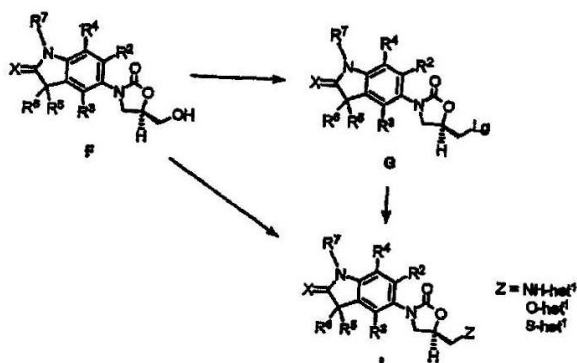


Схема IV нижче описує вибрані способи одержання сполук формули I, в яких A= оксазолідину,  $n=1$  і  $Z=het^2$ . Одержання вказаних аналогів з активованих гідроксиметил-оксазолідинонів G відоме у техніці [див. Gravestock, M.B., Betts, M.J., і Griffin, D.A., International Publications WO 01/81350].

Структура G може просто реагувати з  $het^2-H$  у формі вільної основи або у формі аніону  $het^{2-}$ , утвореного з вільної основи, і утворювати цільову структуру J. Альтернативний спосіб для 1,2,3-триазолів (наприклад, структури L) передбачає перетворення структури G в азид K (як описано у схемі II) з подальшим циклоприєднанням норборнадієну. [Див. також International Publications WO 99/64417 і WO 00/21960, WO 01/81350] для додаткових шляхів синтезу структури J.

Схема IV

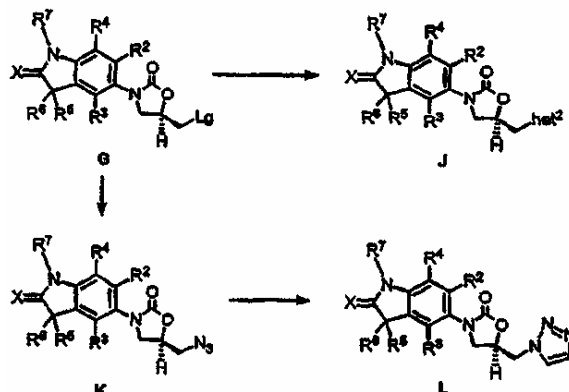
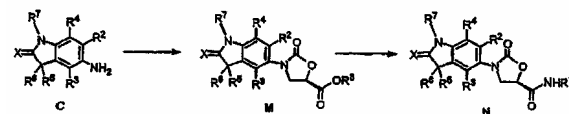


Схема V ілюструє загальний спосіб одержання сполук формули I, де A= оксазолідину,  $n=1$  і  $Z=C(=O)NHR^1$ . Аніліни C (див. схему I) можуть бути перетворені в алкілові ефіри оксазолідинон-5-карбонової кислоти M двостадійним способом. Спочатку обробка алкіл-(2R)-епоксипропаноатом (або гліцидатом) і трифлатом літію у прийнятному розчиннику, такому як ацетонітрил, при прийнятній температурі, звичайно в інтервалі від  $20^\circ\text{C}$  до  $110^\circ\text{C}$  в залежності від розчинника, дає проміжний аміноспирт внаслідок приєднання азоту аніліну до кінцевого вуглецю епоксидного циклу. Подальша обробка 1,1'-карбондіімідазолом у розчиннику, такому як ацетонітрил або ТГФ, при відповідній температурі, звичайно в інтервалі від  $20^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$ , або фосгеном у розчиннику, такому як толуол або метилхлорид або їх суміші, у присутності основи, такої як триетиламін, при відповідній температурі, звичайно в інтервалі від  $-10^\circ\text{C}$  до  $25^\circ\text{C}$ , приводить потім до одержання проміжного оксазолідинону M ( $R^8=C_{1-4}$ -алкіл). Вказана структура може бути перетворена у цільову структуру N, використовуючи способи, добре відомі фахівцям у даній галузі, наприклад, взаємодією з амінами або похідними амінів ( $R^1NH_2$ ) у прийнятному розчиннику, такому як метанол.

Схема V



Прийнятні проміжні продукти, застосовні при одержанні сполук формули I, і додаткові способи синтезу для використання в одержанні сполук формули I можуть бути знайдені, наприклад, у насту-

пних публікаціях, кожна з яких наведена тут як посилання.

[Патент США No.5164510; заявка РСТ і публікації WO 95/07271, WO 00/21960, WO 99/40094, WO 99/64417, WO 99/64416, WO 00/21960 і WO 01/81350; Європейський патент No.EP 738726 і патент Німеччини No.DE 19802239.]

Прикладами сполук винаходу є, але цим не обмежуються:

(5R)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-N-метил-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксамід;

(5R)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксамід;

(5R)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-етил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксамід;

(5R)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-етил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-N-метил-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксамід;

N-[[[(5S)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетамід]; і

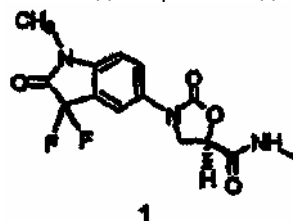
N-[[[(5S)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-етил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідиніл] метил]ацетамід].

У деяких варіантах виконання протибактеріальні сполуки є проліками сполук формули I. Вираз "проліки" означає похідне відомого безпосередньо діючого лікарського засобу, який перетворюється в активний лікарський засіб у результаті ферментативного або хімічного процесу. Проліки сполук формули I одержують модифікуванням функціональних груп, присутніх у сполуці, таким чином, щоб модифікації розщеплювалися або при звичайній маніпуляції, або *in vivo* до вихідної сполуки. Проліками є, але цим не обмежуються, сполуки будови (I), в яких гідроксильна, аміно- або сульфгідрильна групи зв'язані з будь-якою групою таким чином, щоб при введенні тварині вона розщеплювалася з утворенням вільного гідроксилу, аміно- або сульфгідрильної групи, відповідно. Зразковими прикладами проліків є, але цим не обмежуються, ацетатні, форміатні і бензоатні похідні спиртових або аміних функціональних груп. [Див. Notari, R.E., "Theory and Practice of Prodrug Kinetics", Methods in Enzymology, 112: 309-323 (1985); Bodor, N., "Novel Approaches in Prodrug Design", Drugs of Future, 6(3): 165-182 (1981); і Bundgaard, H., "Design of Prodrugs: Bioreversible-Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities", in Designes of Prodrugs (H. Bundgaard, вид.), Elsevier, N. Y. (1985).]

#### Приклади

Вважають, що без додаткових досліджень фахівців у даній галузі, використовуючи попередні описи, може у повній мірі здійснити даний винахід. Наступні докладні приклади описують, яким чином одержують різні сполуки і/або здійснюють різні способи винаходу, і є тільки ілюстративними і жодним чином не обмежують винахід. Фахівців у даній галузі зможе розпізнати відповідні варіанти як відносно реагентів, так і відносно умов реакцій і обладнання.

Приклад 1 (5R)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-N-метил-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксамід

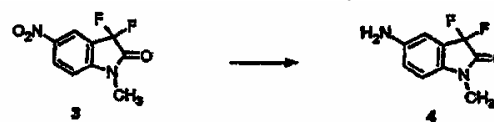


Стадія 1: Одержання 3,3-дифтор-1-метил-5-нітро-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону



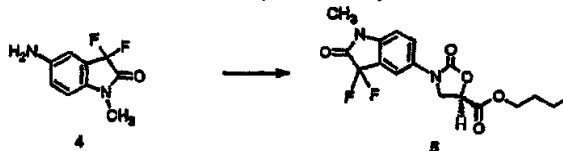
Розчин 3,3-дифтор-5-нітро-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону 2 (Tetrahedron, 1999, 55, 1881-92, 7,05г, 32,9ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (66мл) в атмосфері N<sub>2</sub> по краплях обробляють 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-2-еном (6,40мл, 42,8ммоль) і потім йодометаном (2,46мл, 39,5ммоль). Реагуючу слабо екзотермічно реакційну суміш перемішують при звичайній температурі протягом 18 год., розбавляють водою з льодом (100мл) і фільтрують, одержуючи вказану у заголовку сполуку 3, т.пл. 131,5-134,5°C

Стадія 2: Одержання 5-аміно-3,3-дифтор-1-метил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону



Суміш 3,3-дифтор-1-метил-5-нітро-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону 3 (стадія 1, 3,80г, 16,6ммоль) і оксиду платини (188мг, 0,828ммоль, 5мол.%) у суміші 1:1 ТГФ/MeOH (100мл) струшують на апараті Рагг під тиском водню 20фунт/кв. дюйм протягом 1,5год. Каталізатор потім видаляють фільтруванням через подушку целюліти і фільтрат концентрують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку 4, MS (ESI+) для C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> m/z 199 (M+H)<sup>+</sup>, яка може бути використана без додаткового очищення. Очищенням хроматографією на силікагелі (елюент 40%-на суміш EtOAc/гептан) одержують зразок для аналізу, т.пл. 186-9°C.

Стадія 3: Одержання бутил (5R)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксилату

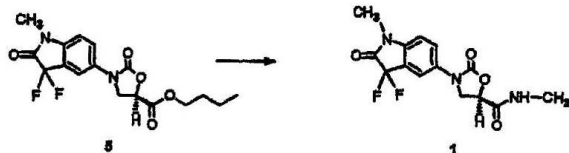


Суміш 5-аміно-3,3-дифтор-1-метил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону 4 (стадія 2, 4,50г, 22,7ммоль) і бутил(2R)-гліцидату (3,60г, 25,0ммоль) у сухому ацетонітрилі (11,4мл) в атмосфері N<sub>2</sub> нагрівають до 70°C при енергійному перемішуванні і відразу обробляють трифторметаном.



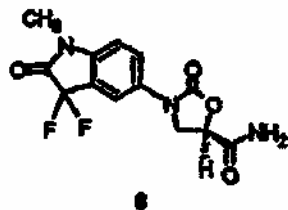
сульфонатом літію (3,89г, 25,0ммоль). Одержану суміш нагрівають до слабого кипіння, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. і потім концентрують при зниженому тиску. Суміш продуктів виливають у 10%-ну суміш MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150мл), промивають водою (100мл) і розсолем (50мл), сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску, одержуючи сирий проміжний аміноспирт [MS (ESI+) для C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub> m/z 343 (M+H)<sup>+</sup>], який використовують без додаткового очищення. Розчин вказаної проміжної сполуки у сухому ацетонітрилі (113мл) в атмосфері N<sub>2</sub> обробляють 1,1'-карбонілдіімідазолом (5,52г, 34,1ммоль) і реакційну суміш перемішують при звичайній температурі протягом 24год. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок вносять у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (125мл), промивають водною хлористоводневою кислотою (0,2М, 3×50мл) і розсолем (50мл), сушать над безводним сульфатом натрію, концентрують при зниженому тиску і хроматографують на двох патронах з силікагелем масою 90г Biotage Flash 40М, елюючи сумішшю EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3/97). Об'єднанням і концентруванням фракцій з F<sub>r</sub>=0,40 шляхом ТШХ (суміш EtOAc/гексан, 50/50) одержують вказану у заголовку сполуку 5 MS (ESI+) для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>F<sub>2</sub> m/z 369 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>НЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 (м, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,28 (д, 1H), 5,34 (дд, 1H), 4,41 (т, 1H), 4,18 (м, 3H), 3,19 (с, 3H), 1,62 (квінт, 2H), 1,35 (секст, 2H), 0,90 (т, 3H).

Стадія 4: Одержання (5R)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксаміду



Бутил (5R)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксилат 5 (стадія 3, 5,55г, 15,1ммоль) обробляють 2М MeNH<sub>2</sub> у MeOH (151мл) при енергійному перемішуванні. Одержану суспензію перемішують при звичайній температурі протягом 1год. і осаджений продукт відділяють фільтруванням, одержуючи вказану у заголовку сполуку 1, т.пл. 242,5-245°C; MS (ESI+) для C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub> m/z 326 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -39 (с 0,95, DMSO).

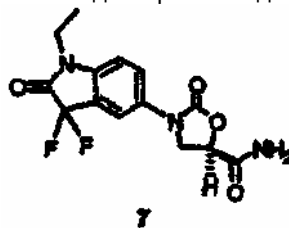
Приклад 2 (5R)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксамід



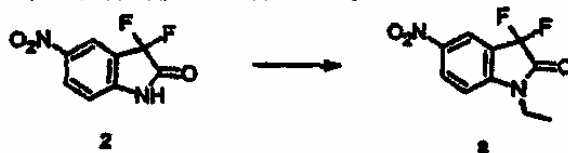
Бутил (5R)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксилат 5 (Приклад 1, стадія 4, 340мг, 0,923ммоль) при енергійному перемішуван-

ні обробляють 7н NH<sub>3</sub> у MeOH (9,2мл). Одержану суспензію перемішують при звичайній температурі протягом 1год., розбавляють простим діетиловим ефіром (5мл) і осаджений продукт виділяють фільтруванням, одержуючи вказану у заголовку сполуку 6, т.пл. 274-7°C (розкл.); MS (ESI-) для C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub> m/z 310 (M-H)<sup>-</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -22 (с 0,95, DMSO).

Приклад 3 (5R)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-етил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксамід

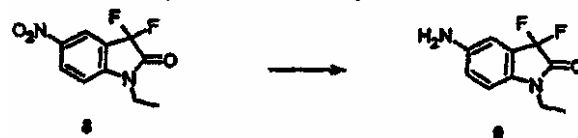


Стадія 1: Одержання 3,3-дифтор-1-етил-5-нітро-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону



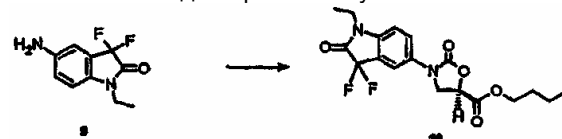
Дотримуючись Прикладу 1, стадії 1, і здійснюючи несуттєві зміни, тільки замінюючи йодметан на йодетан, одержують вказану у заголовку сполуку 8, т.пл. 111-2°C.

Стадія 2: Одержання 5-аміно-3,3-дифтор-1-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону



Дотримуючись Прикладу 1, стадії 2, і здійснюючи несуттєві зміни, тільки замінюючи 3,3-дифтор-1-метил-5-нітро-1,3-дигідро-2H-індол-2-он 3 на 3,3-дифтор-1-етил-5-нітро-1,3-дигідро-2H-індол-2-он 8, одержують вказану у заголовку сполуку 9, т.пл. 124-7°C; MS (ESI+) для C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub> m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.

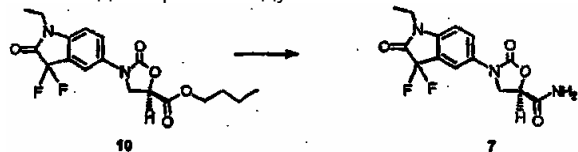
Стадія 3: Одержання бутил (5R)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-етил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксилату



Суміш 5-аміно-3,3-дифтор-1-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону 9 (стадія 2, 2,715мг, 3,37ммоль) і бутил-(2R)-гліцидату (729мг, 5,05ммоль) у сухому ацетонітрилі (13,5мл) в атмосфері N<sub>2</sub> обробляють трифторметансульфонатом літію (788мг, 5,05ммоль). Одержану суміш нагрівають до 75°C, перемішують при вказаній температурі протягом 20год. і потім концентрують при зниженому тиску. Суміш продуктів вміщують у 10%-ну суміш MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40мл), промивають водою (20мл) і розсолем (20мл), сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску,

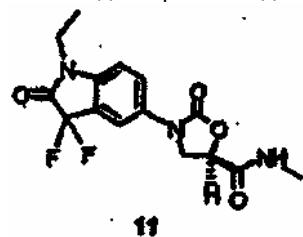
одержуючи сирий проміжний аміноспирт [MS (ESI+) для  $C_{17}H_{22}N_2O_4F_2$  m/z 357 (M+H)<sup>+</sup>], який використовують без додаткового очищення. Розчин вказаної проміжної сполуки у сухому ацетонітрилі (34мл) в атмосфері  $N_2$  обробляють 1,1'-карбонілдіімідазолом (820мг, 5,05ммоль) і реакційну суміш перемішують при звичайній температурі протягом 4 днів. Розчинник видаляють при зниженому тиску, і залишок вміщують в  $CH_2Cl_2$  (50мл), промивають водною хлористоводневою кислотою (0,1М, 2×25мл) і розсолем (25мл), сушать над безводним сульфатом натрію, концентрують при зниженому тиску і хроматографують на патроні з силікагелем масою 90г Biotage Flash 40M, елюючи сумішшю EtOAc/ $CH_2Cl_2$  (5/95). Об'єднанням і концентруванням фракцій з R<sub>f</sub>=0,48 шляхом ТШХ (суміш EtOAc/гексан, 50/50) одержують вказану у заголовку сполуку 10, MS (ESI+) для  $C_{18}H_{20}N_2O_5F_2$  m/z 383 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 (м, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,35 (д, 1H), 5,34 (дд, 1H), 4,41 (т, 1H), 4,18 (м, 3H), 3,75 (кв, 2H), 1,62 (квінт, 2H), 1,35 (секст, 2H), 1,18 (т, 3N), 0,90 (т, 3H).

Стадія 4: Одержання (5R)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-етил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксаміду



Розчин бутил (5R)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-етил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксаміду 10 (стадія 3, 440мг, 1,15ммоль) у MeOH (5мл) обробляють 2М NN<sub>3</sub> у MeOH (11,5мл) і суміш перемішують при звичайній температурі протягом 1год. Розчинник видаляють при зниженому тиску і суміш продуктів хроматографують на патроні з силікагелем масою 40г Biotage Flash 40S, елюючи сумішшю MeOH/ $CH_2Cl_2$  (2/98). Об'єднанням і концентруванням фракцій з R<sub>f</sub>=0,35 шляхом ТШХ (суміш MeOH/ $CHCl_3$ , 10/90), розтиранням у порошок і фільтруванням з суміші  $CH_2Cl_2$ /Et<sub>2</sub>O виділяють вказану у заголовку сполуку 7, т.пл. 201-3°C; MS (ESI+) для  $C_{14}H_{13}N_3O_4F_2$  m/z 326 (M+H)<sup>+</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -20 (с 0,94, DMSO).

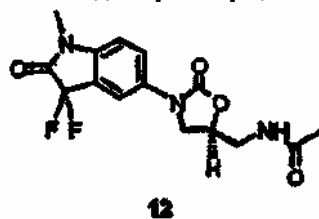
Приклад 4 (5R)-(-)-3-(3,3-Дифтор-2,3-Дигідро-1-етил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-N-метил-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксамід



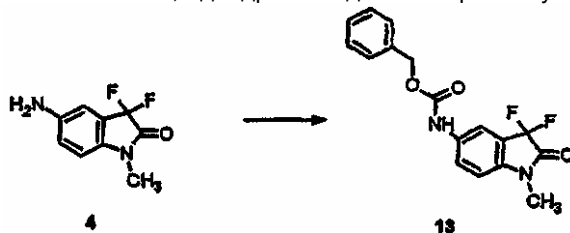
Дотримуючись Прикладу 1, стадії 4, і здійснюючи несуттєві зміни, тільки замінюючи бутил (5R)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідинкарбоксамід 5 на бутил (5R)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-етил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-

оксазолідинкарбоксамід 10 (Приклад 3, стадія 3), одержують вказану у заголовку сполуку 11, т.пл. 211-213°C; MS (ESI+) для  $C_{15}H_{15}N_3O_4F_2$  m/z 340 (M+H)<sup>+</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -36 (с 1,02, DMSO).

Приклад 5 N-[[[(5S)-(-)-3-(3-дифтор-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетамід

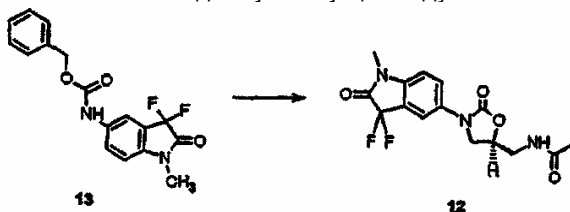


Стадія 1: Одержання бензил 3,3-дифтор-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілкарбамату



Суміш 5-аміно-3,3-дифтор-1-метил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону 4 (Приклад 1, стадія 2, 300мг, 1,51ммоль) у суміші ТГФ/ $H_2O$  (2:1, 7,5мл) обробляють бікарбонатом натрію (254мг, 3,02ммоль) і далі бензиловим ефіром хлормурашиної кислоти (226мкл, 1,59ммоль); двофазову суміш перемішують при звичайній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляють  $H_2O$  (10мл) і екстрагують EtOAc (20мл); органічну фазу промивають  $H_2O$  (10мл) і розсолем (10мл), сушать над безводним сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Залишок перекристалізовують з суміші EtOAc/гексан, одержуючи вказану у заголовку сполуку 13, т.пл. 174-175,5°C; MS (ESI+) для  $C_{17}H_{14}N_2O_3F_2$  m/z 333 (M+H)<sup>+</sup>.

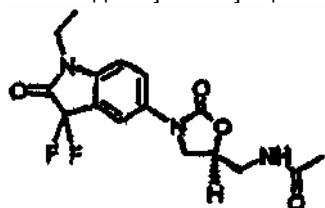
Стадія 2: Одержання N-[[[(5S)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетаміду



Суміш бензил 3,3-дифтор-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілкарбамату 13 (стадія 1, 300мг, 0,903ммоль), (1S)-2-(ацетаміно)-1-(хлорметил)етилацетату (350мг, 1,81ммоль) і MeOH (73мкл, 1,81ммоль) у сухому ДМФА (0,6мл) в атмосфері  $N_2$  охолоджують на льодяній бані і по краплях обробляють LiOtBu (1М у гексані, 2,71мл, 2,71ммоль) протягом 5хв. Одержану двофазову суміш перемішують при 0°C протягом 30хв. і при звичайній температурі протягом 21год. і потім гасять льодяною оцтовою кислотою (104мкл, 2еквів.), розбавляють MeOH (5мл) і шари розділяють. Шар суміші MeOH/ДМФА потім розбавляють  $H_2O$  (15мл) і екстрагують EtOAc (3×25мл) і об'єд-

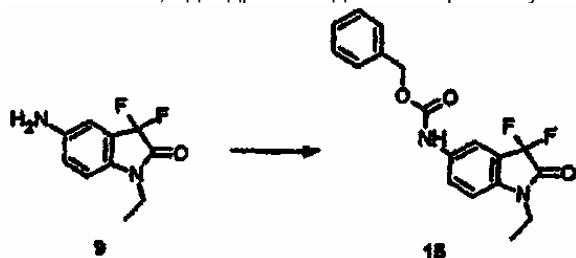
ний EtOAc-шар промивають  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 20\text{мл}$ ) і розсолем ( $20\text{мл}$ ), сушать над безводним сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Залишок хроматографують з силікагелем масою  $40\text{г}$  Flash 40S, елюючи сумішшю  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  з перепадом ( $2/98$ - $4/96$ ), і фракції з  $R_f=0,20$  шляхом ТШХ (суміш  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ,  $5/95$ ) об'єднують і концентрують, одержуючи вказану у заголовку сполуку 12, т.пл.  $125$ - $127^\circ\text{C}$ ; MS (ESI+) для  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_2$   $m/z$  340 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Приклад 6 N-[[[(5S)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-етил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідиніл] метил] ацетамід



14

Стадія 1: Одержання бензил 3,3-дифтор-1-етил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілкарбамату

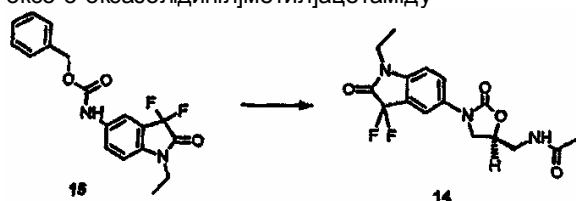


9

15

Дотримуючись Прикладу 5, стадії 1, і здійснюючи несуттєві зміни, тільки замінюючи 5-аміно-3,3-дифтор-1-метил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он 4 на 5-аміно-3,3-дифтор-1-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он 9 (Приклад 3, стадія 2), одержують вказану у заголовку сполуку 15, т.пл.  $152$ - $154^\circ\text{C}$ ; MS (ESI-) для  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_2$   $m/z$  345 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>.

Стадія 2: Одержання N-[[[(5S)-(-)-3-(3,3-дифтор-2,3-дигідро-1-етил-2-оксо-1H-індол-5-іл)-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетаміду



15

14

Дотримуючись Прикладу 5, стадії 2, і здійснюючи несуттєві зміни, тільки замінюючи бензил 3,3-дифтор-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілкарбамат 13 на бензил 3,3-дифтор-1-етил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілкарбамат 15 (стадія 1), і перекристалізовуючи продукт з суміші

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  з подальшим хроматографуванням, одержують вказану у заголовку сполуку 14, т.пл.  $139$ - $141^\circ\text{C}$ ; MS (ESI+) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_2$   $m/z$  354 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>;  $[\alpha]_D^{25}$  -22 (с  $0,98$ , ДМСО).

Протибактеріальна активність:

Спосіб визначення мінімальної інгібуючої активності MIC

MIC in vitro випробовуваних сполук визначали стандартним методом розбавлення в агаровому гелі. Готували розчин вихідної лікарської речовини кожного аналога у переважному розчиннику, звичайно у суміші ДМСО: $\text{H}_2\text{O}$  ( $1:3$ ). Серійні 2-разові розбавлення кожного зразка здійснювали, використовуючи  $1,0\text{мл}$  аліквоти стерильної дистильованої води. До кожної  $1,0\text{мл}$  аліквоти лікарської речовини додавали  $9\text{мл}$  рідкого агарового середовища Mueller Hinton. Завантажений лікарською речовиною агар перемішували, виливали у  $15 \times 100\text{мм}$  чашку Петрі і залишали для твердіння і висихання перед інокуляцією.

Пробірки кожного з випробовуваних організмів витримували замороженими у паровій фазі морозильника з рідким азотом. Випробовувані культури залишали на ніч при  $35^\circ\text{C}$  на середовищі відповідного організму. Колонії збирали стерильним тампоном і клітинну суспензію готували у бульйоні соєвої триптикази (TSB) до каламутності  $0,5$  стандарту McFarland. Розбавлення кожної суспензії  $1:20$  проводили у TSB. Чашки Петрі, що містять завантажений лікарською речовиною агар, інокулювали  $0,001\text{мл}$  краплею клітинної суспензії, використовуючи реплікатор Steers, даючи приблизно від  $10^4$  до  $10^5$  клітин на пляму. Чашки Петрі інкубували протягом ночі при  $35^\circ\text{C}$ .

У процесі інкубації були зареєстровані і відмічені наступні мінімальні інгібуючі концентрації (MIC мкг/мл), найменші концентрації лікарської речовини, які інгібують видимий ріст організму. Дані наведені у таблиці.

Таблиця

Приклад No.	Сполука No.	SAUR 9213 <sup>a</sup> MIC	SPNE 9912 <sup>b</sup> MIC
1	1	2	2
2	6	2	1-2
3	7	8	4
4	11	8	4
5	12	2	1
6	14	8	2

<sup>a</sup> S. aureus

<sup>b</sup> S. pneumonias