



УДК 547.823:547.787.1

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДОКСИНА, СОДЕРЖАЩИХ 1,3-ОКСАЗОЛИДИН-2-ОНОВЫЕ ФРАГМЕНТЫ

© 2025 г. А. С. Акчурин*, Н. В. Штырлин*, С. В. Сапожников*, Е. С. Булатова*,
М. Н. Агафонова*, Т. Р. Азметов*, Р. М. Вафина*, А. Р. Каюмов*, Е. Ю. Тризна*,
Д. Р. Байдамшина*, М. Н. Мансурова*, Д. Ю. Гришаев*, Ю. Г. Штырлин*[#]

* Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

Поступила в редакцию 25.07.2025 г.

После доработки 11.08.2025 г.

Принята к публикации 12.08.2025 г.

Синтезирована библиотека из 11 производных пиридоксина с 1,3-оксазолидин-2-оновыми фрагментами во втором, пятом и шестом положениях. Исследования антибактериальной активности полученных соединений на 6 эталонных и 6 клинических штаммах грамположительных бактерий и цитотоксичности в отношении условно нормальных клеток человека *in vitro* позволили выявить высокоактивное и малотоксичное соединение-лидер, содержащее 1,3-оксазолидин-2-оновый фрагмент в пятом положении пиридоксина. Дальнейшие углубленные исследования этого соединения в отношении бактериальных биопленок *S. aureus* и *E. faecium* продемонстрировали сопоставимую, а в ряде случаев превосходящую лекарственный препарат линезолид эффективность. При этом, в отличие от линезолида, соединение-лидер не проявляет мутагенного действия в тесте Эймса и обладает высокой безопасностью при внутрижелудочном введении мышам ($LD_{50} > 2000$ мг/кг).

Ключевые слова: оксазолидиноны, пиридоксин, резистентность, антибактериальная активность, токсичность, мутагенность

DOI: 10.7868/S1998286025060099

ВВЕДЕНИЕ

Вследствие широкого и часто неконтролируемого применения антибактериальных препаратов во всем мире наблюдается неуклонный рост резистентных бактериальных штаммов [1, 2]. Распространение таких патогенов, как метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), метициллин-резистентный эпидермальный стафилококк (MRSE), пенициллин-резистентный пневмококк (PRSP), ванкомицин-резистентный энтерококк (VRE) значительно снижает эффективность антибиотикотерапии [3]. Один из наиболее перспек-

тивных способов решения проблемы бактериальной резистентности – разработка антибактериальных препаратов с новым механизмом действия [4, 5].

Оксазолидиноны – один из классов синтетических антибактериальных препаратов, обладающий высокой активностью в отношении широкого ряда грамположительных бактерий, в том числе резистентных штаммов (MRSA, MRSE, PRSP и VRE и т.д.), а также микобактерий туберкулеза [6, 7]. Оксазолидиноны обладают уникальным механизмом действия, основанным на их связывании с 50S субъединицей бактериальных рибосом, что приводит к предотвращению образования иници-

Сокращения: MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк; MRSE – метициллин-резистентный эпидермальный стафилококк; PRSP – пенициллин-резистентный пневмококк; VRE – ванкомицин-резистентный энтерококк; MSSA – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк; DIPEA – *N,N*-диизопропилэтиламин; CDI – *N,N'*-карбонилдиимидазол; *i*-Pr – изопропил; Ac – ацетил; Et – этил; ДМФА – *N,N*-диметилформамид; МИК – минимальная ингибирующая концентрация; КОЕ – колониеобразующая единица; LD_{50} – полужетальная доза; MAO – моноаминоксидаза; ЯМР – ядерный магнитный резонанс; ТСХ – хроматография в тонком слое; HRMS – масс-спектрометр сверхвысокого разрешения; ТИС – турбоионный спрей; МТБЭ – метил-трет-бутиловый эфир; ATCC – Американская коллекция типовых культур; НКЦ – Научно клинической центр; DSM – Немецкая коллекция микроорганизмов; ГМФ – гидролизат мясной ферментативный; CC_{50} – концентрация полумаксимального ингибирования роста клеток; НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

[#] Автор для связи: (тел.: +7 (843) 206-52-69 (доб. 48-90); эл. почта: Yuri.Shtyrlin@kpfu.ru).

ирующего комплекса и нарушению процесса синтеза бактериальных белков [8–11].

Благодаря уникальному механизму действия лекарственная устойчивость к оксазолидинонам наблюдается достаточно редко. Тем не менее, для некоторых штаммов стафилококков и энтерококков известны случаи возникновения резистентности за счет мутаций генов, кодирующих рибосомальную мишень [12–15].

Несмотря на высокую активность антибактериальных средств оксазолидинонового ряда, следует отметить их существенные недостатки – отсутствие активности в отношении грамотрицательных бактерий и серьезные побочные эффекты при длительном применении (более 2–3 недель): тромбоцитопению, периферическую и оптическую нейропатию, анемию, лактоацидоз, миелосупрессию [16].

На данный момент в клинической практике применяются три антибактериальных препарата оксазолидинонового ряда: линезолид, тедизолида фосфат и контезолид (рис. 1). Линезолид – первый одобренный для клинического применения оксазолидинон, обладающий выраженной антибактериальной активностью в отношении MSSA, MRSA, коагулазонегативных стафилококков, VRE, PRSP (МИК = 0.5–4 мкг/мл) [17]. Тедизолида фосфат, оксазолидиноновый антибиотик второго поколения, на тех же штаммах в 4–8 раз активнее линезолида *in vitro* [18, 19]. Контезолид обладает схожей с линезолидом активностью, однако в сравнении с

ним значительно менее токсичен, что обусловлено меньшим ингибирующим действием в отношении MAO-A/B (в 2 и 148 раз, соответственно), а также снижением миелосупрессивного эффекта при терапевтическом применении [20]. На данный момент еще около десяти оксазолидинонов находятся на различных стадиях клинических исследований в качестве антибактериальных или противотуберкулезных средств [21, 22].

Для соединений оксазолидинонового ряда на большом объеме экспериментальных данных установлена взаимосвязь структуры с антибактериальной активностью (рис. 2).

1,3-Оксазолидин-2-оновый цикл с *S*-конфигурацией заместителя в пятом положении и фторфенильным заместителем в третьем положении выступает фармакофорным фрагментом, определяющим антибактериальную активность.

В качестве заместителя (X) в пятом положении 1,3-оксазолидин-2-онового цикла наиболее часто используется ацетамидная группа, которая усиливает взаимодействие с биомшенью за счет образования водородной связи [23, 24]. Дизайн новых соединений оксазолидинонового ряда в большинстве случаев осуществляется путем введения заместителя R во фторированный ароматический фрагмент [6, 25–28]. Удачный пример подобных модификаций – биоизостерная замена морфолинового фрагмента в структуре линезолида на пиперазиновый, который способен выполнять

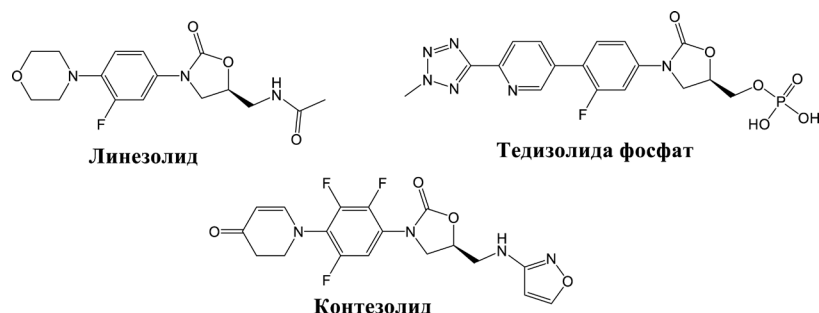


Рис. 1. Структуры антибактериальных препаратов оксазолидинонового ряда, применяющихся в клинической практике.

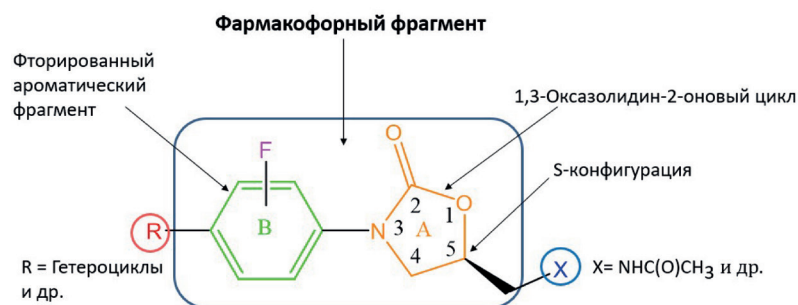


Рис. 2. Общая структура соединений оксазолидинонового ряда, обладающих антибактериальной активностью.

роль линкера между фармакофорным фрагментом и самыми разнообразными заместителями. Так, в работе [29] была синтезирована серия производных с гетероароматическими заместителями, связанными с оксазолидиноновым фрагментом через пиперазиновый линкер. Исследование их антибактериальной активности в отношении *B. pumilus*, *B. cereus*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* и *S. aureus* показали, что ряд полученных соединений обладают высокой активностью (МИК = 0.5–4 мкг/мл). В работе [30] синтезировали серию гибридных антибактериальных средств, в которых оксазолидиноновый фрагмент связан с фторхинолоновым через пиперазиновый линкер. Полученные соединения проявили высокую активность в отношении устойчивых к линезолиду штаммов *S. aureus* и *E. faecalis* (МИК = 2–4 мкг/мл и 0.5–4 мкг/мл, соответственно). В работе [31] был синтезирован ряд оксазолидиноновых производных, содержащих триазоловый фрагмент в пятом положении оксазолидинонового цикла и сульфонилзамещенный пиперазиновый заместитель в орто-положении к атому фтора ароматического фрагмента. Соединения проявили превосходящую линезолид и ванкомицин активность в отношении как эталонных, так и клинических штаммов *S. aureus* со значениями МИК 0.001–2 мкг/мл и 0.5–2 мкг/мл, соответственно. Яркий пример результативного использования пиперазинового линкера – ранбезолид, находящийся на первой фазе клинических испытаний [21].

Один из важнейших подходов к разработке лекарственных препаратов – модификация при-

родных соединений. В результате систематических исследований производных пиридоксина, проводимых более 20 лет в нашей исследовательской группе, было получено множество его производных, обладающих разнообразной биологической активностью. Установлено, что введение противомикробного фармакофорного фрагмента в структуру пиридоксина, во многих случаях, приводит к получению соединений с высокой активностью и низкой токсичностью [32]. Среди них стоит отметить производные пиридоксина, содержащие фторхинолоновые, четвертичные фосфониевые, четвертичные аммониевые и изоникотиноилгидразоновые фрагменты, которые проявляют антибактериальную, противотуберкулезную и противогрибковую активность [33–36]. Для трех соединений (рис. 3) успешно проведен полный цикл официальных доклинических исследований в рамках ФЦП “ФАРМА-2020” [37–39], а для кандидата в антисептическое средство КФУ-05 получено разрешение на проведение I фазы клинических исследований.

В продолжение исследований по разработке антибактериальных средств на основе производных пиридоксина в настоящей работе были синтезированы соединения оксазолидинонового ряда, связанные через пиперазиновый линкер с различными производными пиридоксина (рис. 4). Молекулярный дизайн целевых соединений включал получение разнообразных структур путем введения 1,3-оксазолидин-2-онового фрагмента во второе, пятое и шестое положения пиридоксина.

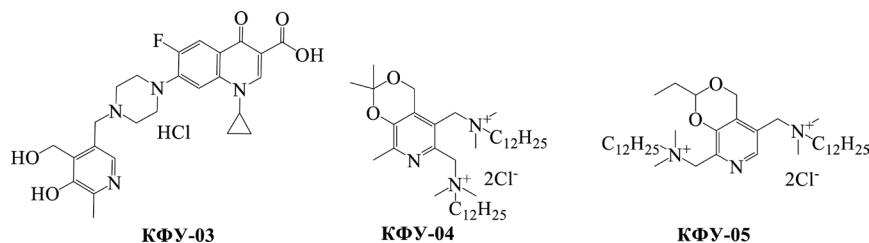


Рис. 3. Структуры кандидатов в противомикробные лекарственные средства на основе производных пиридоксина.

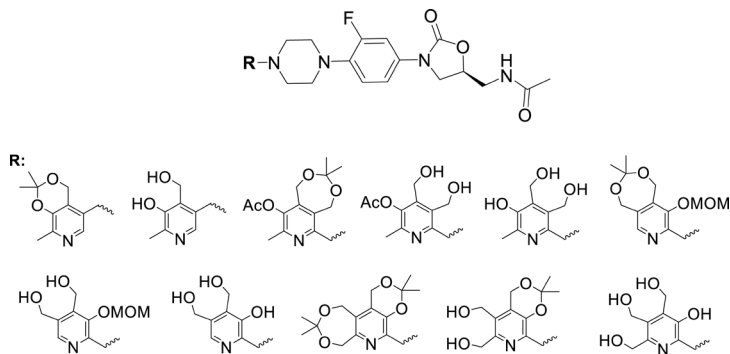


Рис. 4. Общая структура соединений, полученных в настоящей работе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально в 2–7 стадий полилитературным методом были получены производные пиридоксина (2), (11), (21) и (32) [33, 40–42] (схемы 1–4).

На схеме 1 представлен синтез производных пиридоксина с 1,3-оксазолидин-2-оновым фрагментом в пятом положении (8–10). На первом этапе проводилось получение нитропроизводного (3) взаимодействием хлорида (2) с 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперазином. Далее осуществлялось восстановление нитрогруппы в соединении (3) гидрированием. Использование в качестве катализатора Pd/CaCO₃ не позволило получить целевой продукт даже при высоких температурах. Применение в качестве катализатора палладия на угле (10% Pd/C) позволило получить соединение (4) с высоким выходом. На следующей стадии проводилось раскрытие эпоксидного цикла взаимодействием амина

производного (4) с (*S*)-*N*-глицидилфталимидом в изопропиловом спирте. Проведение реакции в других растворителях (этанол, ацетонитрил и т.д.) приводило к снижению выхода и большему осмолению реакционной смеси. Формирование оксазолидинонового цикла проводилось взаимодействием соединения (5) с *N,N'*-карбонилдиимидазолом при кипячении в толуоле. Использование других растворителей, таких как ацетонитрил или дихлорметан, приводило к значительному снижению выхода продукта. Следующие стадии включали снятие фталимидной защиты в соединении (6) гидразином гидратом и последующее ацилирование аминогруппы ацетилхлоридом. На завершающем этапе в соединении (8) осуществлялось снятие кетальной защиты в кислой среде с получением соединения (9). С целью улучшения растворимости в воде соединение (9) было переведено в моногидрохлорид (10).

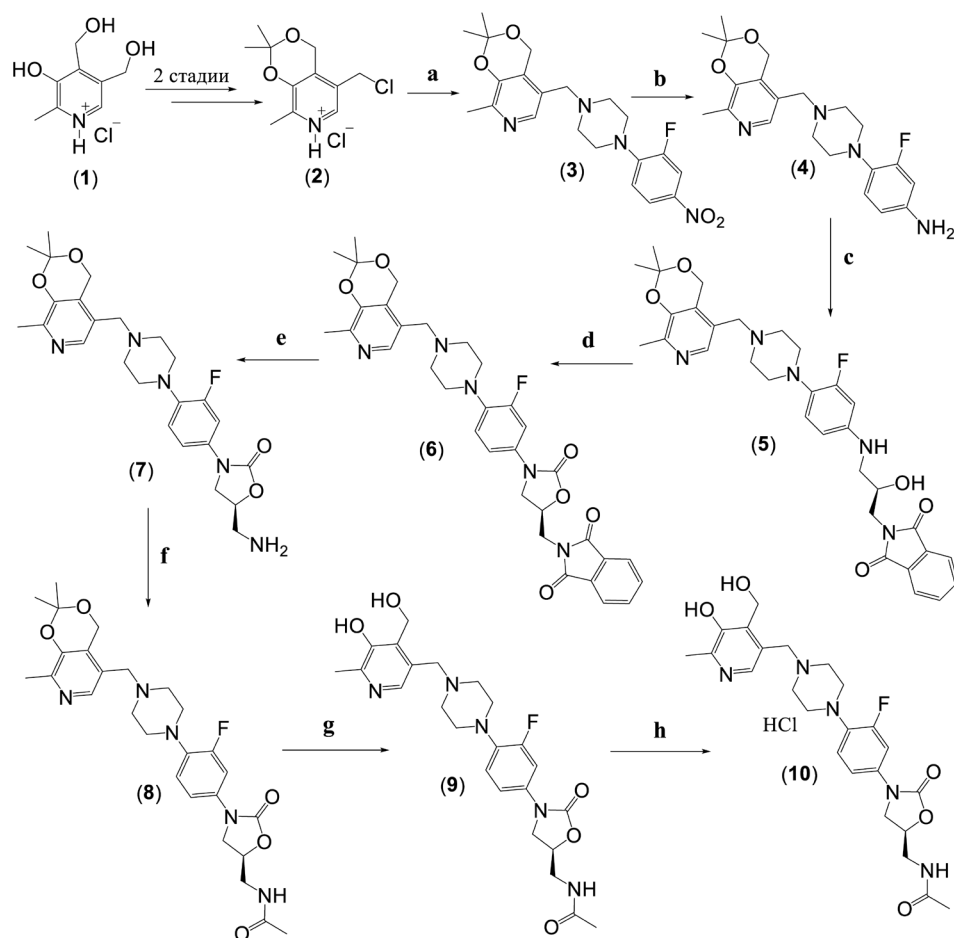


Схема 1. (a) 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперазин, DIPEA, CH₃CN, кипячение, 3 ч; (b) H₂, Pd/C, CH₃OH, 50°C, 6 ч; (c) (*S*)-*N*-глицидилфталимид, i-PrOH, кипячение, 24 ч; (d) CDI, толуол, кипячение, 1 ч; (e) N₂H₄·H₂O, CH₃OH, 50°C, 6 ч; (f) AcCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 → 20°C, 0.5 ч; (g) HCl, H₂O, 20°C, 24 ч; (h) HCl, H₂O, 20°C, 1 ч.

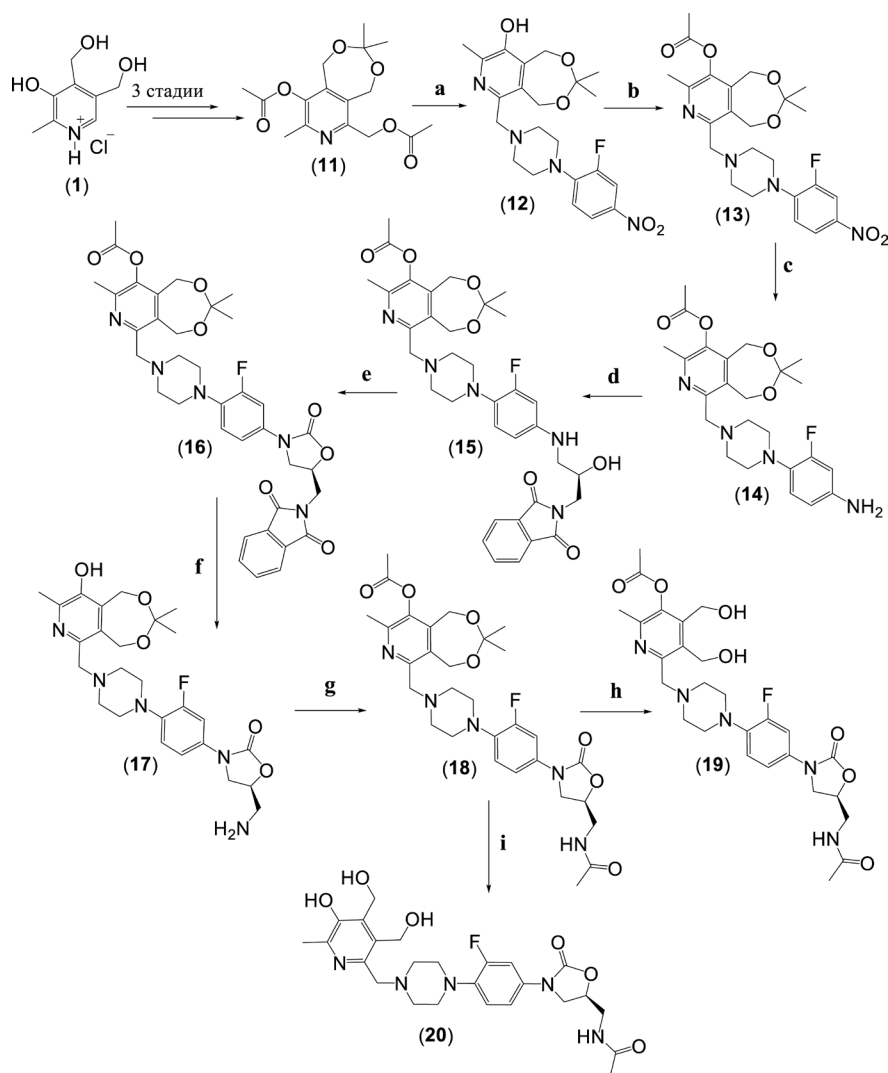


Схема 2. (a) 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперазин, CH_3CN , 60°C , 30 ч; (b) AcCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 0,5 ч; (c) H_2 , Pd/C , CH_3OH , 50°C , 1,5 ч; (d) (*S*)-*N*-глицидилфталимид, *i*-PrOH, кипячение, 24 ч; (e) CDI, толуол, кипячение, 1 ч; (f) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CH_3OH , 50°C , 3 ч; (g) AcCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 0,5 ч; (h) HC(O)OH , H_2O , 20°C , 24 ч; (i) HCl , H_2O , 50°C , 20 ч.

Синтез производных пиридоксина, содержащих 1,3-оксазолидин-2-оновый фрагмент в шестом положении (**18–20**), осуществлялся по схожей синтетической стратегии с некоторыми изменениями (схема 2). Так, получение нитропроизводного (**12**) осуществлялось взаимодействием 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперазина с диацетатом (**11**) через образование *para*-пиридинометидного интермедиата [43]. На заключительном этапе синтетических превращений осуществлялось последовательное снятие кетальной и ацетатной защитных групп водным раствором муравьиной и соляной кислот соответственно, с получением целевых соединений (**19**) и (**20**).

Введение 1,3-оксазолидин-2-онового фрагмента во второе положение пиридоксина представлено на схеме 3. Синтез нитропроизводного (**22**) осуществлялся по аналогичному для соединения (**12**) способу через образование *ortho*-пиридинометидного интермедиата. При получении соединения (**25**) потребовалось дополнительное введение метоксиметильной защиты ароматической гидроксильной группы, поскольку при восстановлении нитропроизводного (**23**) происходил гидрогенолиз ацетильной группы. Дальнейшие синтетические превращения осуществлялись аналогично представленным на схемах 1 и 2 методикам. Синтез целевых соединений (**30**) и (**31**) осуществлялся последовательным снятием кетальной и метоксиметильной защитных групп кислотным гидролизом.

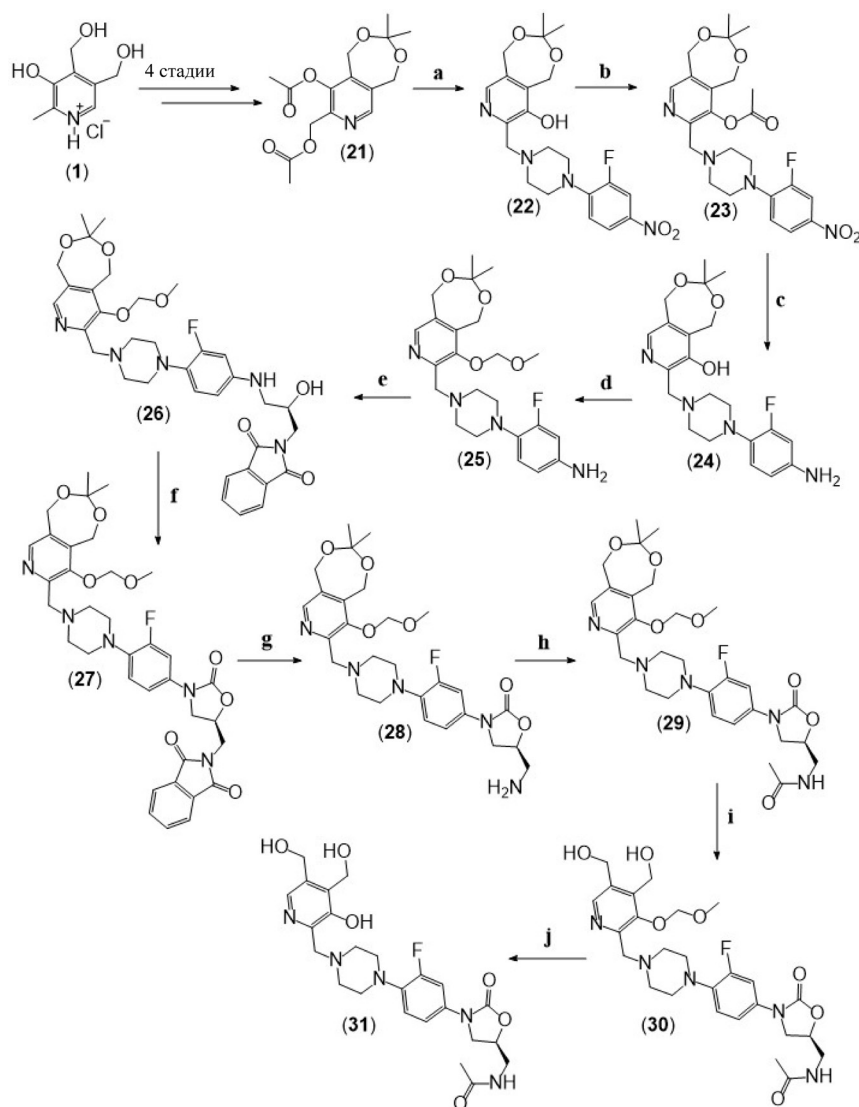


Схема 3. (а) 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперазин, CH_3CN , 60°C , 16 ч; (б) AcCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 0.5 ч; (с) H_2 , Pd/C , CH_3OH , 50°C , 4 ч; (д) хлорметилметилового эфира, NaH , ДМФА, 20°C , 24 ч; (е) (*S*)-*N*-глицидилфталимид, *i*-PrOH, кипячение, 24 ч; (ф) CDI , толуол, кипячение, 1 ч; (г) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CH_3OH , 50°C , 4 ч; (h) AcCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 0.5 ч; (i) HC(O)OH , H_2O , 20°C , 24 ч; (j) HCl , H_2O , 50°C , 10 ч.

Синтез производных 6-(гидроксиметил)пиридоксина, содержащих 1,3-оксазолидин-2-оновый фрагмент во втором положении (**38–40**) представлен на схеме 4. На заключительном этапе синтеза производился последовательный кислотный гидролиз семичленного и шестичленного кетальных циклов.

Структуры всех целевых соединений и промежуточных продуктов, полученных впервые в настоящей работе, были однозначно доказаны с помощью методов ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения. Для оптически активных оксазолидиноновых

производных был измерен угол вращения плоскости поляризации света.

Антибактериальная активность полученных соединений *in vitro*. Для 11 синтезированных соединений оксазолидинонового ряда (**8**, **10**, **18–20**, **29–31**, **38–40**) было проведено первичное исследование антибактериальной активности в отношении шести эталонных грамположительных штаммов бактерий. Выбор штаммов основывался на актуальном списке приоритетных бактериальных патогенов ВОЗ, в котором среди грамположительных бактерий наибольшую угрозу представляют штаммы *Enterococcus faecium* и *Staphylococcus*

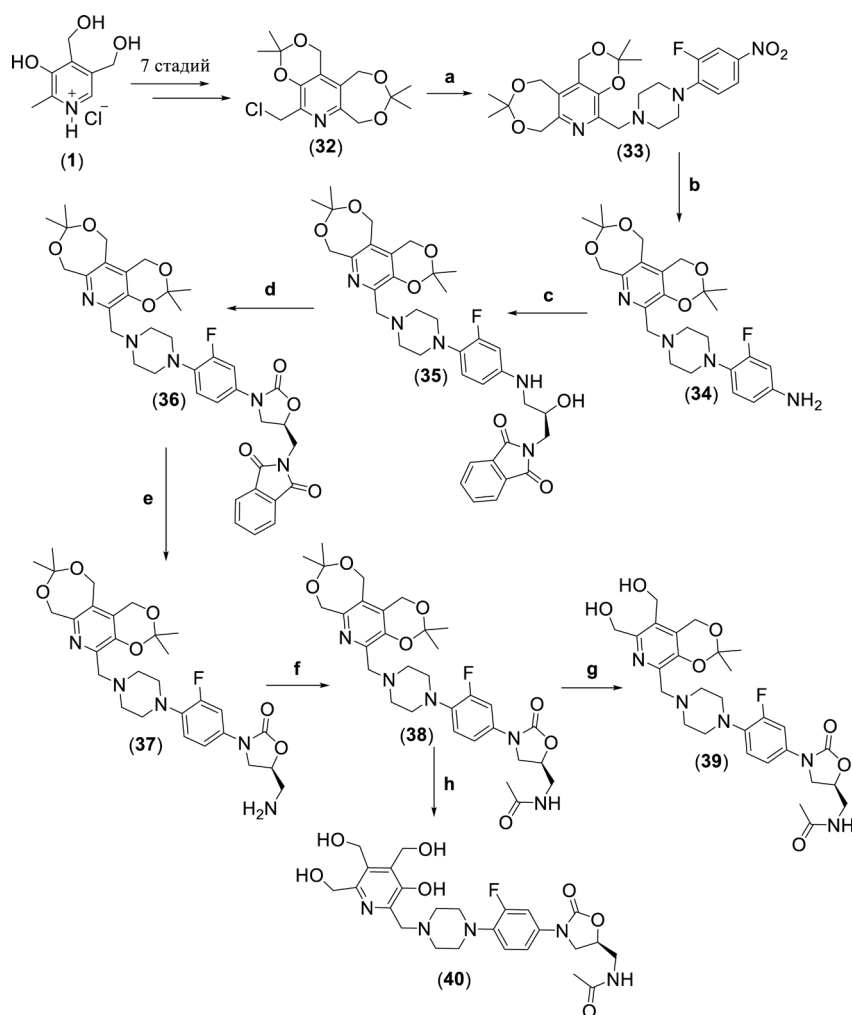


Схема 4. (a) 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперазин, DIPEA, CH₃CN, кипячение, 3 ч; (b) H₂, Pd/C, CH₃OH, 50°C, 1.5 ч; (c) (*S*)-*N*-глицидилфталимид, *i*-PrOH, кипячение, 24 ч; (d) CDI, толуол, кипячение, 1 ч; (e) N₂H₄·H₂O, CH₃OH, 50°C, 2 ч; (f) AcCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 → 20°C, 0.5 ч; (g) HC(O)OH, H₂O, 20°C, 24 ч; (h) HCl, H₂O, 20°C, 24 ч.

aureus [44], а также данных AMRmap – онлайн-платформы анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России [45]. В табл. 1 представлены значения величин минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в сравнении с линезолидом (табл. 1).

Среди исследованных соединений наиболее активными (МИК = 2–32 мкг/мл) оказались производные, содержащие 1,3-оксазолидин-2-оновый фрагмент в пятом положении пиридоксина (**8**) и (**10**). Схожей активностью обладают производные, содержащие оксазолидиноновый фрагмент во втором положении пиридоксина (**30**) и (**31**), а их ближайшие аналоги на основе 6-(гидроксиметил)-пиридоксина (**38–40**) не проявляют выраженного антибактериального действия. Установлено, что при удалении защиты с гидроксильных групп пиридоксина антибактериальная активность соединений возрастает.

На основании данных скрининга были отобраны 2 наиболее активных соединения (**8**) и (**10**), для которых далее было проведено углубленное исследование антибактериальной активности *in vitro* в отношении шести клинических штаммов грамположительных бактерий (табл. 2).

Как видно из представленных данных на штаммах *E. faecalis* оба соединения проявляют сопоставимую с линезолидом активность, но в отношении штаммов *Staphylococcus* – менее активны.

Цитотоксичность полученных соединений в отношении условно нормальных клеток человека *in vitro*. Для соединений (**8**) и (**10**) в сопоставлении с линезолидом были проведены исследования токсичности *in vitro* в отношении условно нормальных клеток человека HEK-293, HSF и MSC с использованием метаболического MTT-теста (табл. 3).

Таблица 1. Антибактериальная активность оксазолидинонов на основе производных пиридоксина и препарата сравнения в отношении эталонных штаммов грамположительных бактерий (МИК, мкг/мл)

Соединение	Грамположительные бактерии					
	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>E. faecium</i> ATCC 19434	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	<i>B. cereus</i> ATCC 11778	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633
8	4	8	16	32	8	8
10	2	8	32	16	16	32
18	>64	64	>64	>64	64	64
19	64	32	>64	64	64	64
20	32	32	>64	64	32	64
29	>64	64	>64	>64	64	64
30	16	16	64	64	16	16
31	16	8	64	32	8	16
38	>64	>64	>64	>64	>64	>64
39	64	>64	>64	>64	>64	>64
40	8	>64	>64	16	64	64
Линезолид	4	2	8	4	2	8

Таблица 2. Антибактериальная активность оксазолидинонов на основе производных пиридоксина и препарата сравнения в отношении клинических штаммов грамположительных бактерий (МИК, мкг/мл)

Штаммы	Соединения		
	8	10	Линезолид
<i>Enterococcus faecalis</i> 1465	4	4	4
<i>Enterococcus faecalis</i> 4223	4	4	4
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> NKC 31/2	8	8	4
<i>Staphylococcus aureus</i> 1817	16	32	8
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA 1822	64	32	8
<i>Staphylococcus auricularis</i> NKC 7	8	16	2

Таблица 3. Цитотоксичность оксазолидинонов на основе производных пиридоксина и препарата сравнения в отношении условно нормальных клеток *in vitro* (CC₅₀, мкг/мл, значение ± стандартное отклонение)

Соединение	CC ₅₀ , мкг/мл		
	HEK-293	HSF	MSC
(8)	54 ± 7	399 ± 27	276 ± 21
(10)	202 ± 12	>500	470 ± 49
Линезолид	74 ± 7	>500	>500

Согласно полученным данным наибольшей цитотоксичностью в отношении быстропролиферирующих клеток HEK-293 обладает соединение **(8)**, а наименьшей – соединение **(10)**.

Таким образом, на основании проведенных исследований эффективности и безопасности *in vitro* среди синтезированных производных пиридоксина, содержащих оксазолидиновые фрагменты, для дальнейших углубленных исследований было выбрано соединение-лидер **(10)**.

Оценка антибактериальной активности соединения-лидера (10) в отношении бактериальных биопленок. Многие бактерии способны образовывать прочные биопленки, в составе которых они становятся чрезвычайно устойчивыми к антибактериальным препаратам и воздействию иммунной системы человека, и для их подавления требуются концентрации противомикробных средств в 500–1000 раз больше по сравнению с МИК на планктонных культурах [46].

В связи с этим была исследована активность соединения (10) в отношении биопленок на эталонных штаммах *S. aureus* ATCC 29213 и *E. faecium* 19434 в сравнении с линезолидом. Жизнеспособность бактерий в данном случае оценивали с помощью подсчета КОЕ.

Активность соединения (10) в отношении биопленок, сформированных *S. aureus*, была сопоставима с линезолидом. В случае действия на *E. faecium* эффективность соединения (10) была выше, чем у препарата сравнения, поскольку количество КОЕ для соединения (10) в концентрациях 16 и 64 мкг/мл было ниже почти на порядок (рис. 5).

Однако, и соединение (10), и линезолид оказались малоэффективными в отношении клеток в составе

биопленок, вероятно, из-за диффузного барьера матрикса биопленки для данных соединений.

Исследование мутагенного потенциала соединения-лидера (10) в тесте Эймса с метаболической активацией (спот-тест). Далее было проведено изучение мутагенных свойств соединения (10) в тесте Эймса. Установлено, что соединение (10) не вызывает увеличения числа колоний ревертантов более чем в 2 раза и не обладает мутагенным потенциалом в отличие от линезолида, в присутствии которого количество КОЕ *S. typhimurium* TA 100 увеличивалось более чем в 17 раз в сравнении с отрицательным контролем (табл. 4).

Острая токсичность. На заключительном этапе исследований для соединения (10) было прове-

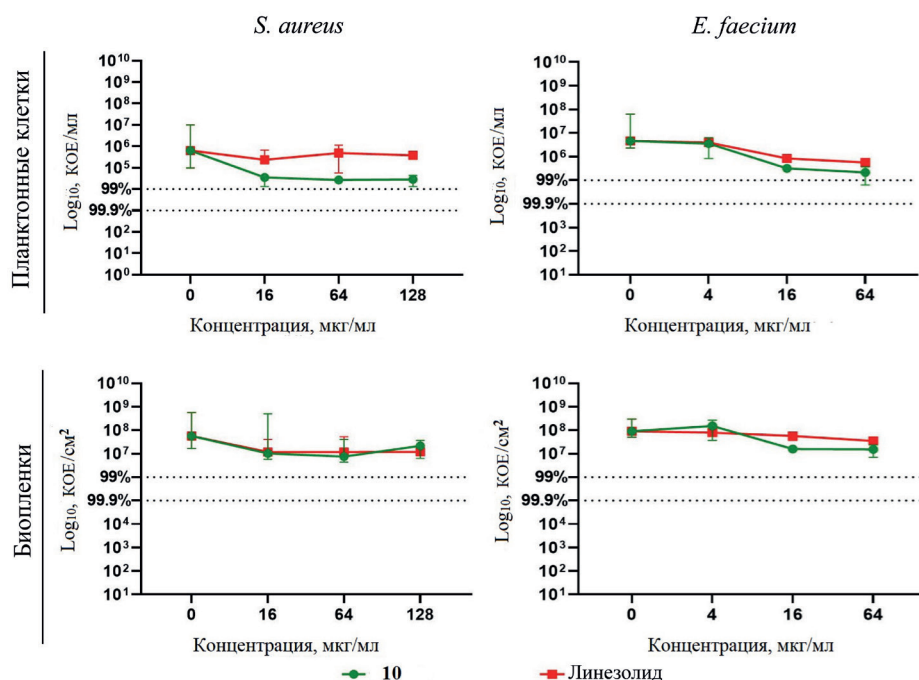


Рис. 5. Оценка жизнеспособности грамположительных бактерий в открепившемся виде и в составе зрелых биопленок в присутствии линезолида и соединения (10).

Таблица 4. Мутагенность соединения (10) в тесте Эймса

Соединение	Отношение числа колоний-ревертантов <i>S. typhimurium</i> TA 100 в эксперименте по сравнению с отрицательным контролем
10	1.6 ± 0.4
Линезолид	17.7 ± 0.8
Отрицательный контроль	1.0
Положительный контроль (2-аминоантрацен)	12.5 ± 2.2

дено исследование острой токсичности при внутрижелудочном введении мышам.

В первые сутки после введения соединения (**10**) в дозе 2000 мг/кг ухудшения самочувствия и других изменений в поведении не наблюдалось. У мышей сохранялся аппетит, видимые слизистые оболочки были бледно-розового цвета. В период 14-дневного постнаблюдения животные сохраняли активность и набирали вес, гибели животных зафиксировано не было (табл. 5). По

результатам макроскопического анализа повреждений и отличий между опытной и контрольной группой не выявлено. Полученные результаты указывают на то, что значение ЛД₅₀ для соединения (**10**) превышает 2000 мг/кг (табл. 5) и соединение может быть отнесено к 3 классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76 [47], а согласно гармонизированной системе классификации опасности и маркировки химической продукции – к 5 категории токсичности [48].

Таблица 5. Значение ЛД₅₀ (мг/кг) соединения (**10**) при внутрижелудочном введении мышам

Соединение	Доза, мг/кг	Пол	Число животных погибших/в группе	ЛД ₅₀ , мг/кг
(10)	2000	♂	0/6	>2000
		♀	0/6	

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Структуры полученных соединений подтверждены методами масс-спектрометрии, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker AVANCE-400. Химический сдвиг определялся относительно сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей (¹H и ¹³C). Температуры плавления определялись с помощью прибора Stanford Research Systems MPA-100 OptiMelt. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений проводили методом ТСХ на пластинках Sorbfil Plates. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (60–200 mesh) от Acros или в обращенно-фазовом варианте на приборе puriFlash450 с использованием колонки Interchim PF-15C18HP-F0040. Для определения угла вращения плоскости поляризации оптически активных веществ использовали поляриметр “ADP 440” (B+S).

HRMS-эксперимент был проведен с использованием масс-спектрометра сверхвысокого разрешения TripleTOF 5600, AB Sciex (Германия) из раствора в метаноле методом ионизации – турбоионный спрей (TIS) – при энергии столкновения с молекулами азота 10 эВ.

5-((4-(2-Фтор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)-метил)-2,2,8-триметил-4H-[1,3]диоксина[4,5-с]-пиридин (3). К смеси 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперазина (21.57 г, 95.8 ммоль) и DIPEA (13.50 г, 104.5 ммоль) в 150 мл ацетонитрила добавляли при перемешивании соединение (**2**) (23.00 г,

87.1 ммоль). Реакцию проводили при кипячении с обратным холодильником и постоянным перемешивании в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Очистку полученного соединения проводили методом колоночной хроматографии (элюент–этилацетат). Выход 89% (32.20 г); оранжевое кристаллическое вещество; т. пл. 157–159°C. Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 1.54 (с, 6H, (CH₃)₂C), 2.39 (с, 3H, CH₃), 2.55–2.57 (м, 4H, 2CH₂N), 3.24–3.26 (м, 4H, 2CH₂N), 3.42 (с, 2H, CH₂), 4.98 (с, 2H, CH₂), 6.86 (т, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Гц, ⁴J_{HF} = 8.8 Гц, CH_{Ar}), 7.86 (дд, 1H, ³J_{HF} = 13.1 Гц, ⁴J_{HH} = 2.6 Гц, CH_{Ar}), 7.88 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.94 (дд, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Гц, ⁴J_{HH} = 2.6 Гц, CH_{Ar}). Спектр ¹³C {¹H} ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 18.58 (с, CH₃), 24.86 (с, (CH₃)₂C), 49.82 (д, J = 5.0 Гц, CH₂), 52.77 (с, CH₂), 57.67 (с, CH₂), 58.93 (с, CH₂), 99.72 (с, (CH₃)₂C), 112.69 (д, J_{CF} = 26.4 Гц, C_{Ar}), 117.21 (д, J_{CF} = 3.4 Гц, C_{Ar}), 121.04 (д, J_{CF} = 1.9 Гц, C_{Ar}), 126.36 (с, C_{Ar}), 126.49 (с, C_{Ar}), 140.69 (с, C_{Ar}), 140.79 (с, C_{Ar}), 145.59 (д, J_{CF} = 7.5 Гц, C_{Ar}), 146.27 (с, C_{Ar}), 147.80 (с, C_{Ar}), 153.16 (д, J_{CF} = 249.4 Гц, C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 417.1936 [M + H]⁺; вычислено для [C₂₁H₂₆FN₄O₄]⁺ 417.1933.

3-Фтор-4-(4-((2,2,8-триметил-4H-[1,3]диоксина[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)анилин (4). К соединению (**3**) (32.13 г, 77.2 ммоль) в 200 мл метанола добавляли 1.60 г катализатора (10% Pd/C). Реакцию проводили при 50°C и постоянном перемешивании в атмос-

фере водорода ($p = 0.23\text{--}0.25$ мПа) в течение 6 ч. Раствор отфильтровывали от катализатора, фильтрат высушивали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – этилацетат). Выход 76% (22.63 г); светло-коричневое кристаллическое вещество; т. пл. $163\text{--}166^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.54 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.39 (с, 3H, CH_3), 2.52–2.55 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 2.90–2.93 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.40 (с, 2H, CH_2), 4.98 (с, 2H, CH_2), 6.34–6.40 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 6.72–6.77 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.88 (с, 1H, CH_{Ar}). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 18.47 (с, CH_3), 24.85 (с, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 51.52 (с, CH_2), 53.30 (с, CH_2), 57.79 (с, CH_2), 59.05 (с, CH_2), 99.66 (с, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 103.99 (д, $J_{\text{CF}} = 23.9$ Гц, C_{Ar}), 110.70 (д, $J_{\text{CF}} = 2.3$ Гц, C_{Ar}), 120.60 (д, $J_{\text{CF}} = 4.2$ Гц, C_{Ar}), 126.73 (с, C_{Ar}), 127.00 (с, C_{Ar}), 131.94 (д, $J_{\text{CF}} = 9.8$ Гц, C_{Ar}), 140.54 (с, C_{Ar}), 142.85 (д, $J_{\text{CF}} = 10.3$ Гц, C_{Ar}), 146.23 (с, C_{Ar}), 147.39 (с, C_{Ar}), 156.91 (д, $J_{\text{CF}} = 245.6$ Гц, C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 387.2191 $[M + \text{H}]^+$; вычислено для $[\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_2]^+$ 387.2191.

(R)-2-(3-((3-Фтор-4-(4-((2,2,8-триметил-4H-[1,3]-диоксино[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)-2-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-дион (5). К раствору соединения (4) (22.60 г, 58.5 ммоль) в 200 мл изопропанола, добавляли *S*-(*N*)-глицидилфталимид (17.82 г, 87.7 ммоль) тремя равными порциями через каждые 8 ч. Реакцию проводили при кипячении в течение 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – смесь дихлорметан : изопропанол = 10:1). Выход 28% (9.50 г); оранжевое кристаллическое вещество; т. пл. $72\text{--}75^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.56 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.43 (с, 3H, CH_3), 2.59 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 2.96 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.11 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц, HCH), 3.21 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц, HCH), 3.41 (уш. с, 2H, CH_2), 3.89–3.91 (м, 2H, CH_2), 4.11–4.16 (м, 1H, CH), 5.02 (с, 2H, CH_2), 6.36–6.43 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 6.80 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, $^4J_{\text{HF}} = 8.9$ Гц, CH_{Ar}), 7.73–7.75 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 7.85–7.87 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 7.92 (с, 1H, CH_{Ar}). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 18.55 (с, CH_3), 24.85 (с, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 42.20 (с, CH_2), 47.88 (с, CH_2), 51.54 (с, CH_2), 53.25 (с, CH_2), 57.82 (с, CH_2), 59.06 (с, CH_2), 68.84 (с, CH), 99.64 (с, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 102.15 (д, $J_{\text{CF}} = 24.4$ Гц, C_{Ar}), 108.85 (д, $J_{\text{CF}} = 2.56$ Гц, C_{Ar}), 120.48 (д, $J_{\text{CF}} = 4.2$ Гц, C_{Ar}), 123.51–123.68 (м, C_{Ar}), 126.72 (с, C_{Ar}), 130.52

(с, C_{Ar}), 130.66 (с, C_{Ar}), 131.37 (с, C_{Ar}), 131.91 (с, C_{Ar}), 134.22 (д, $J = 11.3$ Гц, C_{Ar}), 134.43 (с, C_{Ar}), 140.49 (с, C_{Ar}), 144.73 (д, $J_{\text{CF}} = 10.0$ Гц, C_{Ar}), 146.19 (с, C_{Ar}), 147.38 (с, C_{Ar}), 157.01 (д, $J_{\text{CF}} = 244.9$ Гц, C_{Ar}), 169.12 (с, $\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 590.2779 $[M + \text{H}]^+$; вычислено для $[\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_5]^+$ 590.2774.

(S)-2-((3-(3-Фтор-4-(4-((2,2,8-триметил-4H-[1,3]-диоксино[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)-метил)изоиндолин-1,3-дион (6). К соединению (5) (9.54 г, 16.2 ммоль) добавляли *N,N'*-карбонилдиимидазол (3.67 г, 22.7 ммоль) и 100 мл толуола. Реакцию проводили при кипячении в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – смесь МТБЭ:ацетон = 1 : 1). Выход 74% (7.35 г); светло-желтое кристаллическое вещество; т. пл. $165\text{--}167^\circ\text{C}$ (с разл.). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -44.1$ (с 0.89, CH_2Cl_2). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.55 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.41 (с, 3H, CH_3), 2.57 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.02 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.44 (с, 2H, CH_2), 3.85 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, HCH), 3.96 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, HCH), 4.07 (т, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, HCH), 4.13 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц, HCH), 4.93–4.98 (м, 1H, CH), 5.00 (с, 2H, CH_2), 6.88 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^4J_{\text{HF}} = 9.1$ Гц, CH_{Ar}), 7.08 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц, CH_{Ar}), 7.38 (дд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 14.2$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц, CH_{Ar}), 7.74–7.77 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 7.86–7.88 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 7.90 (с, 1H, CH_{Ar}). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 18.40 (с, CH_3), 24.86 (с, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 40.87 (с, CH_2), 48.60 (с, CH_2), 50.72 (с, CH_2), 53.04 (с, CH_2), 57.68 (с, CH_2), 59.01 (с, CH_2), 69.68 (с, CH_2), 99.66 (с, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 107.65 (д, $J_{\text{CF}} = 26.5$ Гц, C_{Ar}), 114.11 (д, $J_{\text{CF}} = 2.6$ Гц, C_{Ar}), 119.13 (д, $J_{\text{CF}} = 4.0$ Гц, C_{Ar}), 123.84 (с, C_{Ar}), 126.86 (с, C_{Ar}), 131.78 (с, C_{Ar}), 132.90 (д, $J_{\text{CF}} = 10.6$ Гц, C_{Ar}), 134.60 (с, C_{Ar}), 136.67 (д, $J_{\text{CF}} = 8.9$ Гц, C_{Ar}), 140.54 (с, C_{Ar}), 146.32 (с, C_{Ar}), 147.35 (с, C_{Ar}), 153.92 (с, $\text{C}=\text{O}$), 155.54 (д, $J_{\text{CF}} = 246.3$ Гц, C_{Ar}), 168.10 (с, $\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 616.2571 $[M + \text{H}]^+$; вычислено для $[\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_6]^+$ 616.2566.

(S)-5-(Аминометил)-3-(3-фтор-4-(4-((2,2,8-триметил-4H-[1,3]-диоксино[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)оксазолидин-2-он (7). К соединению (6) (7.30 г, 11.9 ммоль) в 80 мл метанола добавляли гидразин гидрат (3.56 г, 71.1 ммоль). Реакцию проводили при 50°C и

перемешивании в течение 6 ч. Растворитель удаляли в вакууме. К остатку приливали 80 мл дихлорметана и перемешивали при 40°C в течение 10 мин. Осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (градиентное элюирование: дихлорметан : изопропанол : 7.0 Н раствор аммиака в метаноле = 80 : 20 : 1 → дихлорметан : метанол: 7.0 Н раствор аммиака в метаноле = 80 : 20 : 1). Выход 80% (4.58 г); желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{25} -32.5$ (с 1.0, CH₃OH). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 1.54 (с, 6H, (CH₃)₂C), 2.39 (с, 3H, CH₃), 2.46 (уш. с, 2H, NH₂), 2.54 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 2.99 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 2.99–3.04 (м, 1H, CH₂), 3.14 (дд, 1H, ²J_{HH} = 13.7 Гц, ³J_{HH} = 3.7 Гц, HCH), 3.41 (с, 2H, CH₂), 3.78 (дд, 1H, ²J_{HH} = 8.8 Гц, ³J_{HH} = 6.8 Гц, HCH), 4.00 (т, 1H, ²J_{HH} = 8.8 Гц, ³J_{HH} = 8.8 Гц, HCH), 4.68–4.75 (м, 1H, CH), 4.98 (с, 2H, CH₂), 6.87 (т, 1H, ³J_{HH} = 9.1 Гц, ⁴J_{HF} = 9.1 Гц, CH_{Ar}), 7.08 (дд, 1H, ³J_{HH} = 9.1 Гц, ⁴J_{HH} = 2.4 Гц, CH_{Ar}), 7.39 (дд, 1H, ³J_{HF} = 14.3 Гц, ⁴J_{HH} = 2.4 Гц, CH_{Ar}), 7.88 (с, 1H, CH_{Ar}). Спектр ¹³C{¹H} ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 18.54 (с, CH₃), 24.85 (с, (CH₃)₂C), 44.82 (с, CH₂), 47.88 (с, CH₂), 50.81 (д, J = 2.9 Гц, CH₂), 53.06 (с, CH₂), 57.75 (с, CH₂), 58.99 (с, CH₂), 73.43 (с, CH), 99.67 (с, (CH₃)₂C), 107.48 (д, J_{CF} = 26.3 Гц, C_{Ar}), 113.96 (д, J_{CF} = 3.3 Гц, C_{Ar}), 119.13 (д, J_{CF} = 4.2 Гц, C_{Ar}), 126.67 (с, C_{Ar}), 126.86 (с, C_{Ar}), 133.17 (д, J_{CF} = 10.5 Гц, C_{Ar}), 136.52 (д, J_{CF} = 9.0 Гц, C_{Ar}), 140.50 (с, C_{Ar}), 146.22 (с, C_{Ar}), 147.48 (с, C_{Ar}), 154.71 (с, C=O), 155.54 (д, J_{CF} = 246.3 Гц, C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 486.2516 [M + H]⁺; вычислено для [C₂₅H₃₃FN₅O₄]⁺ 486.2512.

(S)-N-((3-(3-Фтор-4-(4-((2,2,8-Триметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид (8). К раствору соединения (7) (4.55 г, 9.4 ммоль) в 50 мл дихлорметана последовательно добавляли триэтиламин (1.42 г, 14.1 ммоль) и ацетилхлорид (0.88 г, 11.2 ммоль) при 0°C и постоянном перемешивании. Реакцию проводили при перемешивании и комнатной температуре в течение 0.5 ч. Реакционную смесь промывали 100 мл 5%-го водного раствора гидрокарбоната натрия, органический слой отделяли и высушивали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – смесь дихлорметан:этанол = 4 : 1). Выход 90% (4.44 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 84–87°C. $[\alpha]_D^{25}$

–18.2 (с 0.24, CH₃OH). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 1.55 (с, 6H, (CH₃)₂C), 2.01 (с, 3H, CH_{3Ac}), 2.42 (с, 3H, CH₃), 2.58 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 3.02 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 3.44 (с, 2H, CH₂), 3.59 (м, 3H, CH₂+HCH), 4.00 (т, 1H, ²J_{HH} = 9.0 Гц, ³J_{HH} = 9.0 Гц, HCH), 4.72–4.78 (м, 1H, CH), 5.00 (с, 2H, CH₂), 6.31 (т, 1H, ³J_{HH} = 6.1 Гц, NH), 6.88 (т, 1H, ³J_{HH} = 9.1 Гц, ⁴J_{HF} = 9.1 Гц, CH_{Ar}), 7.04 (дд, 1H, ³J_{HH} = 9.1 Гц, ⁴J_{HH} = 2.5 Гц, CH_{Ar}), 7.40 (дд, 1H, ³J_{HF} = 14.3 Гц, ⁴J_{HH} = 2.5 Гц, CH_{Ar}), 7.91 (с, 1H, CH_{Ar}). Спектр ¹³C{¹H} ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 18.29 (с, CH₃), 23.25 (с, CH₃), 24.87 (с, (CH₃)₂C), 42.09 (с, CH₂), 47.78 (с, CH₂), 50.69 (с, CH₂), 53.06 (с, CH₂), 57.64 (с, CH₂), 59.02 (с, CH₂), 72.00 (с, CH), 99.87 (с, (CH₃)₂C), 107.58 (д, J_{CF} = 26.4 Гц, C_{Ar}), 113.98 (д, J_{CF} = 3.2 Гц, C_{Ar}), 119.18 (д, J_{CF} = 4.2 Гц, C_{Ar}), 126.97 (с, C_{Ar}), 127.26 (с, C_{Ar}), 132.88 (д, J_{CF} = 10.5 Гц, C_{Ar}), 136.69 (д, J_{CF} = 9.3 Гц, C_{Ar}), 139.93 (с, C_{Ar}), 146.41 (с, C_{Ar}), 147.30 (с, C_{Ar}), 154.44 (с, C=O), 155.56 (д, J_{CF} = 246.5 Гц, C_{Ar}), 171.22 (с, C=O). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 528.2622 [M + H]⁺; вычислено для [C₂₇H₃₅FN₅O₅]⁺ 528.2617.

(S)-N-((3-(3-Фтор-4-(4-((5-гидрокси-4-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид (9). К соединению (8) (4.35 г, 8.2 ммоль) добавляли 50 мл водного раствора концентрированной соляной кислоты и перемешивали при 20°C в течение 24 ч. Раствор нейтрализовывали водным раствором гидрокарбоната натрия до pH = 6. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в метаноле и отфильтровывали от неорганических солей. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – этанол). Выход 91% (3.94 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 123–125°C. $[\alpha]_D^{25} -18.2$ (с 1.0, CH₃OH). Спектр ¹H ЯМР (CD₃OD) δ, м.д.: 1.96 (с, 3H, CH_{3Ac}), 2.44 (с, 3H, CH₃), 2.65 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 3.01 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 3.54 (д, 2H, ³J_{HH} = 4.9 Гц, CH₂), 3.62 (с, 2H, CH₂), 3.76 (дд, 1H, ²J_{HH} = 9.0 Гц, ³J_{HH} = 6.5 Гц, HCH), 4.08 (т, 1H, ²J_{HH} = 9.0 Гц, ³J_{HH} = 9.0 Гц, HCH), 4.73–4.79 (м, 1H, CH), 4.88 (с, 2H, CH₂), 6.96–7.02 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.10–7.12 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.46 (дд, 1H, ³J_{HF} = 14.5 Гц, ⁴J_{HH} = 2.2 Гц, CH_{Ar}), 7.83 (с, 1H, CH_{Ar}). Спектр ¹³C{¹H} ЯМР (CD₃OD) δ, м.д.: 18.96 (с, CH₃), 22.43 (с, CH₃), 43.14 (с, CH₂), 49.10 (с, CH₂), 51.77 (д, J = 2.9 Гц, CH₂), 53.69 (с, CH₂), 57.73 (с, CH₂), 58.82 (с, CH₂), 73.43 (с, CH), 108.38 (д, J_{CF} = 26.5 Гц, C_{Ar}), 115.41

(д, J_{CF} = 2.8 Гц, C_{Ar}), 120.40 (д, J_{CF} = 4.0 Гц, C_{Ar}), 132.07 (с, C_{Ar}), 134.91 (д, J_{CF} = 10.5 Гц, C_{Ar}), 136.54 (с, C_{Ar}), 137.36 (д, J_{CF} = 9.3 Гц, C_{Ar}), 140.90 (с, C_{Ar}), 148.56 (с, C_{Ar}), 152.14 (с, C_{Ar}), 156.54 (с, C=O), 156.69 (д, J_{CF} = 244.9 Гц, C_{Ar}), 174.01 (с, C=O). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 488.2309 $[M + H]^+$; вычислено для $[C_{24}H_{31}FN_5O_5]^+$ 488.2304.

(S)-N-((3-(3-Фтор-4-((5-гидрокси-4-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид гидрохлорид (10). К соединению (9) (2.82 г, 5.79 ммоль) добавляли 58 мл водного раствора 0.1 Н соляной кислоты (0.21 г, 5.79 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 1 ч до полного растворения осадка. Растворитель удаляли в вакууме. Выход 96% (2.91 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 66–68°C. $[\alpha]_D^{25}$ –15.2 (с 1.0, CH_3OH). Спектр 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ , м.д.: 1.82 (с, 3H, CH_3Ac), 2.46 (с, 3H, CH_3), 3.27 (уш. с, 8H, 4 CH_2N), 3.39 (т, 2H, $^3J_{HH}$ = 5.5 Гц, CH_2), 3.73 (дд, 1H, $^2J_{HH}$ = 9.0 Гц, $^3J_{HH}$ = 6.4 Гц, H_{CH}), 4.07 (т, 1H, $^2J_{HH}$ = 9.0 Гц, $^3J_{HH}$ = 9.0 Гц, H_{CH}), 4.40 (уш. с, 2H, CH_2), 4.67–4.73 (м, 1H, CH), 4.85 (с, 2H, CH_2), 7.09 (т, 1H, $^3J_{HH}$ = 9.3 Гц, $^4J_{HF}$ = 9.3 Гц, CH_{Ar}), 7.19 (дд, 1H, $^3J_{HH}$ = 9.3 Гц, $^4J_{HH}$ = 2.3 Гц, CH_{Ar}), 7.50 (дд, 1H, $^3J_{HF}$ = 14.8 Гц, $^4J_{HH}$ = 2.3 Гц, CH_{Ar}), 8.29 (с, 1H, CH_{Ar}), 8.38 (т, 1H, $^3J_{HH}$ = 5.8 Гц, NH). Спектр $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР ($DMSO-d_6$) δ , м.д.: 18.56 (с, CH_3), 22.51 (с, CH_3), 41.40 (с, CH_2), 47.35 (с, CH_2), 47.56 (с, CH_2), 51.15 (с, CH_2), 53.89 (с, CH_2), 55.53 (с, CH_2), 71.56 (с, CH), 106.64 (д, J_{CF} = 26.0 Гц, C_{Ar}), 114.09 (д, J_{CF} = 2.0 Гц, C_{Ar}), 119.20 (с, C_{Ar}), 119.80 (д, J_{CF} = 2.8 Гц, C_{Ar}), 134.06 (д, J_{CF} = 10.4 Гц, C_{Ar}), 134.22 (д, J_{CF} = 9.1 Гц, C_{Ar}), 137.59 (с, C_{Ar}), 140.52 (с, C_{Ar}), 147.16 (с, C_{Ar}), 150.32 (с, C_{Ar}), 154.10 (с, C=O), 154.54 (д, J_{CF} = 243.8 Гц, C_{Ar}), 170.08 (с, C=O). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 488.2310 $[M + H]^+$; вычислено для $[C_{24}H_{31}FN_5O_5]^+$ 488.2304.

6-((4-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ол (12). К смеси соединения (11) (12.00 г, 37.1 ммоль) и 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперазина (16.72 г, 74.2 ммоль) приливали 60 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 ч. Раствор оставляли при температуре 8°C на 1 ч, выпавший осадок отфильтровывали и промывали охлажденным до 8°C раствором ацетонитрил : диэтиловый эфир = 1 : 6. Осадок два раза

промывали порциями воды по 50 мл и высушивали. Выход 52% (8.55 г); светло-желтое кристаллическое вещество; т. пл. 221–225°C. Спектр 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ , м.д.: 1.41 (с, 6H, $(CH_3)_2C$), 2.32 (с, 3H, CH_3), 2.46 (уш. с, 4H, 2 CH_2N), 3.23 (уш. с, 4H, 2 CH_2N), 3.50 (с, 2H, CH_2), 4.81 (с, 2H, CH_2), 4.91 (с, 2H, CH_2), 7.12 (т, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.8 Гц, $^4J_{HF}$ = 8.8 Гц, CH_{Ar}), 7.97–8.00 (м, 2H, 2 CH_{Ar}), 8.72 (с, 1H, NH). Спектр $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР ($DMSO-d_6$) δ , м.д.: 19.26 (с, CH_3), 23.66 (с, $C(CH_3)_2$), 49.29 (д, J_{CF} = 5.1 Гц, CH_2), 52.22 (с, CH_2), 58.90 (с, CH_2), 59.91 (с, CH_2), 62.46 (с, CH_2), 101.68 (с, $C(CH_3)_2$), 112.21 (д, J_{CF} = 26.4 Гц, C_{Ar}), 117.93 (д, J_{CF} = 4.0 Гц, C_{Ar}), 121.26 (д, J_{CF} = 2.2 Гц, C_{Ar}), 132.18 (с, C_{Ar}), 134.77 (с, C_{Ar}), 139.28 (д, J_{CF} = 9.0 Гц, C_{Ar}), 142.46 (с, C_{Ar}), 144.14 (с, C_{Ar}), 145.41 (д, J_{CF} = 7.2 Гц, C_{Ar}), 146.75 (с, C_{Ar}), 152.01 (д, J_{CF} = 247.5 Гц, C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 447.2044 $[M + H]^+$; вычислено для $[C_{22}H_{28}FN_4O_5]^+$ 447.2039.

6-((4-(2-Фтор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)-метил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил ацетат (13). К смеси соединения (12) (8.52 г, 19.1 ммоль) и триэтиламина (2.89 г, 28.6 ммоль) в 40 мл дихлорметана при 0°C и постоянном перемешивании прикапывали раствор ацетилхлорида (1.80 г, 22.9 ммоль) в 10 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 ч, после чего промывали 50 мл 5%-го водного раствора гидрокарбоната натрия, органический слой отделяли и высушивали. Выход количественный (9.32 г); оранжевое кристаллическое вещество; т. пл. 74–78°C. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 1.50 (с, 6H, $(CH_3)_2C$), 2.34 (с, 3H, CH_3), 2.36 (с, 3H, CH_3), 2.60–2.62 (м, 4H, 2 CH_2N), 3.25–3.28 (м, 4H, 2 CH_2N), 3.65 (с, 2H, CH_2), 4.72 (с, 2H, CH_2), 5.02 (с, 2H, CH_2), 6.87 (т, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.8 Гц, $^4J_{HF}$ = 8.8 Гц, CH_{Ar}), 7.89 (дд, 1H, $^3J_{HF}$ = 13.1 Гц, $^4J_{HH}$ = 2.5 Гц, CH_{Ar}), 7.97 (дд, 1H, $^3J_{HH}$ = 8.8 Гц, $^4J_{HH}$ = 2.5 Гц, CH_{Ar}). Спектр $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 19.06 (с, CH_3), 20.56 (с, CH_3), 23.81 (с, $C(CH_3)_2$), 49.76 (д, J_{CF} = 4.9 Гц, CH_2), 52.68 (с, CH_2), 59.12 (с, CH_2), 60.87 (с, CH_2), 63.39 (с, CH_2), 102.63 (с, $C(CH_3)_2$), 112.69 (д, J_{CF} = 26.4 Гц, C_{Ar}), 117.13 (д, J_{CF} = 3.8 Гц, C_{Ar}), 121.11 (д, J_{CF} = 2.1 Гц, C_{Ar}), 133.08 (с, C_{Ar}), 140.57 (с, C_{Ar}), 142.15 (с, C_{Ar}), 145.75 (д, J_{CF} = 7.7 Гц, C_{Ar}), 148.02 (с, C_{Ar}), 150.96 (с, C_{Ar}), 153.08 (д, J_{CF} = 249.7 Гц, C_{Ar}), 168.44 (с, C=O). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 489.2149 $[M + H]^+$; вычислено для $[C_{24}H_{30}FN_4O_6]^+$ 489.2144.

6-((4-(4-Амино-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил ацетат (14).

Синтезировали аналогично соединению (4) в течение 1.5 ч. Использовали соединение (13) (9.31 г, 19.1 ммоль) и 10% Pd/C (0.47 г). Раствор отфильтровывали от катализатора, фильтрат высушивали в вакууме. Остаток перемешивали в ацетоне при 50°C в течение 10 мин и охлаждали до температуры 8°C. Осадок отфильтровывали и промывали охлажденным до 8°C ацетоном. Выход 75% (6.51 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 201–205°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.49 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.33 (с, 3H, CH_3), 2.34 (с, 3H, CH_3), 2.59 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 2.93 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.64 (с, 2H, CH_2), 4.71 (с, 2H, CH_2), 5.02 (с, 2H, CH_2), 6.36–6.42 (м, 2H, CH_{Ar}), 6.76 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, $^4J_{\text{HF}} = 8.8$ Гц, CH_{Ar}). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 19.02 (с, CH_3), 20.53 (с, CH_3), 23.82 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 51.51 (с, CH_2), 53.17 (с, CH_2), 59.08 (с, CH_2), 61.06 (с, CH_2), 63.54 (с, CH_2), 102.56 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 104.03 (д, $J_{\text{CF}} = 23.8$ Гц, C_{Ar}), 110.68 (д, $J_{\text{CF}} = 2.5$ Гц, C_{Ar}), 120.37 (д, $J_{\text{CF}} = 4.2$ Гц, C_{Ar}), 132.11 (д, $J_{\text{CF}} = 8.3$ Гц, C_{Ar}), 133.09 (с, C_{Ar}), 140.39 (с, C_{Ar}), 142.01 (с, C_{Ar}), 142.61 (д, $J_{\text{CF}} = 10.1$ Гц, C_{Ar}), 147.77 (с, C_{Ar}), 151.62 (с, C_{Ar}), 156.77 (д, $J_{\text{CF}} = 245.4$ Гц, C_{Ar}), 168.44 (с, $\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 459.2404 $[M + \text{H}]^+$; вычислено для $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_4]^+$ 459.2403.

(R)-6-((4-(4-((3-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)-2-гидроксипропил)амино)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил ацетат (15). Синтезировали аналогично соединению (5). Использовали соединение (14) (3.50 г, 7.6 ммоль) и *S*-(*N*)-глицидилфталимид (2.33 г, 11.4 ммоль). Продукт очищали с помощью двух последовательных колоночных хроматографий: 1-ая хроматография – (элюент – смесь толуол : изопропанол = 5 : 1), 2-ая хроматография – (элюент – этилацетат). Выход 48% (2.41 г); светло-желтое кристаллическое вещество; т. пл. 109–113°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.49 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.33 (с, 3H, CH_3), 2.34 (с, 3H, CH_3), 2.58 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 2.93 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.10 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц, HCH), 3.20 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Гц, HCH), 3.63 (с, 2H, CH_2), 3.87–3.89 (м, 2H, CH_2), 4.21 (уш. с, 1H, CH), 4.71 (с, 2H, CH_2), 5.02 (с, 2H, CH_2), 6.35–6.42 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 6.77–6.83 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.69–7.74

(м, 2H, $2\text{CH}_{\text{Phtal}}$), 7.81–7.86 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{Phtal}}$). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 19.03 (с, CH_3), 20.56 (с, CH_3), 23.82 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 42.18 (с, CH_2), 47.89 (с, CH_2), 51.54 (с, CH_2), 53.16 (с, CH_2), 59.08 (с, CH_2), 61.07 (с, CH_2), 63.57 (с, CH_2), 68.93 (с, CH), 102.11 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 102.46 (д, $J_{\text{CF}} = 22.3$ Гц, C_{Ar}), 108.84 (д, $J_{\text{CF}} = 2.2$ Гц, C_{Ar}), 120.41 (д, $J_{\text{CF}} = 4.4$ Гц, C_{Ar}), 123.60–123.69 (м, C_{Ar}), 131.56 (д, $J_{\text{CF}} = 9.8$ Гц, C_{Ar}), 131.91 (с, C_{Ar}), 133.07 (с, C_{Ar}), 134.27–134.44 (м, C_{Ar}), 140.37 (с, C_{Ar}), 141.99 (с, C_{Ar}), 144.56 (д, $J_{\text{CF}} = 10.1$ Гц, C_{Ar}), 147.75 (с, C_{Ar}), 151.69 (с, C_{Ar}), 156.97 (д, $J_{\text{CF}} = 245.1$ Гц, C_{Ar}), 168.47 (с, $\text{C}=\text{O}$), 169.13 (с, $\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 662.2990 $[M + \text{H}]^+$; вычислено для $[\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{FN}_5\text{O}_7]^+$ 662.2985.

(S)-6-((4-(4-(5-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил ацетат (16).

Синтезировали аналогично соединению (6). Использовали соединение (15) (2.08 г, 3.1 ммоль) и *N,N'*-карбонилдиимидазол (0.71 г, 4.4 ммоль). Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – этилацетат). Выход 46% (1.00 г); светло-желтое кристаллическое вещество; т. пл. 119–123°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -40.5$ (с 0.21, CH_2Cl_2). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.49 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.34 (с, 3H, CH_3), 2.35 (с, 3H, CH_3), 2.61 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.02 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.65 (уш. с, 2H, CH_2), 3.85 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, HCH), 3.96 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Гц, HCH), 4.07 (т, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, HCH), 4.13 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц, HCH), 4.72 (с, 2H, CH_2), 4.93–5.00 (м, 1H, CH), 5.03 (с, 2H, CH_2), 6.89 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^4J_{\text{HF}} = 9.1$ Гц, CH_{Ar}), 7.07–7.09 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.35–7.39 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.75–7.77 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{Phtal}}$), 7.87–7.89 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{Phtal}}$). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 19.03 (с, CH_3), 20.56 (с, CH_3), 23.82 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 40.89 (с, CH_2), 48.63 (с, CH_2), 50.80 (д, $J_{\text{CF}} = 2.8$ Гц, CH_2), 52.96 (с, CH_2), 59.10 (с, CH_2), 61.00 (с, CH_2), 63.50 (с, CH_2), 69.68 (с, CH), 102.59 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 107.67 (д, $J_{\text{CF}} = 26.3$ Гц, C_{Ar}), 114.15 (д, $J_{\text{CF}} = 3.4$ Гц, C_{Ar}), 119.11 (д, $J_{\text{CF}} = 4.3$ Гц, C_{Ar}), 123.83 (с, C_{Ar}), 131.81 (с, C_{Ar}), 132.73 (д, $J_{\text{CF}} = 10.3$ Гц, C_{Ar}), 133.08 (с, C_{Ar}), 134.57 (с, C_{Ar}), 136.93 (д, $J_{\text{CF}} = 9.0$ Гц, C_{Ar}), 140.44 (с, C_{Ar}), 142.05 (с, C_{Ar}), 147.84 (с, C_{Ar}), 151.46 (с, C_{Ar}), 153.94 (с, $\text{C}=\text{O}$), 155.54 (д, $J_{\text{CF}} = 246.6$ Гц, C_{Ar}), 168.11 (с, $\text{C}=\text{O}$), 168.46 (с, $\text{C}=\text{O}$).

Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 688.2783 $[M + H]^+$; вычислено для $[C_{36}H_{39}FN_5O_8]^+$ 688.2778.

(S)-5-(Аминометил)-3-(3-фтор-4-(4-((9-гидрокси-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)оксазолидин-2-он (17). Реакцию проводили в течение 3 ч и разрабатывали аналогично соединению (7). Использовали соединение (16) (0.95 г, 1.4 ммоль) и гидразин гидрат (0.42 г, 8.3 ммоль). Выход 72% (0.51 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 178–182°C. $[\alpha]_D^{25}$ –40.7 (с 0.36, CH_3OH). Спектр 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ , м.д.: 1.41 (с, 6H, $(CH_3)_2C$), 2.32 (с, 3H, CH_3), 2.46 (уш. с, 4H, $2CH_2N$), 2.78 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 13.7$ Гц, $^3J_{HH} = 5.0$ Гц, HCH), 2.84 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 13.7$ Гц, $^3J_{HH} = 5.0$ Гц, HCH), 2.91 (уш. с, 4H, $2CH_2N$), 3.50 (с, 2H, CH_2), 3.81 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 8.9$ Гц, $^3J_{HH} = 6.5$ Гц, HCH), 4.01 (т, 1H, $^2J_{HH} = 8.9$ Гц, $^3J_{HH} = 8.9$ Гц, HCH), 4.56–4.62 (м, 1H, CH), 4.81 (с, 2H, CH_2), 4.91 (с, 2H, CH_2), 7.03 (т, 1H, $^3J_{HH} = 9.4$ Гц, $^4J_{HF} = 9.4$ Гц, CH_{Ar}), 7.17 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 9.4$ Гц, $^4J_{HH} = 2.5$ Гц, CH_{Ar}), 7.48 (дд, 1H, $^3J_{HF} = 15.0$ Гц, $^4J_{HH} = 2.5$ Гц, CH_{Ar}). Спектр $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР ($DMSO-d_6$) δ , м.д.: 19.29 (с, CH_3), 23.69 (с, $C(CH_3)_2$), 44.12 (с, CH_2), 47.06 (с, CH_2), 50.48 (с, CH_2), 52.56 (с, CH_2), 58.93 (с, CH_2), 59.92 (с, CH_2), 62.61 (с, CH_2), 73.78 (с, CH), 101.68 (с, $C(CH_3)_2$), 106.44 (д, $J_{CF} = 26.3$ Гц, C_{Ar}), 113.86 (д, $J_{CF} = 2.9$ Гц, C_{Ar}), 119.39 (д, $J_{CF} = 4.3$ Гц, C_{Ar}), 132.15 (с, C_{Ar}), 133.46 (д, $J_{CF} = 10.7$ Гц, C_{Ar}), 134.79 (с, C_{Ar}), 135.59 (д, $J_{CF} = 8.9$ Гц, C_{Ar}), 142.45 (с, C_{Ar}), 144.36 (с, C_{Ar}), 146.74 (с, C_{Ar}), 154.36 (с, $C=O$), 154.57 (д, $J_{CF} = 243.6$ Гц, C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 516.2622 $[M + H]^+$; вычислено для $[C_{26}H_{35}FN_5O_5]^+$ 516.2617.

(S)-6-((4-(4-(5-(Ацетамидометил)-2-оксо-оксазолидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)ацетат (18). К смеси соединения (17) (0.46 г, 0.89 ммоль) и триэтиламина (0.23 г, 2.2 ммоль) в 15 мл дихлорметана при 0°C и постоянном перемешивании по каплям добавляли ацетилхлорид (0.15 г, 2.0 ммоль). Реакцию проводили в течение 0.5 ч, после чего реакционную смесь промывали 30 мл 5%-го водного раствора гидрокарбоната натрия, органический слой отделяли и высушивали. Выход 97% (0.52 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 112–116°C. $[\alpha]_D^{25}$ –11.9 (с 1.0, CH_3OH). Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 1.49 (с, 6H, $(CH_3)_2C$), 2.00 (с, 3H, CH_3Ac), 2.33 (с, 3H, CH_3), 2.34 (с, 3H, CH_3), 2.63 (уш. с,

4H, $2CH_2N$), 3.04 (уш. с, 4H, $2CH_2N$), 3.55–3.70 (м, 4H, $2CH_2$), 3.72 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 9.0$ Гц, $^3J_{HH} = 6.8$ Гц, HCH), 3.99 (т, 1H, $^2J_{HH} = 9.0$ Гц, $^3J_{HH} = 9.0$ Гц, HCH), 4.71 (с, 2H, CH_2), 4.73–4.78 (м, 1H, CH), 5.02 (с, 2H, CH_2), 6.28 (т, 1H, $^3J_{HH} = 6.2$ Гц, NH), 6.89 (т, 1H, $^3J_{HH} = 9.1$ Гц, $^4J_{HF} = 9.1$ Гц, CH_{Ar}), 7.03 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 9.1$ Гц, $^4J_{HH} = 2.3$ Гц, CH_{Ar}), 7.40 (дд, 1H, $^3J_{HF} = 14.2$ Гц, $^4J_{HH} = 2.3$ Гц, CH_{Ar}). Спектр $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 19.04 (с, CH_3), 20.54 (с, CH_3), 23.20 (с, CH_3), 23.79 (с, $C(CH_3)_2$), 42.05 (с, CH_2), 47.75 (с, CH_2), 50.58 (уш. с, CH_2), 52.90 (с, CH_2), 59.07 (с, CH_2), 60.95 (с, CH_2), 72.00 (с, CH), 102.61 (с, $C(CH_3)_2$), 107.55 (д, $J_{CF} = 26.5$ Гц, C_{Ar}), 113.96 (д, $J_{CF} = 3.4$ Гц, C_{Ar}), 119.14 (д, $J_{CF} = 4.2$ Гц, C_{Ar}), 132.74 (д, $J_{CF} = 9.1$ Гц, C_{Ar}), 133.17 (с, C_{Ar}), 136.70 (д, $J_{CF} = 8.0$ Гц, C_{Ar}), 140.55 (с, C_{Ar}), 142.12 (с, C_{Ar}), 148.04 (с, C_{Ar}), 154.48 (с, $C=O$), 155.45 (д, $J_{CF} = 246.4$ Гц, C_{Ar}), 168.43 (с, $C=O$), 171.25 (с, $C=O$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 600.2834 $[M + H]^+$; вычислено для $[C_{30}H_{39}FN_5O_7]^+$ 600.2829.

(S)-6-((4-(4-(5-(Ацетамидометил)-2-оксо-оксазолидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-4,5-бис(гидроксиметил)-2-метилпиридин-3-ил)ацетат (19). К соединению (18) (0.25 г, 0.42 ммоль) добавляли муравьиную кислоту (0.38 г, 8.26 ммоль) в 5 мл воды. Реакцию проводили при комнатной температуре и постоянном перемешивании в течение 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 10 мл дихлорметана и нейтрализовывали триэтиламином. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – смесь дихлорметан : этанол = 4 : 1). Выход 79% (0.19 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 84–88°C. $[\alpha]_D^{25}$ –22.5 (с 0.30, CH_3OH). Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 2.00 (с, 3H, CH_3), 2.12 (с, 3H, CH_3), 2.49 (с, 3H, CH_3), 2.75 (уш. с, 4H, $2CH_2N$), 3.03 (уш. с, 4H, $2CH_2N$), 3.55–3.74 (м, 3H, $CH_2 + HCH$), 3.85 (с, 2H, CH_2), 3.99 (т, 1H, $^2J_{HH} = 9.0$ Гц, $^3J_{HH} = 9.0$ Гц, HCH), 4.68 (с, 2H, CH_2), 4.72–4.78 (м, 1H, CH), 5.25 (с, 2H, CH_2), 6.41 (т, 1H, $^3J_{HH} = 6.1$ Гц, NH), 6.83 (т, 1H, $^3J_{HH} = 9.1$ Гц, $^4J_{HF} = 9.1$ Гц, CH_{Ar}), 7.00 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 9.1$ Гц, $^4J_{HH} = 2.5$ Гц, CH_{Ar}), 7.40 (дд, 1H, $^3J_{HF} = 14.2$ Гц, $^4J_{HH} = 2.5$ Гц, CH_{Ar}). Спектр $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 19.59 (с, CH_3), 20.94 (с, CH_3), 23.21 (с, CH_3), 42.04 (с, CH_2), 47.69 (с, CH_2), 50.40 (с, CH_2), 52.76 (с, CH_2), 58.41 (с, CH_2), 58.72 (с, CH_2), 63.51 (с, CH_2), 72.02 (с, CH), 107.54 (д, $J_{CF} = 26.4$ Гц, C_{Ar}), 113.92 (д, $J_{CF} = 3.3$ Гц, C_{Ar}), 119.22 (д, $J_{CF} = 3.9$ Гц, C_{Ar}),

127.69 (с, C_{Ar}), 133.08 (д, $J_{CF} = 7.9$ Гц, C_{Ar}), 135.00 (с, C_{Ar}), 136.22 (д, $J_{CF} = 8.7$ Гц, C_{Ar}), 148.08 (с, C_{Ar}), 149.64 (с, C_{Ar}), 154.46 (с, $C=O$), 155.52 (д, $J_{CF} = 245$ Гц, C_{Ar}), 171.30 (с, $C=O$), 174.17 (с, $C=O$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 560.2521 $[M + H]^+$; вычислено для $[C_{27}H_{35}FN_5O_7]^+$ 560.2516.

(S)-N-((3-(3-Фтор-4-(4-((5-гидрокси-3,4-бис(гидроксиметил)-6-метилпиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид (20). К соединению (18) (0.11 г, 0.19 ммоль) добавляли 0.05 мл 35% соляной кислоты (0.05 г, 1.3 ммоль) в 2 мл воды. Реакцию перемешивали 20 ч при 50°C. Далее реакционную смесь нейтрализовывали водным раствором гидрокарбоната натрия до pH = 6. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: смесь вода : метанол = 100:0 → 10:90). Выход 76% (0.07 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 75–80°C. $[\alpha]_D^{25} -17.3$ (с 1.0, CH_3OH). Спектр 1H ЯМР (CD_3OD) δ , м.д.: 1.96 (с, 3H, CH_3Ac), 2.43 (с, 3H, CH_3), 2.68 (уш. с, 4H, $2CH_2N$), 3.01 (уш. с, 4H, $2CH_2N$), 3.54 (д, 2H, $^3J_{HH} = 5.0$ Гц, CH_2), 3.77 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 9.0$ Гц, $^3J_{HH} = 6.4$ Гц, HCH), 3.81 (с, 2H, CH_2), 4.09 (т, 1H, $^2J_{HH} = 9.0$ Гц, $^3J_{HH} = 9.0$ Гц, HCH), 4.69 (с, 2H, CH_2), 4.73–4.79 (м, 1H, CH), 4.98 (с, 2H, CH_2), 7.00 (т, 1H, $^3J_{HH} = 9.2$ Гц, $^4J_{HF} = 9.2$ Гц, CH_{Ar}), 7.13 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 9.2$ Гц, $^4J_{HH} = 2.5$ Гц, CH_{Ar}), 7.47 (дд, 1H, $^3J_{HF} = 14.6$ Гц, $^4J_{HH} = 2.5$ Гц, CH_{Ar}). Спектр $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (CD_3OD) δ , м.д.: 18.48 (с, CH_3), 22.42 (с, CH_3), 43.13 (с, CH_2), 49.10 (с, CH_2), 51.76 (д, $J_{CF} = 3.0$ Гц, CH_2), 53.78 (с, CH_2), 58.39 (с, CH_2), 58.73 (с, CH_2), 63.02 (с, CH_2), 73.44 (с, CH), 108.39 (д, $J_{CF} = 26.6$ Гц, C_{Ar}), 115.41 (д, $J_{CF} = 3.2$ Гц, C_{Ar}), 120.43 (д, $J_{CF} = 4.0$ Гц, C_{Ar}), 134.32 (с, C_{Ar}), 134.36 (с, C_{Ar}), 134.96 (д, $J_{CF} = 10.5$ Гц, C_{Ar}), 137.33 (д, $J_{CF} = 9.2$ Гц, C_{Ar}), 146.33 (с, C_{Ar}), 147.58 (с, C_{Ar}), 152.26 (с, C_{Ar}), 156.57 (с, $C=O$), 156.73 (д, $J_{CF} = 244.9$ Гц, C_{Ar}), 174.04 (с, $C=O$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 518.2415 $[M + H]^+$; вычислено для $[C_{25}H_{33}FN_5O_6]^+$ 518.2410.

8-((4-(2-Фтор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)-метил)-3,3-диметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ол (22). Синтезировали аналогично соединению (12) в течение 16 ч. Использовали соединение (21) (10.00 г, 32.3 ммоль) и 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперазин (14.56 г, 64.6 ммоль). При охлаждении до комнатной температуры из реакционной смеси выпадал осадок.

Выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодным раствором ацетонитрил : диэтиловый эфир = 1 : 6 температуры 8°C. Фильтрат высушивали в вакууме, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент–этилацетат). Выход 68% (9.59 г); желтое кристаллическое вещество; т. пл. 70–74°C. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 1.51 (с, 6H, $(CH_3)_2C$), 2.82 (уш. с, 4H, $2CH_2N$), 3.35 (уш. с, 4H, $2CH_2N$), 3.98 (с, 2H, CH_2), 4.80 (с, 2H, CH_2), 4.94 (с, 2H, CH_2), 6.92 (т, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц, $^4J_{HF} = 8.8$ Гц, CH_{Ar}), 7.79 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.91 (дд, 1H, $^3J_{HF} = 12.8$ Гц, $^4J_{HH} = 2.6$ Гц, CH_{Ar}), 7.99 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц, $^4J_{HH} = 2.6$ Гц, CH_{Ar}). Спектр $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 23.88 (с, $C(CH_3)_2$), 49.40 (д, $J_{CF} = 4.9$ Гц, CH_2), 52.46 (с, CH_2), 59.21 (с, CH_2), 61.80 (с, CH_2), 63.00 (с, CH_2), 102.78 (с, $C(CH_3)_2$), 112.74 (д, $J_{CF} = 26.3$ Гц, C_{Ar}), 117.50 (д, $J_{CF} = 3.6$ Гц, C_{Ar}), 121.05 (д, $J_{CF} = 3.1$ Гц, C_{Ar}), 135.12 (с, C_{Ar}), 137.58 (с, C_{Ar}), 139.39 (с, C_{Ar}), 139.54 (с, C_{Ar}), 141.28 (д, $J_{CF} = 8.9$ Гц, C_{Ar}), 145.10 (д, $J_{CF} = 7.8$ Гц, C_{Ar}), 150.73 (с, C_{Ar}), 153.33 (д, $J_{CF} = 249.7$ Гц, C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 433.1887 $[M + H]^+$; вычислено для $[C_{21}H_{26}FN_4O_5]^+$ 433.1882.

8-((4-(2-Фтор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)-метил)-3,3-диметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил ацетат (23). Синтезировали и разрабатывали аналогично соединению (13). Использовали соединение (22) (9.53 г, 22.0 ммоль), триэтиламин (2.45 г, 24.2 ммоль) и ацетилхлорид (1.73 г, 22.0 ммоль). Выход 93% (9.73 г); желтое кристаллическое вещество; т. пл. 135–139°C. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 1.49 (с, 6H, $(CH_3)_2C$), 2.33 (с, 3H, CH_3Ac), 2.59 (уш. с, 4H, $2CH_2N$), 3.25 (уш. с, 4H, $2CH_2N$), 3.68 (уш. с, 2H, CH_2), 4.75 (с, 2H, CH_2), 4.87 (с, 2H, CH_2), 6.86 (т, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц, $^4J_{HF} = 8.8$ Гц, CH_{Ar}), 7.87 (дд, 1H, $^3J_{HF} = 13.2$ Гц, $^4J_{HH} = 2.6$ Гц, CH_{Ar}), 7.95 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц, $^4J_{HH} = 2.6$ Гц, CH_{Ar}), 8.18 (с, 1H, CH_{Ar}). Спектр $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 20.87 (с, CH_3), 23.73 (с, $C(CH_3)_2$), 49.42 (с, CH_2), 52.89 (с, CH_2), 59.13 (с, CH_2), 61.76 (с, CH_2), 102.99 (с, $C(CH_3)_2$), 112.65 (д, $J_{CF} = 26.3$ Гц, C_{Ar}), 117.21 (д, $J_{CF} = 3.9$ Гц, C_{Ar}), 121.09 (д, $J_{CF} = 2.9$ Гц, C_{Ar}), 135.26 (с, C_{Ar}), 141.19 (с, C_{Ar}), 143.60 (с, C_{Ar}), 144.21 (с, C_{Ar}), 144.68 (с, C_{Ar}), 153.08 (д, $J_{CF} = 249.2$ Гц, C_{Ar}), 168.51 (с, $C=O$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 433.1887 $[M - Ac + 2H]^+$; вычислено для $[C_{21}H_{26}FN_4O_5]^+$ 433.1882.

8-((4-(4-Амино-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)-метил)-3,3-диметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ол (24). Синтезировали аналогично соединению (4) в течение 4 ч. Использовали соединение (23) (9.70 г, 20.4 ммоль) и 0.485 г катализатора (10% Pd/C). Раствор отфильтровывали от катализатора, фильтрат высушивали в вакууме, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент—ацетонитрил). Выход 64% (5.29 г); светло-желтое кристаллическое вещество; т. пл. 186–190°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.50 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.79 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.04 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.94 (с, 2H, CH_2), 4.79 (с, 2H, CH_2), 4.94 (с, 2H, CH_2), 6.37–6.43 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 6.78 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, $^4J_{\text{HF}} = 8.8$ Гц, CH_{Ar}), 7.77 (с, 1H, CH_{Ar}). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 23.92 (с, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 51.13 (с, CH_2), 53.01 (с, CH_2), 59.33 (с, CH_2), 61.86 (с, CH_2), 63.32 (с, CH_2), 102.73 (с, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 103.94 (д, $J_{\text{CF}} = 23.8$ Гц, C_{Ar}), 110.71 (д, $J_{\text{CF}} = 2.9$ Гц, C_{Ar}), 120.80 (д, $J_{\text{CF}} = 4.1$ Гц, C_{Ar}), 134.73 (с, C_{Ar}), 137.58 (с, C_{Ar}), 140.04 (с, C_{Ar}), 143.23 (д, $J_{\text{CF}} = 10.4$ Гц, C_{Ar}), 150.89 (с, C_{Ar}), 156.91 (д, $J_{\text{CF}} = 245.5$ Гц, C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 403.2145 $[M + \text{H}]^+$; вычислено для $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_4\text{O}_5]^+$ 403.2140.

3-Фтор-4-(4-((9-(метоксиметокси)-3,3-диметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)анилин (25). К соединению (24) (5.26 г, 13.1 ммоль) в 50 мл ДМФА добавляли гидрид натрия (0.31 г, 13.1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 0.5 ч до прекращения выделения водорода. В реакционную смесь добавляли хлорметилметилэфир (1.11 г, 13.8 ммоль) и оставляли перемешиваться на 24 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в смеси хлороформ : вода = 1 : 1, органический слой отделяли и высушивали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент—ацетон). Выход 78% (4.57 г); темно-коричневое кристаллическое вещество; т. пл. 48–52°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.50 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.71 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 2.96 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.60 (с, 3H, CH_3), 3.70 (уш. с, 2H, CH_2), 4.84 (с, 2H, CH_2), 5.01 (с, 2H, CH_2), 5.08 (с, 2H, CH_2), 6.35–6.42 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 6.75 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, $^4J_{\text{HF}} = 9.0$ Гц, CH_{Ar}), 8.10 (с, 1H, CH_{Ar}). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 23.77 (с, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 51.23 (с, CH_2), 53.43 (с, CH_2), 57.77 (с, CH_3), 59.13 (с, CH_2), 59.78 (с, CH_2), 61.87 (с, CH_2), 101.21 (с, CH_2), 102.76

(с, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 103.94 (д, $J_{\text{CF}} = 23.9$ Гц, C_{Ar}), 110.67 (д, $J_{\text{CF}} = 2.9$ Гц, C_{Ar}), 120.38 (д, $J_{\text{CF}} = 4.4$ Гц, C_{Ar}), 131.95 (д, $J_{\text{CF}} = 9.8$ Гц, C_{Ar}), 134.74 (с, C_{Ar}), 141.48 (с, C_{Ar}), 142.50 (с, C_{Ar}), 142.68 (д, $J_{\text{CF}} = 10.4$ Гц, C_{Ar}), 150.50 (с, C_{Ar}), 156.72 (д, $J_{\text{CF}} = 245.2$ Гц, C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 447.2408 $[M + \text{H}]^+$; вычислено для $[\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_4]^+$ 447.2403.

(R)-2-(3-((3-Фтор-4-(4-((9-(метоксиметокси)-3,3-диметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-амино)-2-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-дион (26). Синтезировали аналогично соединению (5). Использовали соединение (25) (4.50 г, 10.1 ммоль) и *S*-(*N*)-глицидилфталимид (3.07 г, 15.1 ммоль). Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент—ацетон). Выход 34% (2.20 г); желтое кристаллическое вещество; т. пл. 71–75°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.50 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.71 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 2.96 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.09 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц, HCH), 3.20 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Гц, HCH), 3.60 (с, 3H, CH_3), 3.71 (уш. с, 2H, CH_2), 3.79–3.89 (м, 2H, CH_2), 4.10–4.15 (м, 1H, CH), 4.83 (с, 2H, CH_2), 5.01 (с, 2H, CH_2), 5.07 (с, 2H, CH_2), 6.33–6.41 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 6.73–6.87 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.69–7.73 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{Phthal}}$), 7.80–7.87 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{Phthal}}$), 8.10 (с, 1H, CH_{Ar}). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 23.77 (с, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 42.17 (с, CH_2), 47.88 (с, CH_2), 51.16 (с, CH_2), 53.38 (с, CH_2), 57.79 (с, CH_3), 59.00 (с, CH_2), 59.76 (с, CH_2), 61.68 (с, CH_2), 68.73 (с, CH), 101.20 (с, CH_2), 102.77 (с, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 103.96 (д, $J_{\text{CF}} = 23.6$ Гц, C_{Ar}), 108.81 (д, $J_{\text{CF}} = 2.6$ Гц, C_{Ar}), 110.70 (д, $J_{\text{CF}} = 2.9$ Гц, C_{Ar}), 120.37–120.55 (м, C_{Ar}), 123.47–123.60 (м, C_{Ar}), 131.90 (с, C_{Ar}), 134.13–134.35 (м, C_{Ar}), 141.54 (с, C_{Ar}), 142.51 (с, C_{Ar}), 144.73 (д, $J_{\text{CF}} = 10.1$ Гц, C_{Ar}), 150.53 (с, C_{Ar}), 156.95 (д, $J_{\text{CF}} = 245.0$ Гц, C_{Ar}), 169.03 (с, $\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 650.2986 $[M + \text{H}]^+$; вычислено для $[\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{FN}_5\text{O}_7]^+$ 650.2985.

(S)-2-((3-(3-Фтор-4-(4-((9-(метоксиметокси)-3,3-диметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (27). Синтезировали и разрабатывали аналогично соединению (6). Использовали соединение (26) (2.07 г, 3.2 ммоль) и *N,N'*-карбонилдиимидазол (0.72 г, 4.4 ммоль). Выход 30% (0.64 г); светло-желтое кристаллическое вещество; т. пл. 83–87°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -34.7$ (с 0.68, CH_2Cl_2). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3)

δ , м.д.: 1.50 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.75 (уш.с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.07 (уш.с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.60 (с, 3H, CH_3), 3.75 (уш.с, 2H, CH_2), 3.84 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, HCH), 3.95 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Гц, HCH), 4.06 (т, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, HCH), 4.12 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц, HCH), 4.84 (с, 2H, CH_2), 4.92–4.99 (м, 1H, CH), 5.01 (с, 2H, CH_2), 5.08 (с, 2H, CH_2), 6.88 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^4J_{\text{HF}} = 9.1$ Гц, CH_{Ar}), 7.05 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, CH_{Ar}), 7.38 (дд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 14.2$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, CH_{Ar}), 7.74–7.78 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{Phthal}}$), 7.85–7.88 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{Phthal}}$), 8.11 (с, 1H, CH_{Ar}). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 23.78 (с, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 40.87 (с, CH_2), 48.62 (с, CH_2), 50.43 (с, CH_2), 53.16 (с, CH_2), 57.82 (с, CH_3), 58.91 (с, CH_2), 59.77 (с, CH_2), 61.89 (с, CH_2), 69.70 (с, CH), 101.20 (с, CH_2), 102.80 (с, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 107.66 (д, $J_{\text{CF}} = 26.4$ Гц, C_{Ar}), 114.11 (д, $J_{\text{CF}} = 3.2$ Гц, C_{Ar}), 119.15 (д, $J_{\text{CF}} = 4.2$ Гц, C_{Ar}), 123.80 (с, C_{Ar}), 131.79 (с, C_{Ar}), 132.86 (д, $J_{\text{CF}} = 10.4$ Гц, C_{Ar}), 134.54 (с, C_{Ar}), 136.75 (д, $J_{\text{CF}} = 9.1$ Гц, C_{Ar}), 141.57 (с, C_{Ar}), 142.59 (с, C_{Ar}), 149.75 (с, C_{Ar}), 150.57 (с, C_{Ar}), 153.92 (с, $\text{C}=\text{O}$), 155.53 (д, $J_{\text{CF}} = 246.5$ Гц, C_{Ar}), 168.08 (с, $\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 676.2783 $[M + \text{H}]^+$; вычислено для $[\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{FN}_5\text{O}_8]^+$ 676.2778.

(S)-5-(Аминометил)-3-(3-фтор-4-(4-(9-(метоксиметокси)-3,3-диметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)оксазолидин-2-он (28). Реакцию проводили в течение 4 ч и разрабатывали аналогично соединению (7). Использовали соединение (27) (0.61 г, 0.9 ммоль) и гидразин гидрат (0.27 г, 5.4 ммоль). Выход 52% (0.25 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 60–64°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -34.8$ (с 0.44, CH_3OH). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.50 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.89 (уш.с, 2H, NH_2), 2.70 (уш.с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 2.99 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.7$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Гц, HCH), 3.03 (уш.с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.11 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.7$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ Гц, HCH), 3.60 (с, 3H, CH_3), 3.69 (с, 2H, CH_2), 3.78 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц, HCH), 3.97–4.04 (м, 1H, HCH), 4.65–4.72 (м, 1H, CH), 4.83 (с, 2H, CH_2), 5.01 (с, 2H, CH_2), 5.08 (с, 2H, CH_2), 6.88 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^4J_{\text{HF}} = 9.1$ Гц, CH_{Ar}), 7.07 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, CH_{Ar}), 7.41 (дд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 14.4$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, CH_{Ar}), 8.10 (с, 1H, CH_{Ar}). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 23.79 (с, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 44.94 (с, CH_2), 47.82 (с, CH_2), 50.65 (д, $J_{\text{CF}} = 3.3$ Гц, CH_2), 53.30 (с, CH_2), 57.80 (с, CH_3), 59.18

(с, CH_2), 59.81 (с, CH_2), 61.89 (с, CH_2), 73.63 (с, CH), 101.21 (с, CH_2), 102.79 (с, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 107.40 (д, $J_{\text{CF}} = 26.3$ Гц, C_{Ar}), 113.86 (д, $J_{\text{CF}} = 3.3$ Гц, C_{Ar}), 119.09 (д, $J_{\text{CF}} = 4.3$ Гц, C_{Ar}), 133.12 (д, $J_{\text{CF}} = 10.3$ Гц, C_{Ar}), 134.74 (с, C_{Ar}), 136.63 (д, $J_{\text{CF}} = 9.1$ Гц, C_{Ar}), 141.53 (с, C_{Ar}), 142.53 (с, C_{Ar}), 150.25 (с, C_{Ar}), 150.51 (с, C_{Ar}), 154.68 (с, $\text{C}=\text{O}$), 155.55 (д, $J_{\text{CF}} = 246.1$ Гц, C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 546.2728 $[M + \text{H}]^+$; вычислено для $[\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_6]^+$ 546.2723.

(S)-N-((3-(3-Фтор-4-(4-(9-(метоксиметокси)-3,3-диметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид (29). Синтезировали и разрабатывали аналогично соединению (13). Использовали соединение (28) (0.19 г, 0.4 ммоль), триэтиламин (0.05 г, 0.5 ммоль) и ацетилхлорид (0.03 г, 0.4 ммоль). Выход количественный (0.21 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 77–81°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -17.1$ (с 0.33, CH_3OH). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. (смесь конформеров): 1.50 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.00 (с, 3H, CH_3Ac), 2.75 (уш.с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.07 (уш.с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.55–3.74 (м, 5H, $2\text{CH}_2 + \text{HCH}$), 3.60 (с, 3H, CH_3), 3.99 (т, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, CH_2), 4.72–4.78 (м, 1H, CH), 4.84 (с, 2H, CH_2), 5.01 (с, 2H, CH_2), 5.07 (с, 2H, CH_2), 6.29 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Гц, NH), 6.88 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^4J_{\text{HF}} = 9.1$ Гц, CH_{Ar}), 7.02 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц, CH_{Ar}), 7.40 (дд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 14.3$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц, CH_{Ar}), 8.11 (с, 1H, CH_{Ar}). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. (смесь конформеров): 23.21 (с, CH_3), 23.74 (с, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 23.89 (с, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 42.03 (с, CH_2), 47.73 (с, CH_2), 50.43 (д, $J_{\text{CF}} = 2.5$ Гц, CH_2), 52.76 (с, CH_2), 57.93 (с, CH_3), 59.26 (с, CH_2), 59.62 (с, CH_2), 61.84 (с, CH_2), 61.88 (с, CH_2), 63.35 (с, CH_2), 71.99 (с, CH), 72.03 (с, CH), 101.18 (с, CH_2), 102.72 (с, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 102.86 (с, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 107.50 (д, $J_{\text{CF}} = 26.4$ Гц, C_{Ar}), 107.57 (д, $J_{\text{CF}} = 26.4$ Гц, C_{Ar}), 113.89–113.96 (м, C_{Ar}), 119.24–119.37 (м, C_{Ar}), 133.31 (д, $J_{\text{CF}} = 10.3$ Гц, C_{Ar}), 134.75 (с, C_{Ar}), 136.07 (д, $J_{\text{CF}} = 9.2$ Гц, C_{Ar}), 137.60 (с, C_{Ar}), 139.90 (с, C_{Ar}), 141.71 (с, C_{Ar}), 142.80 (с, C_{Ar}), 150.79 (с, C_{Ar}), 154.46 (с, $\text{C}=\text{O}$), 155.48 (д, $J_{\text{CF}} = 246.4$ Гц, C_{Ar}), 155.59 (д, $J_{\text{CF}} = 246.5$ Гц, C_{Ar}), 171.30 (с, $\text{C}=\text{O}$), 171.32 (с, $\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 588.2834 $[M + \text{H}]^+$; вычислено для $[\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{FN}_5\text{O}_7]^+$ 588.2829.

(S)-N-((3-(4-(4-((4,5-Бис(гидроксиметил)-3-(метоксиметокси)пиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)-метил)ацетамид (30). Синтезировали аналогично соединению (19). Использовали соединение (29) (0.15 г, 0.3 ммоль) и муравьиную кислоту (0.24 г, 5.2 ммоль). После окончания реакции смесь нейтрализовывали водным раствором гидрокарбоната натрия до pH = 6. Продукт реакции экстрагировали из водной фазы хлороформом три раза по 10 мл. Органический слой объединяли и высушивали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – смесь дихлорметан : изопропанол : 7.0 Н раствор аммиака в метаноле = 80 : 20 : 1). Выход 35% (0.05 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 64–68°C. $[\alpha]_D^{25}$ –17.9 (с 0.38, CH₃OH). Спектр ¹H ЯМР (CD₃OD) δ, м.д.: 1.96 (с, 3H, CH₃Ac), 2.74 (уш. с, 2H, CH₂N), 2.79 (уш. с, 2H, CH₂N), 3.05 (уш. с, 2H, CH₂N), 3.15 (уш. с, 2H, CH₂N), 3.55–3.66 (м, 2H, CH₂), 3.64 (с, 3H, CH₃), 3.75–3.79 (м, 1H, HCH), 3.97 (с, 2H, CH₂), 4.08–4.14 (м, 1H, HCH), 4.75–4.83 (м, 5H, 2CH₂+CH), 5.20 (с, 2H, CH₂), 7.00–7.18 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 7.46–7.52 (м, 1H, CH_{Ar}), 8.01 (с, 1H, CH_{Ar}). Спектр ¹³C {¹H} ЯМР (CD₃OD) δ, м.д.: 22.42 (с, CH₃), 43.14 (с, CH₂), 51.66 (с, CH₂), 53.82 (с, CH₂), 54.29 (с, CH₂), 55.22 (с, CH₂), 56.09 (с, CH₃), 58.17 (с, CH₂), 59.73 (с, CH₂), 60.62 (с, CH₂), 63.48 (с, CH₂), 73.48 (с, CH), 102.94 (с, CH₂), 108.44 (д, J_{CF} = 26.7 Гц, C_{Ar}), 115.51 (д, J_{CF} = 3.1 Гц, C_{Ar}), 120.61 (д, J_{CF} = 3.4 Гц, C_{Ar}), 134.88 (с, C_{Ar}), 135.09 (д, J_{CF} = 10.6 Гц, C_{Ar}), 137.34 (с, C_{Ar}), 137.65 (д, J_{CF} = 9.9 Гц, C_{Ar}), 139.97 (с, C_{Ar}), 142.95 (с, C_{Ar}), 145.06 (с, C_{Ar}), 156.62 (с, C=O), 156.79 (д, J_{CF} = 244.5 Гц, C_{Ar}), 174.08 (с, C=O). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 548.2522 [M + H]⁺; вычислено для [C₂₆H₃₅FN₅O₇]⁺ 548.2516.

(S)-N-((3-(3-Фтор-4-(4-((3-гидрокси-4,5-бис(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)-метил)ацетамид (31). Реакцию проводили в течение 10 ч и разрабатывали аналогично соединению (20). Использовали соединение (30) (0.06 г, 0.1 ммоль) и концентрированную соляную кислоту (0.09 г, 2.5 ммоль). Выход 36% (0.02 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 148–150°C. $[\alpha]_D^{25}$ –17.6 (с 0.26, CH₃OH). Спектр ¹H ЯМР (CD₃OD) δ, м.д.: 1.96 (с, 3H, CH₃Ac), 2.78 (уш. с, 2H, CH₂N), 3.14 (уш. с, 2H, CH₂N), 3.55 (д, 2H, ³J_{HH} = 5.0 Гц, CH₂), 3.78 (дд, 1H, ²J_{HH} = 9.0 Гц, ³J_{HH} = 6.4 Гц,

HCH), 3.95 (с, 2H, CH₂), 4.11 (т, 1H, ²J_{HH} = 9.0 Гц, ³J_{HH} = 9.0 Гц, HCH), 4.73 (с, 2H, CH₂), 4.76–4.78 (м, 1H, CH), 4.79 (с, 2H, CH₂), 7.06 (т, 1H, ³J_{HH} = 9.1 Гц, ⁴J_{HF} = 9.1 Гц, CH_{Ar}), 7.16 (дд, 1H, ³J_{HH} = 9.1 Гц, ⁴J_{HH} = 2.2 Гц, CH_{Ar}), 7.49 (дд, 1H, ³J_{HF} = 14.6 Гц, ⁴J_{HH} = 2.2 Гц, CH_{Ar}), 7.97 (с, 1H, CH_{Ar}). Спектр ¹³C {¹H} ЯМР (CD₃OD) δ, м.д.: 22.42 (с, CH₃), 43.14 (с, CH₂), 51.67 (д, J_{CF} = 2.9 Гц, CH₂), 53.84 (с, CH₂), 55.59 (с, CH₂), 60.68 (с, CH₂), 63.15 (с, CH₂), 73.47 (с, CH), 108.44 (д, J_{CF} = 26.3 Гц, C_{Ar}), 115.50 (д, J_{CF} = 3.1 Гц, C_{Ar}), 120.58 (д, J_{CF} = 3.7 Гц, C_{Ar}), 134.96 (с, C_{Ar}), 135.04 (д, J_{CF} = 10.4 Гц, C_{Ar}), 137.13 (с, C_{Ar}), 137.31 (д, J_{CF} = 9.3 Гц, C_{Ar}), 139.49 (с, C_{Ar}), 143.29 (с, C_{Ar}), 156.61 (с, C=O), 156.77 (д, J_{CF} = 245.0 Гц, C_{Ar}), 174.06 (с, C=O). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 504.2258 [M + H]⁺; вычислено для [C₂₄H₃₁FN₅O₆]⁺ 504.2253.

5-((4-(2-Фтор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)-3,3,9,9-тетраметил-7,11-дигидро-1H-[1,3]диоксепино[5,6-b][1,3]диоксино[5,4-d]пиридин (33). Синтезировали аналогично соединению (3). Использовали соединение (32) (5.04 г, 16.1 ммоль), 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперазин (3.98 г, 17.7 ммоль) и DIPEA (4.15 г, 32.1 ммоль). После окончания реакции раствор охлаждали и оставляли при температуре 8°C на 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали охлажденным до температуры 8°C ацетонитрилом. Осадок два раза промывали водой и высушивали. Выход 66% (5.36 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 195–197°C (с разл.). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 1.50 (с, 6H, (CH₃)₂C), 1.52 (с, 6H, (CH₃)₂C), 2.72 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 3.31 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 3.71 (с, 2H, CH₂), 4.62 (с, 2H, CH₂), 4.72 (с, 2H, CH₂), 4.90 (с, 2H, CH₂), 6.87 (т, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Гц, ⁴J_{HF} = 8.8 Гц, CH_{Ar}), 7.87 (дд, 1H, ³J_{HF} = 13.2 Гц, ⁴J_{HH} = 2.4 Гц, CH_{Ar}), 7.87 (дд, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Гц, ⁴J_{HH} = 2.4 Гц, CH_{Ar}). Спектр ¹³C {¹H} ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 23.75 (с, C(CH₃)₂), 24.73 (с, C(CH₃)₂), 49.64 (д, J_{CF} = 4.7 Гц, C_{Ar}), 52.61 (с, CH₂), 56.54 (с, CH₂), 58.25 (с, CH₂), 58.67 (с, CH₂), 66.79 (с, CH₂), 99.58 (с, C(CH₃)₂), 102.47 (с, C(CH₃)₂), 112.62 (д, J_{CF} = 26.4 Гц, C_{Ar}), 117.09 (д, J_{CF} = 4.1 Гц, C_{Ar}), 121.13 (д, J_{CF} = 2.8 Гц, C_{Ar}), 124.20 (с, C_{Ar}), 127.83 (с, C_{Ar}), 140.37 (д, J_{CF} = 8.3 Гц, C_{Ar}), 145.00 (с, C_{Ar}), 145.81 (д, J_{CF} = 7.6 Гц, C_{Ar}), 148.63 (с, C_{Ar}), 153.03 (д, J_{CF} = 249.2 Гц, C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 503.2306 [M + H]⁺; вычислено для [C₂₅H₃₂FN₄O₆]⁺ 503.2301.

3-Фтор-4-(4-((3,3,9,9-тетраметил-7,11-дигидро-1*H*-[1,3]диоксепино[5,6-*b*][1,3]диоксино[5,4-*d*]пиридин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)анилин (34). Синтезировали аналогично соединению (4) в течение 1.5 ч. Использовали соединение (33) (5.29 г, 10.5 ммоль) и 10% Pd/C (0.265 г). Раствор отфильтровывали от катализатора, фильтрат высушивали в вакууме. Выход 96% (4.78 г); светло-розовое кристаллическое вещество; т. пл. 85–87°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.50 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.51 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.72 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 2.99 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.72 (с, 2H, CH_2), 4.61 (с, 2H, CH_2), 4.71 (с, 2H, CH_2), 4.90 (с, 2H, CH_2), 6.35–6.41 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 6.78 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, $^4J_{\text{HF}} = 9.0$ Гц, CH_{Ar}). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 23.75 (с, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 24.70 (с, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 51.31 (с, CH_2), 53.02 (с, CH_2), 56.50 (с, CH_2), 58.21 (с, CH_2), 58.66 (с, CH_2), 66.79 (с, CH_2), 99.51 (с, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 102.41 (с, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 103.92 (д, $J_{\text{CF}} = 24.0$ Гц, C_{Ar}), 110.69 (д, $J_{\text{CF}} = 2.9$ Гц, C_{Ar}), 120.38 (д, $J_{\text{CF}} = 4.4$ Гц, C_{Ar}), 124.03 (с, C_{Ar}), 127.65 (с, C_{Ar}), 132.11 (д, $J_{\text{CF}} = 9.2$ Гц, C_{Ar}), 142.63 (д, $J_{\text{CF}} = 10.2$ Гц, C_{Ar}), 145.02 (с, C_{Ar}), 148.58 (с, C_{Ar}), 156.72 (д, $J_{\text{CF}} = 245.1$ Гц, C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 473.2565 $[M + \text{H}]^+$; вычислено для $[\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_4]^+$ 473.2559.

(*R*)-2-(3-((3-Фтор-4-(4-((3,3,9,9-тетраметил-7,11-дигидро-1*H*-[1,3]диоксепино[5,6-*b*][1,3]диоксино[5,4-*d*]пиридин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)-2-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-дион (35). Синтезировали и разрабатывали аналогично соединению (5). Использовали соединение (34) (4.69 г, 9.9 ммоль) и *S*-(*N*)-глицидилфталимид (3.03 г, 14.9 ммоль). Выход 54% (3.62 г); желтое кристаллическое вещество; т. пл. 89–91°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.49 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.51 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.71 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 2.96 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.06–3.20 (м, 2H, CH_2), 3.71 (уш. с, 2H, CH_2), 3.85–3.87 (м, 2H, CH_2), 4.10–4.15 (м, 1H, CH), 4.60 (с, 2H, CH_2), 4.70 (с, 2H, CH_2), 4.88 (с, 2H, CH_2), 6.33–6.38 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 6.78 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, $^4J_{\text{HF}} = 9.0$ Гц, CH_{Ar}), 7.67–7.72 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{Phthal}}$), 7.82–7.84 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{Phthal}}$). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 23.75 (с, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 24.70 (с, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 42.16 (с, CH_2), 47.90 (с, CH_2), 51.27 (с, CH_2), 53.02 (с, CH_2), 56.43 (с, CH_2), 58.19 (с, CH_2), 58.64 (с, CH_2), 66.70 (с, CH_2), 68.74 (с, CH), 99.53 (с, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 102.04 (д, $J_{\text{CF}} = 24.4$ Гц, C_{Ar}), 102.41 (с, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 108.82 (д, $J_{\text{CF}} = 2.5$ Гц, C_{Ar}), 120.46 (д, $J_{\text{CF}} = 4.3$ Гц, C_{Ar}), 123.53–

123.62 (м, C_{Ar}), 124.10 (с, C_{Ar}), 130.53 (д, $J_{\text{CF}} = 11.0$ Гц, C_{Ar}), 131.90 (с, C_{Ar}), 134.21–134.35 (м, C_{Ar}), 144.65 (д, $J_{\text{CF}} = 10.2$ Гц, C_{Ar}), 145.04 (с, C_{Ar}), 148.59 (с, C_{Ar}), 156.94 (д, $J_{\text{CF}} = 244.8$ Гц, C_{Ar}), 169.04 (с, $\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 676.3147 $[M + \text{H}]^+$; вычислено для $[\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{FN}_5\text{O}_7]^+$ 676.3142.

(*S*)-2-(3-(3-Фтор-4-(4-((3,3,9,9-тетраметил-7,11-дигидро-1*H*-[1,3]диоксепино[5,6-*b*][1,3]диоксино[5,4-*d*]пиридин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)-изоиндолин-1,3-дион (36). Синтезировали и разрабатывали аналогично соединению (6). Использовали соединение (35) (3.50 г, 5.2 ммоль) и *N,N'*-карбонилдиимидазол (1.18 г, 7.3 ммоль). Выход 78% (2.84 г); светло-желтое кристаллическое вещество; т. пл. 111–113°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -38.1$ (с 1.0, CH_2Cl_2). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.50 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.52 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.74 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.07 (уш. с, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 3.73 (уш. с, 2H, CH_2), 3.84 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Гц, $\underline{\text{HCH}}$), 3.95 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Гц, $\underline{\text{HCH}}$), 4.06 (т, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $\underline{\text{HCH}}$), 4.12 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц, $\underline{\text{HCH}}$), 4.61 (с, 2H, CH_2), 4.71 (с, 2H, CH_2), 4.89 (с, 2H, CH_2), 4.92–4.98 (м, 1H, CH), 6.90 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^4J_{\text{HF}} = 9.1$ Гц, CH_{Ar}), 7.04 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц, CH_{Ar}), 7.39 (дд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 14.2$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц, CH_{Ar}), 7.72–7.77 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{Phthal}}$), 7.84–7.88 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{Phthal}}$). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 23.75 (с, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 24.72 (с, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 40.86 (с, CH_2), 48.60 (с, CH_2), 50.58 (с, CH_2), 52.82 (с, CH_2), 56.46 (с, CH_2), 58.22 (с, CH_2), 58.66 (с, CH_2), 66.79 (с, CH_2), 69.67 (с, CH), 99.56 (с, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 102.42 (с, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 107.62 (д, $J_{\text{CF}} = 26.3$ Гц, C_{Ar}), 114.09 (д, $J_{\text{CF}} = 3.3$ Гц, C_{Ar}), 119.13 (д, $J_{\text{CF}} = 4.1$ Гц, C_{Ar}), 123.79 (с, C_{Ar}), 129.20 (с, C_{Ar}), 129.86 (с, C_{Ar}), 130.76 (с, C_{Ar}), 130.93 (с, C_{Ar}), 131.12 (с, C_{Ar}), 131.17 (с, C_{Ar}), 131.22 (с, C_{Ar}), 131.78 (с, C_{Ar}), 134.53 (с, C_{Ar}), 134.75 (с, C_{Ar}), 137.25–137.37 (м, C_{Ar}), 148.62 (с, C_{Ar}), 153.90 (с, $\text{C}=\text{O}$), 155.53 (д, $J_{\text{CF}} = 246.4$ Гц, C_{Ar}), 168.07 (с, $\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено m/z 702.2935 $[M + \text{H}]^+$; вычислено для $[\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{FN}_5\text{O}_8]^+$ 702.2934.

(*S*)-5-(Аминометил)-3-(3-фтор-4-(4-((3,3,9,9-тетраметил-7,11-дигидро-1*H*-[1,3]диоксепино[5,6-*b*][1,3]диоксино[5,4-*d*]пиридин-5-ил)метил)-пиперазин-1-ил)фенил)оксазолидин-2-он (37). Реакцию проводили в течение 2 ч и разрабатывали аналогично соединению (7). Использовали

соединение (36) (2.74 г, 3.9 ммоль) и гидразин гидрат (1.17 г, 23.4 ммоль). Выход 87% (1.96 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 80–82°C. $[\alpha]_D^{25} -26.9$ (с 1.0, CH₃OH). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 1.50 (с, 6H, (CH₃)₂C), 1.51 (с, 6H, (CH₃)₂C), 2.72 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 2.95 (дд, 1H, ²J_{HH} = 13.7 Гц, ³J_{HH} = 5.8 Гц, HCH), 3.06 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 3.06–3.11 (м, 1H, HCH), 3.71 (с, 2H, CH₂), 3.78 (дд, 1H, ²J_{HH} = 8.6 Гц, ³J_{HH} = 6.7 Гц, HCH), 3.98 (т, 1H, ²J_{HH} = 8.6 Гц, ³J_{HH} = 8.6 Гц, HCH), 4.61 (с, 2H, CH₂), 4.62–4.68 (м, 1H, CH), 4.71 (с, 2H, CH₂), 4.89 (с, 2H, CH₂), 6.90 (т, 1H, ³J_{HH} = 9.1 Гц, ⁴J_{HF} = 9.1 Гц, CH_{Ar}), 7.05–7.07 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.43 (дд, 1H, ³J_{HF} = 14.4 Гц, ⁴J_{HH} = 2.5 Гц, CH_{Ar}). Спектр ¹³C {¹H} ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 23.75 (с, C(CH₃)₂), 24.71 (с, C(CH₃)₂), 45.04 (с, CH₂), 47.81 (с, CH₂), 50.66 (д, J_{CF} = 2.2 Гц, C_{Ar}), 52.88 (с, CH₂), 56.52 (с, CH₂), 58.22 (с, CH₂), 58.65 (с, CH₂), 66.76 (с, CH₂), 73.85 (с, CH), 99.55 (с, C(CH₃)₂), 102.43 (с, C(CH₃)₂), 107.40 (д, J_{CF} = 26.4 Гц, C_{Ar}), 113.85 (д, J_{CF} = 2.9 Гц, C_{Ar}), 119.13 (д, J_{CF} = 4.0 Гц, C_{Ar}), 122.00 (с, C_{Ar}), 124.13 (с, C_{Ar}), 127.74 (с, C_{Ar}), 133.20 (д, J_{CF} = 10.3 Гц, C_{Ar}), 135.17 (с, C_{Ar}), 136.71 (д, J_{CF} = 9.1 Гц, C_{Ar}), 142.76 (с, C_{Ar}), 145.03 (с, C_{Ar}), 148.61 (с, C_{Ar}), 154.70 (с, C=O), 155.59 (д, J_{CF} = 246.1 Гц, C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено *m/z* 572.2879 [*M* + H]⁺; вычислено для [C₂₉H₃₉FN₅O₆]⁺ 572.2879.

(S)-N-((3-(3-Фтор-4-(4-((3,3,9,9-тетраметил-7,11-дигидро-1H-[1,3]диоксепино[5,6-*b*][1,3]диоксино[5,4-*d*]пиридин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)-ацетамид (38). Синтезировали и разрабатывали аналогично соединению (13). Использовали соединение (37) (1.84 г, 3.2 ммоль), триэтиламин (0.49 г, 4.8 ммоль) и ацетилхлорид (0.30 г, 3.8 ммоль). Выход 94% (1.86 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 96–98°C. $[\alpha]_D^{25} -13.8$ (с 1.0, CH₃OH). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 1.50 (с, 6H, (CH₃)₂C), 1.52 (с, 6H, (CH₃)₂C), 2.00 (с, 3H, CH₃Ac), 2.73 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 3.07 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 3.54–3.74 (м, 5H, 2CH₂+HCH), 3.99 (т, 1H, ²J_{HH} = 9.0 Гц, ³J_{HH} = 9.0 Гц, HCH), 4.61 (с, 2H, CH₂), 4.71 (с, 2H, CH₂), 4.73–4.77 (м, 1H, CH), 4.89 (с, 2H, CH₂), 6.36 (уш. с, 1H, NH), 6.89 (т, 1H, ³J_{HH} = 9.1 Гц, ⁴J_{HF} = 9.1 Гц, CH_{Ar}), 7.01 (дд, 1H, ³J_{HH} = 9.1 Гц, ⁴J_{HH} = 2.5 Гц, CH_{Ar}), 7.39 (дд, 1H, ³J_{HF} = 14.3 Гц, ⁴J_{HH} = 2.5 Гц, CH_{Ar}). Спектр ¹³C {¹H} ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 23.20 (с, CH₃), 23.76 (с, C(CH₃)₂), 24.72

(с, C(CH₃)₂), 42.06 (с, CH₂), 47.77 (с, CH₂), 50.59 (с, CH₂), 52.82 (с, CH₂), 56.48 (с, CH₂), 58.23 (с, CH₂), 58.66 (с, CH₂), 66.78 (с, CH₂), 72.00 (с, CH), 99.56 (с, C(CH₃)₂), 102.43 (с, C(CH₃)₂), 107.53 (д, J_{CF} = 26.4 Гц, C_{Ar}), 114.01 (д, J_{CF} = 2.9 Гц, C_{Ar}), 119.15 (д, J_{CF} = 3.9 Гц, C_{Ar}), 124.12 (с, C_{Ar}), 127.77 (с, C_{Ar}), 132.71 (д, J_{CF} = 10.4 Гц, C_{Ar}), 136.63 (с, C_{Ar}), 136.96 (д, J_{CF} = 8.8 Гц, C_{Ar}), 145.04 (с, C_{Ar}), 148.62 (с, C_{Ar}), 154.47 (с, C=O), 155.18 (д, J_{CF} = 246.5 Гц, C_{Ar}), 171.23 (с, C=O). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено *m/z* 614.2990 [*M* + H]⁺; вычислено для [C₃₁H₄₁FN₅O₇]⁺ 614.2985.

(S)-N-((3-(4-(4-((5,6-Бис(гидроксиметил)-2,2-диметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид (39). К соединению (38) (0.40 г, 0.7 ммоль) добавляли муравьиную кислоту (0.30 г, 6.5 ммоль) в 3 мл воды. Реакцию вели при комнатной температуре и постоянном перемешивании в течение 24 ч. Смесь нейтрализовывали водным раствором гидрокарбоната натрия до pH = 6. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – смесь дихлорметан : этанол = 4 : 1). Выход 75% (0.28 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 81–83°C. $[\alpha]_D^{25} -12.4$ (с 1.0, CH₃OH). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 1.53 (с, 6H, (CH₃)₂C), 1.98 (с, 3H, CH₃Ac), 2.76 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 3.03 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 3.53–3.62 (м, 2H, CH₂), 3.70 (дд, 1H, ²J_{HH} = 8.9 Гц, ³J_{HH} = 6.8 Гц, HCH), 3.77 (с, 2H, CH₂), 3.97 (т, 1H, ²J_{HH} = 8.9 Гц, ³J_{HH} = 8.9 Гц, HCH), 4.52 (с, 2H, CH₂), 4.72 (с, 2H, CH₂), 4.74–4.76 (м, 1H, CH), 4.99 (с, 2H, CH₂), 6.75 (т, 1H, ³J_{HH} = 6.1 Гц, NH), 6.85 (т, 1H, ³J_{HH} = 9.1 Гц, ⁴J_{HF} = 9.1 Гц, CH_{Ar}), 6.98 (дд, 1H, ³J_{HH} = 9.1 Гц, ⁴J_{HH} = 2.4 Гц, CH_{Ar}), 7.36 (дд, 1H, ³J_{HF} = 14.2 Гц, ⁴J_{HH} = 2.4 Гц, CH_{Ar}). Спектр ¹³C {¹H} ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 23.11 (с, CH₃), 24.81 (с, C(CH₃)₂), 42.00 (с, CH₂), 47.71 (с, CH₂), 50.39 (с, CH₂), 52.87 (с, CH₂), 56.41 (с, CH₂), 56.73 (с, CH₂), 59.08 (с, CH₂), 62.77 (с, CH₂), 72.06 (с, CH), 99.96 (с, C(CH₃)₂), 107.48 (д, J_{CF} = 26.3 Гц, C_{Ar}), 114.02 (д, J_{CF} = 2.5 Гц, C_{Ar}), 119.19 (д, J_{CF} = 3.7 Гц, C_{Ar}), 127.87 (с, C_{Ar}), 128.39 (с, C_{Ar}), 132.83 (д, J_{CF} = 10.4 Гц, C_{Ar}), 136.61 (д, J_{CF} = 9.0 Гц, C_{Ar}), 142.99 (с, C_{Ar}), 146.33 (с, C_{Ar}), 147.74 (с, C_{Ar}), 154.60 (с, C=O), 155.44 (д, J_{CF} = 246.3 Гц, C_{Ar}), 171.52 (с, C=O). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено *m/z* 574.2672 [*M* + H]⁺; вычислено для [C₂₈H₃₇FN₅O₇]⁺ 574.2672.

(S)-N-((3-(3-Фтор-4-(4-((3-гидрокси-4,5,6-трис(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метил)-пиперазин-1-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид (40). Синтезировали и разрабатывали аналогично соединению (9). Использовали соединение (38) (0.40 г, 0.7 ммоль) и концентрированную соляную кислоту (0.18 г, 4.9 ммоль). Очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – смесь дихлорметан : этанол = 4 : 1). Выход 71% (0.25 г); белое кристаллическое вещество; т. пл. 136–138°C. $[\alpha]_D^{25}$ –14.4 (с 1.0, CH₃OH). Спектр ¹H ЯМР (CD₃OD) δ, м.д.: 1.96 (с, 3H, CH₃Ac), 2.81 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 3.14 (уш. с, 4H, 2CH₂N), 3.55 (д, 2H, ³J_{HH} = 4.9 Гц, CH₂), 3.78 (дд, 1H, ²J_{HH} = 9.1 Гц, ³J_{HH} = 6.4 Гц, HCH), 4.00 (с, 2H, CH₂), 4.11 (т, 1H, ²J_{HH} = 9.1 Гц, ³J_{HH} = 9.1 Гц, HCH), 4.75 (с, 2H, CH₂), 4.77–4.79 (м, 1H, CH), 4.82 (с, 2H, CH₂), 4.83 (с, 2H, CH₂), 7.06 (т, 1H, ³J_{HH} = 9.1 Гц, ⁴J_{HF} = 9.1 Гц, CH_{Ar}), 7.16 (дд, 1H, ³J_{HH} = 9.1 Гц, ⁴J_{HH} = 2.4 Гц, CH_{Ar}), 7.49 (дд, 1H, ³J_{HF} = 14.6 Гц, ⁴J_{HH} = 2.4 Гц, CH_{Ar}). Спектр ¹³C {¹H} ЯМР (CD₃OD) δ, м.д.: 22.43 (с, CH₃), 43.14 (с, CH₂), 49.12 (с, CH₂), 51.61 (с, CH₂), 53.83 (с, CH₂), 55.37 (с, CH₂), 57.84 (с, CH₂), 63.41 (с, CH₂), 63.96 (с, CH₂), 73.46 (с, CH), 108.43 (д, J_{CF} = 26.5 Гц, C_{Ar}), 115.49 (д, J_{CF} = 2.7 Гц, C_{Ar}), 120.60 (д, J_{CF} = 3.4 Гц, C_{Ar}), 134.85 (с, C_{Ar}), 135.09 (д, J_{CF} = 10.4 Гц, C_{Ar}), 136.24 (с, C_{Ar}), 137.22 (д, J_{CF} = 9.0 Гц, C_{Ar}), 141.70 (с, C_{Ar}), 149.64 (с, C_{Ar}), 153.39 (с, C_{Ar}), 156.58 (с, C=O), 156.76 (д, J_{CF} = 244.7 Гц, C_{Ar}), 174.05 (с, C=O). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено *m/z* 534.2365 [*M* + H]⁺; вычислено для [C₂₅H₃₃FN₅O₇]⁺ 534.2359.

Исследование антибактериальной активности оксазолидинонов на основе производных пиридоксина *in vitro*. Изучение антибактериальной активности соединений (8), (10), (18–20), (29–31), (38–40) проводилось на эталонных штаммах *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecium* ATCC 19434, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Штаммы были получены из коллекции ФБУН “Государственный научный Центр прикладной микробиологии и биотехнологии” Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Оболенск, Россия).

Сравнительная оценка спектра антибактериального действия на эталонных штаммах и кли-

нических изолятах проводилась с использованием микрометода определения минимальной ингибирующей концентрации методом серийных разведений на ГМФ-бульоне [49]. Для приготовления инокулюма использовали чистую, суточную культуру бактерий, выросших на плотной питательной среде (агаризованная среда Мюллера-Хинтона). В стерильном изотоническом растворе хлорида натрия готовили взвесь микроорганизмов, доводя плотность инокулюма до 0.5 по стандарту МакФарланда. Затем полученный инокулят разводили до концентрации 10⁷ КОЕ/мл МХ-бульоном.

Стоковый раствор исследуемых соединений и линезолида в концентрации 128 мкг/мл (2% водный раствор ДМСО) готовили непосредственно перед экспериментом. Стоковый раствор в объеме 100 мкл последовательным двукратным разведением доводили до концентрации 0.06 мкг/мл. Затем вносили приготовленный инокулюм, разводя тем самым вдвое концентрацию соединений (начальная концентрация составила 64.0 мкг/мл). Каждое соединение в эксперименте титровали трижды. В качестве контроля использовали лунки, не содержащие тестируемые соединения (контроль роста культуры). Кроме того, ставился контроль чистоты питательных сред и растворителей. Планшеты инкубировали в термостате при 37°C в течение 18–24 ч. Рост оценивали визуально, принимая за МИК наименьшую концентрацию исследуемого соединения, где не определялся бактериальный рост.

Углубленное исследование антибактериальной активности проводилось на клинических штаммах грамположительных бактерий *Enterococcus faecalis* 1465, *Enterococcus faecalis* 4223, *Staphylococcus haemolyticus* NKC 31/2, *Staphylococcus aureus* 1817, *Staphylococcus aureus* MRSA 1822, *Staphylococcus auricularis* NKC 7. Бактериальные штаммы получены из лаборатории бактериологии научно-клинического центра регенеративной и прецизионной медицины (Казань, Россия) и лаборатории бактериологии республиканской клинической больницы (Казань, Россия).

Исследование цитотоксичности оксазолидинонов на основе производных пиридоксина. Цитотоксичность соединений (8) и (10), а также линезолида была определена в отношении первичных условно нормальных клеток человека (НЕК-293 – клетки, полученные путем трансформации

аденовирусом эмбриональных клеток почки человека; HSF – первичные фибробласты кожи человека и MSC – мультипотентные клетки, культивировались в стандартных условиях – 5%-го CO₂ при 37°C) с помощью пролиферативного МТТ-теста с последующим построением кривой доза-эффект и определения концентраций полумаксимального ингибирования роста клеток.

Клетки культивировали в среде α -МЕМ (содержащей глутамин, 10% эмбриональную телячью сыворотку, 1% пенициллин-стрептомицин) в атмосфере 5%-го CO₂ при 37°C до образования монослоя. Для осуществления теста в лунки 96-ти луночного планшета в зависимости от пролиферативного потенциала вносили 20000–40000 клеток в 200 микролитрах культуральной среды. Далее планшеты с клетками инкубировали 24 ч для адгезии клеток к субстрату. Стоковый раствор разводили последовательно до концентрации 10 000 мкМ (30% водный раствор ДМСО) и далее делали разведения с шагом два (всего восемь точек разведения). По истечении времени инкубации к клеткам добавляли аликвоты исследуемых веществ и препаратов сравнения (7.8–1000 мкг/мл). Далее клетки культивировали в стандартных условиях в течение 72 ч. По истечении времени инкубации культуральную среду удаляли и добавляли к клеткам МТТ-реагент (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид, 5 мг/мл, после чего инкубировали в стандартных условиях 2 ч. По истечении времени инкубации культуральную среду с красителем удаляли и в каждую лунку планшета вносили ДМСО, появившееся фиолетовое окрашивание детектировали на планшетном ридере Теспа, $\lambda = 550$ нм (референтная длина волны – 700 нм). Исследование в одинаковых условиях проводили трижды.

Далее рассчитывали концентрацию полумаксимального ингибирования роста клеток (CC₅₀), принимая жизнеспособность клеток в контрольных лунках за 100%. Результаты представляли в процентном отношении к контролю, который не обрабатывали исследуемыми препаратами. Для препаратов строили кривую “доза-эффект” и определяли величины CC₅₀ с помощью программного обеспечения OriginPro8.

Определение антибактериальной активности *in vitro* в отношении бактериальных биопленок. Перед началом исследования проводили обязательное контрольное определение мини-

мальной ингибирующей концентрации (МИК) используемых штаммов по стандартной вышеописанной методике. Все операции проводили в стерильных условиях.

Исследование влияния соединения (10) и линезолида на бактерии в составе биопленки проводили на эталонных штаммах *S. aureus* ATCC 29213 и штамме *E. faecium* 19434. Источник эталонного штамма – Федеральное бюджетное учреждение науки “Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии” Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Оболensk, Россия), клинического штамма – Государственное автономное учреждение здравоохранения “Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан” (Казань, Россия), видовая принадлежность подтверждена с использованием MALDI-TOF. Условия культивирования: среда LB для культивирования бактерий (г/л): триптон – 10, дрожжевой экстракт – 5, NaCl – 5; pH 8.5 (HiMedia Laboratories). Агаризованная среда LB включает дополнительно 2% агара; среда БМ (BM-medium) (г/л): пептон – 0.7; глюкоза – 0.5; MgSO₄ × 7H₂O – 0.2; CaCl₂ – 0.005 (HiMedia Laboratories); среда Мюллер-Хинтон (Sigma) и Триптон-соевый бульон (Sigma) были использованы для получения бактериальных биопленок.

Для определения эффективности исследуемых соединений и препаратов сравнения в отношении бактерий в составе биопленок, клетки бактерий с начальной плотностью культуры 3×10^7 КОЕ/мл выращивали в БМ-бульоне в течение 2 суток при температуре 37°C. Затем вносили исследуемые вещества и выдерживали в течение суток. После удаления культуральной жидкости из лунок, однократно промывали раствором 0.9% NaCl и оценивали жизнеспособность клеток в культуральной жидкости и в составе биопленок методом флуоресцентной микроскопии и подсчета КОЕ [50]: готовили серийные $10 \pm$ кратные разведения жидкой бактериальной культуры из каждой лунки планшета в 0.9% NaCl и по 3 мкл суспензии переносили на чашки с агаризованной средой, затем лунки дважды промывали 0.9% раствором NaCl для удаления неадгезированных клеток, и биопленки ресуспендировали в 0.9% растворе NaCl путем механического удаления пленки с последующей обработкой ультразвуком в течение 2 мин

и таким же образом переносили на чашки с агаризованной средой. Эксперименты в одинаковых условиях проводили 4 раза (в дубликатах внутри одного повтора). Статистическую значимость различий при определении количества колоний путем подсчета КОЕ из серии разведений оценивали по формуле:

$$10 \log_{10}(c),$$

где c – полученное число клеток. Статистическую значимость в серии оценивали с использованием U-теста Манна-Уитни в независимых повторах. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

Мутагенность соединения (10) в тесте Эймса с метаболической активацией (спот-тест). Был задействован штамм из коллекции микроорганизмов DSM *Salmonella typhimurium* TA100. При проведении теста Эймса для культивирования микроорганизмов были использованы: нижний агар (НА) (г/л): агар-агар – 20, глюкоза – 20; pH 7.2, солевой концентрат (г/л): цитрат натрия трехзамещенный – 2; $K_2HPO_3 \cdot 3H_2O$ – 42; KH_2PO_3 – 18; $(NH_4)_2SO_4$ – 4; $MgSO_4$ – 0.2. Верхний агар (ВА) [51] (г/л): агар – 6; NaCl – 6; после автоклавирования вносили раствор гистидина/биотина. Раствор гистидина/биотина (0.5 мМ), (г/л): L-гистидин солянокислый – 9.6; биотин – 12.4. Раствор стерилизовали в водяной бане 20 мин при температуре 100°C. При выращивании штамма *S. typhimurium* TA100 в среду вносили ампициллин до конечной концентрации в среде 100 мкг/мл.

В основе теста лежит способность ауксотрофных по гистидину штаммов *Salmonella typhimurium* под действием мутагенов ревертировать к прототрофности [51]. Для проведения теста с метаболической активацией использовали постмитохондриальный супернатант (C9) печени крыс (Trinova Biochem GmbH, Германия). *S. typhimurium* TA100 в объеме 5 мл ночной культуры переносили в 20 мл свежей среды, содержащей селективные антибиотики и инкубировали при 37°C в течение 2 ч до достижения экспоненциальной фазы роста. Затем клетки собирали центрифугированием в течение 15 мин при 4000 об/мин. Осадок ресуспендировали, перед проведением эксперимента на льду готовили микросомальную активирующую смесь, которая включала 1% постмитохондриальный супернатант, 4 мМ НАДФ, 5 мМ глюкозо-6-фосфат, 33 мМ KCl, 8 мМ $MgCl_2$ и 0.1 М фосфатный буфер (pH = 7.4). В качестве положительного контроля использовался 2-амино-

антрацен в концентрации 0.6 мкг/чашку. В стерильные чашки Петри заливали нижний агар. В 3 мл верхнего агара вносили 100 мкл бактериальной суспензии, 500 мкл микросомальной активирующей смеси и исследуемые соединения. Содержимое перемешивали и наслаивали на нижний агар. Чашки инкубировали при 37°C. После 48 ч инкубации проводили учет результатов по индукции обратных мутаций к прототрофности по гистидину. Тестируемое вещество считали мутагенным, если число колоний-ревертантов в опыте достоверно превышало таковое в контроле (растворителе) более чем в 2 раза.

Исследование острой токсичности соединения (10) при внутрижелудочном введении мышам. Исследование острой токсичности соединения (10) проводилось на мышах CD-1 (ICR) (6–8 недель, 20–25 г). Формировали группы, состоящие из 12 животных обоего пола (6 самок и 6 самцов). Использовали однократное внутрижелудочное введение с применением желудочного зонда, доза составляла 2000 мг/кг. Исследуемое соединение вводили лишенным корма животным (на промежуток времени не менее 3–4 ч) со свободным доступом к воде. Объем введения был рассчитан индивидуально для каждого животного, основываясь на массе тела, зарегистрированной непосредственно перед введением вещества. Доступ к воде и корму был возобновлен через 1 ч после введения. Животные наблюдались индивидуально, период постнаблюдения составил 14 дней. В ходе эксперимента проводили оценку общего состояния (интегральные показатели) и клинический осмотр животных. После окончания эксперимента проводили макроскопический анализ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе синтезирована библиотека из 11 производных пиридоксина, содержащих 1,3-оксазолидин-2-оновые фрагменты во втором, пятом и шестом положениях. В результате скрининга их антибактериальной активности на бэталонных и 6 клинических штаммах грамположительных бактерий, а также токсичности *in vitro* в отношении условно нормальных клеток человека HSF, MSC и HEK-293 выявлено высокоактивное и малотоксичное соединение-лидер **10**. Его последующие исследования в отношении бактериальных биопленок *S. aureus* и *E. faecium* продемонстрировали сопоставимую, а в ряде случаев

превосходящую линезолид эффективность. Соединение **10**, в отличие от линезолида, не обладает мутагенным действием в тесте Эймса, а также обладает высокой безопасностью при внутрижелудочном введении мышам ($LD_{50} > 2000$ мг/кг). Полученные результаты показали, что производные пиридоксина, содержащие 1,3-оксазолидин-2-оновые фрагменты, представляют интерес при разработке антибактериальных лекарственных средств.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности №FZSM-2025-0005.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Работа не содержит описания исследований с использованием людей в качестве объектов исследования. Информированное согласие не требовалось.

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Протокол исследований согласован и утвержден Локальным этическим комитетом Казанского (Приволжского) федерального университета (протокол №49 от 27.06.2024).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли равноценный вклад в написание статьи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Jampilek J.* // *Curr. Med. Chem.* 2018. V. 25. P. 4972–5006.
<https://doi.org/10.2174/0929867324666170918122633>
2. *Ayukekbong J.A., Ntemgwa M., Atabe A.N.* // *ARIC.* 2017. V. 6. P. 1–8.
<https://doi.org/10.1186/s13756-017-0287-8>
3. *Munita J.M., Bayer A.S., Arias C.A.* // *Clin. Infect. Dis.* 2015. V. 61. P. 48–57.
<https://doi.org/10.1093/cid/civ523>
4. *Pendelton J.N., Gorman S.P., Gilmore B.F.* // *Exp. Rev. Anti-infective Therapy.* 2013. V. 11. P. 297–308.
<https://doi.org/10.1586/eri.13.12>
5. *Brickner S.J.* // *Curr. Pharm. Des.* 1996. V. 2. P. 175–194.
6. *Zhao Q., Xin L., Liu Y., Liang C., Li J., Jian Y., Li H., Shi Z., Liu H., Cao W.* // *J. Med. Chem.* 2021. V. 64. P. 10557–10580.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00480>
7. *Diekema D. J., Jones R. N.* // *Lancet.* 2001. V. 358. P. 1975–1982.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06964-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06964-1)
8. *Foti C., Piperno A., Scala A., Giuffrè O.* // *Molecules.* 2021. V. 26. P. 4280.
<https://doi.org/10.3390/molecules26144280>
9. *Wilson D.N., Schlutzenzen F., Harms J.M., Starosta A.L., Connell S.R., Fucini P.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. P. 13339–13344.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0804276105>
10. *Ippolito J.A., Kanyo Z.F., Wang D., Franceschi F.J., Moore P.B., Steitz T.A., Duffy E.M.* // *J. Med. Chem.* 2008. V. 51. P. 3353–3356.
<https://doi.org/10.1021/jm800379d>
11. *Cui Y., Dang Y., Yang Y., Zhang S., Ji R.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2005. V. 40. P. 209–214.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.10.012>
12. *Sadowy E.* // *Plasmid.* 2018. V. 99. P. 89–98.
<https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2018.09.011>
13. *Stefani S., Bongiorno D., Mongelli G., Campanile F.* // *Pharmaceuticals.* 2010. V. 3. P. 1988–2006.
<https://doi.org/10.3390/ph3071988>
14. *Auckland C., Teare L., Cooke F., Kaufmann M.E., Warner M., Jones G., Bamford K., Ayles H., Johnson A.P.* // *J. Antimicrob. Chemother.* 2002. V. 50. P. 743–746.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkf246>
15. *Tsiodras S., Gold H.S., Sakoulas G., Eliopoulos G.M., Wennersten C., Venkataraman L., Moellering R.C., Ferraro M.J.* // *Lancet.* 2001. V. 358. P. 207–208.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)05410-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05410-1)
16. *Beekmann S.E., Gilbert D.N., Polgreen P.M.* // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2008. V. 62. P. 407–410.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.08.009>
17. *Bozdogan B., Appelbaum P.C.* // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2004. V. 23. P. 113–119.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.11.003>
18. *Shaw K.J., Barbachyn M.R.* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011. V. 1241. P. 48–70.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06330.x>
19. *Gras J.* // *Drugs of Today.* 2014. V. 50. P. 729–737.
<https://doi.org/10.1358/dot.2014.50.11.2233783>
20. *Hoy S.M.* // *Drugs.* 2021. V. 81. P. 1587–1591.
<https://doi.org/10.1007/s40265-021-01576-0>
21. *Yuan S., Shen D.-D., Bai Y.-R., Zhang M., Zhou T., Sun C., Zhou L., Wang S.-Q., Liu H.-M.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2023. V. 250. P. 115239.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115239>

22. 2023 Antibacterial agents in clinical and preclinical development
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376944/-9789240094000-eng.pdf>
23. Selvakumar N., Srinivas D., Khera M.K., Kumar M.S., Mamidi R.N.V.S., Sarnaik H., Charavaryamath C., Rao B.S., Raheem M.A., Das J., Iqbal J., Rajagopalan R. // *J. Med. Chem.* 2002. V. 45. P. 3953–3962.
<https://doi.org/10.1021/jm020092y>
24. Gravestock M.B., Acton D.G., Betts M.J., Dennis M., Hatter G., McGregor A., Swain M.L., Wilson R.G., Woods L., Wookey A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. V. 13. P. 4179–4186.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.07.033>
25. Phillips O.A., Sharaf L.H. // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2016. V. 26. P. 591–605.
<https://doi.org/10.1517/13543776.2016.1168807>
26. Jiang J., Hou Y., Duan M., Wang B., Wu Y., Ding X., Zhao Y. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021. V. 32. P. 127660.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127660>
27. Yang T., Chen G., Sang Z., Liu Y., Yang X., Chang Y., Long H., Ang W., Tang J., Wang Z., Li G., Yang S., Zhang J., Wei Y., Luo Y. // *J. Med. Chem.* 2015. V. 58. P. 6389–6409.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00152>
28. Genin M.J., Allwine D.A., Anderson D.J., Barbachyn M.R., Emmert D.E., Garmon S.A., Graber D.R., Grega K.C., Hester J.B., Hutchinson D.K., Morris J., Reischer R.J., Ford C.W., Zurenko G.E., Hamel J.C., Schaadt R.D., Stapert D., Yagi B.H. // *J. Med. Chem.* 2000. V. 43. P. 953–970.
<https://doi.org/10.1021/jm990373e>
29. Srivastva B.K., Jain M.R., Solanki M., Soni R., Valani D., Gupta S., Mishra B., Takale V., Kapadnis P., Patel H., Pandya P., Patel J.Z., Patel P.R. // *Eur. J. Med. Chem.* 2008. V. 43. P. 683–693.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.05.003>
30. Gordeev M. F., Hackbarth C., Barbachyn M.R., Banitt L.S., Gage J.R., Luehr G.W., Gomez M., Trias J., Morin S.E., Zurenko G.E., Parker C.N., Evans J.M., White R.J., Patel D.V. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. V. 13. P. 4213–4216.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.07.021>
31. Fan H., Xu G., Chen Y., Jiang Z., Zhang S., Yang Y., Ji R. // *Eur. J. Med. Chem.* 2007. V. 42. P. 1137–1143.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.01.012>
32. Химия пиридоксина в разработке лекарственных средств / Ю.Г. Штырлин, М.Н. Агафонова, О.В. Бондарь, К.В. Балакин, Р.М. Хазиев, Р.Р. Казакова, С.В. Сапожников, А.Д. Стрельник, М.В. Пугачев, Н.В. Штырлин. Казань: Изд-во Казанского университета, 2022. 164 с.
33. Pugachev M. V., Shtyrilin N. V., Sysoeva L.P., Nikitina E. V., Abdullin T.I., Iksanova A.G., Ilaeva A.A., Musin R.Z., Berdnikov E.A., Shtyrilin Y.G. // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. V. 21. P. 4388–4395.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.051>
34. Shtyrilin N.V., Kayumov A.R., Agafonova M.N., Garipov M.R., Gatina A.E., Pugachev M.V., Bulatova E.S., Grishaev D.Y., Iksanova A.G., Khaziev R.M., Ganiev I.M., Aimaletdinov A.M., Gnezdilov O.I., Shtyrilin Y.G. // *Eur. J. Med. Chem.* 2023. V. 261. P. 115798.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115798>
35. Штырлин Н.В., Лисовская С.А., Сапожников С.В., Иксанова А.Г., Аймалетдинов А.М., Валиуллин Л.Р., Балакин К.В., Штырлин Ю.Г. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2025. Т. 74. № 4. С. 1106–1119.
36. Shtyrilin N.V., Sapozhnikov S.V., Nikitina E.V., Iksanova A.G., Agafonova M.N., Kayumov A.R., Bulatova E.S., Kazakova R.R., Vafina R.M., Pugachev M.V., Gatina A.E., Shtyrilin Y.G., Balakin K.V., Shtyrilin Y.G. // *Rus. J. Gen. Chem.* 2024. V. 94. P. 1879–1904.
<https://doi.org/10.1134/s1070363224080012>
37. Штырлин Ю.Г., Штырлин Н.В., Пугачев М.В., Павельев Р.С., Иксанова А.Г., Никитина Е.В., Дзюркевич М.С. // Патент RU2636751C1, 2017.
38. Штырлин Ю.Г., Штырлин Н.В., Стрельник А.Д., Сапожников С.В., Иксанова А.Г., Казакова Р.Р., Агафонова М.Н. // Патент RU2641309C1, 2018.
39. Штырлин Ю.Г., Штырлин Н.В., Сапожников С.В., Иксанова А.Г., Никитина Е.В., Казакова Р.Р., Лисовская С.А. // Патент RU2666544C1, 2018.
40. Shtyrilin N.V., Vafina R.M., Pugachev M.V., Khaziev R.M., Nikitina E.V., Zeldi M.I., Iksanova A.G., Shtyrilin Y.G. // *Russ. Chem. Bull.* 2016. V. 65. P. 537–545.
<https://doi.org/10.1007/s11172-016-1334-y>
41. Shtyrilin N.V., Dobrynin A.B., Madzhidov T.I., Pugachev M.V., Sysoeva L.P., Musin R.Z., Litvinov I.A., Klimovitskii E.N., Shtyrilin Y.G. // *Russ. J. Org. Chem.* 2011. V. 47. P. 100–108.
<https://doi.org/10.1134/S107042801101012X>
42. Iwata M., Kuzuhara H., Emoto S. // *Chem. Lett.* 1976. V. 5. P. 17–18.
<https://doi.org/10.1246/cl.1976.17>
43. Khaziev R., Shtyrilin N., Pavelyev R., Nigmatullin R., Gabbasova R., Grishaev D., Shtro A., Galochkina A., Nikolaeva Y., Vinogradova T., Manicheva O., Dogonadze M., Gnezdilov O., Sokolovich E., Yablonskiy P., Balakin K., Shtyrilin Y. // *Lett. Drug Des. Disc.* 2019. V. 16. P. 1360–1369.
<https://doi.org/10.2174/1570180816666190911150705>
44. Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>

45. AMRmap - онлайн-платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России.
<https://amrmap.ru/>
46. *Flemming, H.-C., Wingender J., Szewzyk U., Steinberg P., Rice S.A., Kjelleberg S.* // *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. V. 14. P. 563–575.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94>
47. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности
<https://rustestm.ru/wp-content/uploads/2021/10/gost-12-1-007-76-vrednye-veshchestva-klassifikaciya-i-obshchie-trebovaniya.pdf>
48. СГС – Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ.
https://cwm.unitar.org/publications/publications/cwghs/GHS_Companion_Guide_final_June2010_RUS.pdf
49. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04) / Москва: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 91 с.
50. *Herigstad B., Hamilton M., Heersink J.* // *J. Microbiol. Methods.* 2001. V. 44. P. 121–129.
[https://doi.org/10.1016/S0167-7012\(00\)00241-4](https://doi.org/10.1016/S0167-7012(00)00241-4)
51. *Mortelmans, K., Zeiger E.* // *Mutat. Res.* 2000. V. 455. P. 29–60.
[https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(00\)00064-6](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(00)00064-6)

Synthesis and Biological Properties of Pyridoxine Derivatives Containing 1,3-Oxazolidine-2-one Fragments

A. S. Akchurin*, N. V. Shtyrilin*, S. V. Sapozhnikov*, E. S. Bulatova*, M. N. Agafonova*, T. R. Azmetov*, R. M. Vafina*, A. R. Kayumov*, E. Yu. Trizna*, D. R. Baidamshina*, M. N. Mansurova*, D. Yu. Grishaev*, and Yu. G. Shtyrilin*,[#]

[#] Phone: +7(843)206-52-69 (48-90); e-mail: Yurii.Shtyrilin@kpfu.ru

* Kazan (Volga Region) Federal University, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

A library of 11 pyridoxine derivatives with 1,3-oxazolidin-2-one fragments in positions 2, 5, and 6 was synthesized. Studies of the antibacterial activity of the obtained compounds on 6 reference and 6 clinical strains of Gram-positive bacteria and cytotoxicity against conditionally normal human cells *in vitro* revealed a highly active and low-toxicity lead compound containing a 1,3-oxazolidin-2-one fragment in position 5 of pyridoxine. Further in-depth studies of this compound against bacterial biofilms of *S. aureus* and *E. faecium* demonstrated comparable and, in some cases, superior efficacy to the drug linezolid. At the same time, unlike linezolid, the lead compound does not exhibit a mutagenic effect in the Ames test and is highly safe when administered intragastrically to mice (LD₅₀ >2000 mg/kg).

Keywords: oxazolidinones, pyridoxine, resistance, antibacterial activity, toxicity, mutagenicity