

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038393**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.20

(21) Номер заявки
201992370

(22) Дата подачи заявки
2018.05.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/439* (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**(31) **62/502,867**(32) **2017.05.08**(33) **US**(43) **2020.03.31**(86) **PCT/US2018/031593**(87) **WO 2018/208769 2018.11.15**

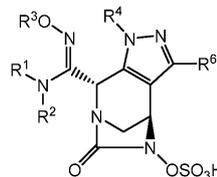
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭНТАСИС ТЕРАПЕУТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Комита-Превуар Жанель, Дюран-Ревий Тома Франсуа, Гулер Сейтниг, Ромеро Ян, Сильвестер Марк, Томмаси Рубен, Велес-Вега Камило, У Сяюнь, Чжан Цзин (US)

(74) Представитель:
Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Строкова О.В., Лебедев В.В., Христофоров А.А., Пармонова К.В., Глухарёва А.О. (RU)

(56) WO-A1-2014141132
US-A1-2009018329
US-A1-2010093784
WO-A1-2013030735
US-A1-2013289012

(57) Предложены антибактериальные соединения, представленные формулой



или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^6 имеют значения, определенные в настоящем изобретении. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения по изобретению, и применение для лечения бактериальной инфекции.

B1**038393****038393****B1**

Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/502867, поданной 8 мая 2017 г., полное содержание которой включено в данное описание посредством ссылки.

Заявление о спонсировании разработок правительством

Это изобретение было разработано при государственной поддержке в рамках гранта № IDSEP160030, предоставленного Управлением здравоохранения и социальных служб США помощника секретаря по готовности и реагированию. Правительство имеет определенные права на настоящее изобретение.

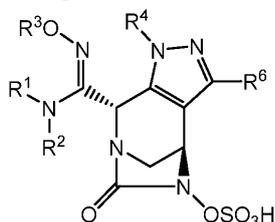
Уровень техники

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) ежегодно в одних только Соединенных Штатах происходит 51000 случаев возникновения внутрибольничных инфекций *P. aeruginosa*, причем более 6000 (13%) из этих инфекций происходят от штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (резистентностью). Это приводит в среднем к 400 смертельным случаям в год. Европейский центр по контролю и профилактике заболеваний приводит еще более высокие значения: по оценкам, в 2009 г. проведено примерно 800000 дополнительных дней в стационаре и возникло 10000 дополнительных смертельных случаев от устойчивых штаммов *P. aeruginosa*. В настоящее время показатель множественной лекарственной устойчивости для *P. aeruginosa* составляет примерно 20%, и, как ожидается, к 2040 г. он возрастет до 30%.

Современные способы лечения *P. aeruginosa* включают β-лактамы антибиотики. Несмотря на то, что некоторые β-лактамы демонстрируют многообещающие результаты *in vitro*, большинство из них, если не все, теряют эффективность ввиду высокой резистентности в клинических условиях. Из-за сохраняющейся резистентности и предполагаемого увеличения инфицирования разработка новых антибактериальных средств, особенно тех, которые не подвержены или слабо подвержены воздействию механизмов резистентности, наблюдаемых в настоящее время в клиниках, является важной потребностью медицины.

Краткое описание

Настоящее изобретение относится к антибактериальным соединениям, которые можно применять, среди прочего, для лечения бактериальных инфекций. Такие соединения представлены формулой



или их фармацевтически приемлемыми солями, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^6 имеют значения, определенные в настоящем изобретении.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Также предложено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для лечения бактериальной инфекции.

Краткое описание фигур

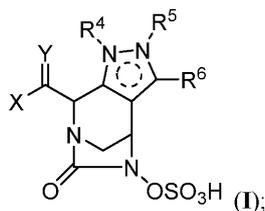
На фиг. 1 показана эффективность *in vivo* соединения PBP2 (препарат сравнения 1) в отношении клинического изолята *P. aeruginosa* (ARC6347, AmpC+, RoxB+) в модели нейтропении бедра у мышей.

На фиг. 2 показана эффективность *in vivo* соединения PBP3 согласно настоящему изобретению (пример 40) в отношении клинического изолята *P. aeruginosa* (ARC6347, AmpC+, RoxB+) в модели нейтропении бедра у мышей.

Подробное описание изобретения

1. Общее описание соединений.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, где X представляет собой H, CN, C(O)NR¹R², NR¹R² или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный NHC(O)R^g или NHS(O)NH₂;

Y представляет собой NOR³; или R³ и X совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из (C₁-C₆)алкила, C=O, C(O)OH и C(O)O(C₁-C₆)алкила, где указанный (C₁-C₆)алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из OH, (C₁-C₆)алкокси, фенила и 5-6-членного гетероарила, где указанный 5-6-членный гетероарил необязательно замещен NH₂, NH(C₁-C₆)алкилом и N((C₁-C₆)алкил)₂;

R¹ и R², каждый независимо, представляет собой водород, циано, C(O)NH₂, NH₂, OH, (C₁-C₆)алкокси или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R⁷;

R³ представляет собой водород, C(O)(C₁-C₆)алкил, C(O)NR^dR^e, SO₂NH₂, SO₂OH или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним или более R⁷;

каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил или C(O)NR^aR^b, где указанный (C₁-C₆)алкил для R⁴, R⁵ и R⁶ необязательно замещен одним или более R⁷, при условии, что по меньшей мере один из R⁴ и R⁵ представляет собой не водород, и при условии, что R⁴ и R⁵ не присутствуют, когда соответствующий атом азота, к которому присоединены R⁴ и R⁵, связан с соседним атомом кольца посредством двойной связи;

каждый R⁷ независимо выбран из галогена, OH, OR^c, (C₁-C₆)алкокси, CN, 4-6-членного гетероцикла, 5-6-членного гетероарила, фенила, C(=NH)NH₂, NHC(=NH)NH₂, NR^dR^e, C(O)OH, C(=NO)(C₁-C₆)алкил-NH₂, NHC(O)(C₁-C₆)алкила, C(O)NR^dR^e, SO₂R^f и S(O)R^f, где указанный 5-6-членный гетероарил необязательно замещен NH₂, а указанный фенил необязательно замещен NH₂;

каждый из R^a, R^b, R^d и R^e независимо представляет собой водород, OH, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, фенил, OSO₂OH, 4-6-членный циклоалкил, 4-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, где каждый из указанных (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкокси для R^a, R^b, R^d и R^e необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из OH, NH₂, C(O)OH, C(O)O(C₁-C₆)алкила, NHC(O)NH₂, NHC(O)NH(C₁-C₆)алкила, C(O)NH₂, NHC(O)N((C₁-C₆)алкил)₂, NHC(O)(C₁-C₆)алкила, NHC(O)галоген(C₁-C₆)алкила, 4-6-членного гетероцикла, 5-6-членного гетероарила, NH(C₁-C₆)алкила и N((C₁-C₆)алкил)₂, где каждый из указанных фенила, 4-6-членного гетероцикла, 4-6-членного циклоалкила и 5-6-членного гетероарила для R^a, R^b, R^d и R^e, и указанных 5-6-членной необязательной гетероарильной группы для (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкокси для R^a, R^b, R^d и R^e необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из (C₁-C₆)алкила, NH₂, NH(C₁-C₆)алкила и -N((C₁-C₆)алкил)₂;

R^c представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из C(=NH)NH₂, C(=NH)NH(5-6-членный гетероцикл), C(=NH)NH(C₁-C₆)алкила, NHC(=NH)NH₂, -NR^dR^e, C(O)NR^dR^e, SO₂R^f и SOR^f, где указанный (C₁-C₆)алкил в группе C(=NH)NH(C₁-C₆)алкила необязательно замещен одной или более группами, выбранными из NH₂, NH(C₁-C₆)алкила и N((C₁-C₆)алкил)₂;

R^f представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил; и

R^g представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из C=O и (C₁-C₆)алкила.

Описанные в настоящем изобретении соединения проявляют антибактериальную активность и действуют как ингибиторы пенициллинсвязывающего белка 3 (PBP3), а в некоторых случаях также как ингибиторы PBP1. См., например, табл. 6 и 7. Описанные в настоящем изобретении ингибиторы PBP3 также обладают существенными улучшениями *in vivo* по сравнению с известными ингибиторами PBP2. См., например, "профилирование *in vivo* для ингибиторов PBP *P. aeruginosa*" в разделе примеров, а также на фиг. 1 и 2, где пример 40 настоящего описания сравнивали с ингибитором PBP2 (препарат сравнения 1). Единственное структурное различие между примером 40 и препаратом сравнения 1 заключается в замене аминотетра на N-метил-амидоксимную группу. Тем не менее, препарат сравнения 1 не был активен в отношении клинического изолята *P. aeruginosa* в модели нейтропении бедра у мышей (в этом исследовании стазис не был достигнут даже при воздействии 100% времени выше МПК (минимальной подавляющей концентрации)), тогда как пример 40 настоящего изобретения продемонстрировал высокую эффективность (снижение более чем на 2 log(KOE/г) при воздействии 57% времени выше МПК). Также было обнаружено, что замена карбонила оксимом обеспечивает улучшение биохимической активности PBP3 и снижение МПК для грамотрицательных патогенов. См., например, данные в табл. 5-7, где приведено сравнение результатов, полученных для препарата сравнения 2, с результатами, полученными для оксимов согласно настоящему изобретению.

2. Определения.

При использовании для описания химической группы, которая может иметь несколько точек присоединения, дефис (-) обозначает точку присоединения этой группы к переменной, для которой приводится определение. Например, -NR^dR^e означает, что точка присоединения для этой группы находится на атоме азота.

Термины "галоген" и "гало", используемые в настоящем изобретении, относятся к атому, выбранному из фтора (фторо-, F), хлора (хлоро-, Cl), брома (бромо-, Br) и йода (йодо-, I).

Термин "алкил", используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, такого как "алкокси", "галогеналкил" и т.п., означает насыщенный одновалентный углеводородный радикал с прямой

или разветвленной цепью. Если не указано иное, алкильная группа обычно содержит 1-6 атомов углерода, т.е. (C₁-C₆)алкил. Используемый в настоящем изобретении термин "(C₁-C₆)алкильная" группа обозначает радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении.

Термин "галогеналкил" включает моно-, поли- и пергалогеналкильные группы, где галогены независимо выбраны из фтора, хлора, брома и йода.

Термин "алкокси" обозначает алкильный радикал, присоединенный через связывающий атом кислорода, например -О-алкил. Например, "(C₁-C₄)алкокси" включает метокси, этокси, пропокси и бутокси.

Если не указано иное, термин "гетероарил" относится к 5-12-членному ароматическому радикалу, содержащему 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых случаях атомы азота в гетероариле могут быть кватернизованы. Термин "гетероарил" может использоваться взаимозаменяемо с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический". Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Моноциклический гетероарил включает, например, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиadiaзолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил и т.д. Бициклические гетероарилы включают группы, в которых моноциклическое гетероарильное кольцо конденсировано с одним или более арильными или гетероарильными кольцами. Неограничивающие примеры включают индолил, бензооксазолил, бензооксодиазолил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, хиназолинил, хиноксалинил, пирролопиридинил, пирролопиримидинил, пирролопиридинил, тиенопиридинил, тиенопиримидинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Понятно, что когда указаны необязательные заместители в гетероарильной группе, они могут присутствовать в любом замещаемом положении и включают, например, положение, в котором указанный гетероарил присоединен.

Если не указано иное, термин "гетероциклил" обозначает 4-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероцикльиное кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал" в настоящем изобретении используются взаимозаменяемо. Указанное гетероциклическое кольцо может быть присоединено к боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, если это приводит к образованию стабильной структуры. Гетероцикльиная группа может быть моноциклической или бициклической. Примеры моноциклических насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пирролидонил, пиперидинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, морфолинил, дигидрофуранил, дигидропиранил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, дигидропиримидинил, тетрагидропиримидинил, дигидрооксадиазолил и дигидроизоксазолил. Бициклические гетероцикльиные группы включают, например, ненасыщенные гетероциклические радикалы, конденсированные с другим ненасыщенным гетероциклическим радикалом, циклоалкильным, арильным или гетероарильным кольцом, например бензодиоксолил, дигидробензодиоксолил, дигидробензофуранил и т.п. Понятно, что, когда указаны необязательные заместители в гетероцикльиной группе, они могут присутствовать в любом замещаемом положении и включают, например, положение, в котором указанный гетероциклил присоединен.

Некоторые из описанных в настоящем изобретении соединений могут существовать в различных стереоизомерных формах. Стереоизомеры - это соединения, которые отличаются только пространственным расположением. Энантиомеры представляют собой пары стереоизомеров, чьи зеркальные изображения не совмещаются в пространстве, чаще всего потому, что они содержат асимметрично замещенный атом углерода, который действует как хиральный центр. Термин "энантиомер" относится к одной молекуле из пары молекул, представляющих собой зеркальные отражения друг друга, не совмещаемые в пространстве. Диастереомеры представляют собой стереоизомеры, которые содержат два или более асимметрично замещенных атома углерода. Символ "*" в структурной формуле обозначает присутствие хирального углеродного центра. "R" и "S" обозначают конфигурацию заместителей вокруг одного или нескольких хиральных атомов углерода. Таким образом, "R*" и "S*" обозначают относительные конфигурации заместителей вокруг одного или нескольких хиральных атомов углерода.

Термин "рацемат" или "рацемическая смесь" обозначает соединение эквимольных количеств двух энантиомеров, где такие смеси не проявляют оптической активности, т.е. они не вращают плоскость поляризованного света. Термин "геометрический изомер" обозначает изомеры, которые различаются по ориентации атомов-заместителей по отношению, например, к двойной углерод-углеродной связи, к оксиму, к оксимовому эфиру, к циклоалкильному кольцу или к бициклической системе с внутренним мостиком. Атомы (отличные от H) на каждой стороне углерод-углеродной двойной связи могут находиться в конфигурации E (заместители находятся на противоположных сторонах углерод-углеродной двойной связи) или Z (заместители ориентированы на одной стороне). "R", "S", "S*", "R*", "E", "Z", "син", "анти", "цис" и "транс" обозначают конфигурации, относящиеся к основной молекуле. Когда описанное в настоящем изобретении соединение названо или изображено структурой без указания конкретной геометрической изомерной формы, следует понимать, что указанное название или структура охватывает один геометрический изомер, свободный от других геометрических изомеров, смеси геометрических изомеров или смеси всех геометрических изомеров. Для оксимов и простых оксимных эфиров можно использовать

обозначения "Z" или "E" и "син" или "анти".

Когда изображена только структура, в случаях, когда NO-связь оксима обозначена как сплошная связь, это означает, что изображенный геометрический изомер имеет чистоту по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9% по массе относительно всех остальных изомеров. Чистота в процентах по отношению ко всем остальным изомерам представляет собой отношение массы одного изомера к массе других изомеров. Аналогично, в случаях, когда обозначен геометрический изомер NO-связи оксима (т.е. E или Z), это означает, что обозначенный геометрический изомер имеет чистоту по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9% по массе относительно всех других изомеров. В случае описанных в настоящем изобретении оксимов волнистая связь () указывает, что структура охватывает один геометрический изомер, свободный от других геометрических изомеров, смеси геометрических изомеров или смеси всех геометрических изомеров. Аналогичным образом, в случаях, когда геометрический изомер NO-связи оксима не обозначен, соединение охватывает один геометрический изомер, свободный от других геометрических изомеров, смеси геометрических изомеров или смеси всех геометрических изомеров.

Соединения по настоящему изобретению можно получить в виде отдельных энантиомеров энантиоспецифическим синтезом или отделить из энантиомерно обогащенной смеси. Обычные методы разделения включают в себя образование соли свободного основания каждого изомера из энантиомерной пары с использованием оптически активной кислоты (с последующей фракционной кристаллизацией и восстановлением свободного основания), формирование соли кислотной формы каждого энантиомера из энантиомерной пары с использованием оптически активного амина (с последующей фракционной кристаллизацией и восстановлением свободной кислоты) с образованием сложного эфира или амида каждого из энантиомеров из энантиомерной пары с использованием оптически чистой кислоты, амина или спирта (с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного вещества) или разделение энантиомерной смеси исходного материала или конечного продукта с использованием различных хорошо известных хроматографических методов. Кроме того, соединения можно получать в виде отдельных энантиомеров путем разделения рацемической смеси с помощью обычных методов хиральной хроматографии.

Когда стереохимия описанного в настоящем изобретении соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер имеет чистоту по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9% по массе относительно всех других стереоизомеров. Чистота в процентах по отношению ко всем остальным стереоизомерам представляет собой отношение массы одного стереоизомера к массе других стереоизомеров. Когда один энантиомер назван или изображен структурой, изображенный или названный энантиомер имеет оптическую чистоту по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9% по массе. Оптическая чистота в процентах по массе представляет собой отношение массы энантиомера к массе энантиомера плюс масса его оптического изомера.

Когда стереохимия описанного в настоящем изобретении соединения названа или изображена структурой, и названная или изображенная структура охватывает более одного стереоизомера (например, как в диастереомерной паре), следует понимать, что включены один из охватываемых стереоизомеров или любая смесь из охватываемых стереоизомеров. Кроме того, следует понимать, что стереоизомерная чистота названного или изображенного стереоизомера составляет по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9% по массе относительно всех других стереоизомеров. В этом случае стереоизомерная чистота определяется путем деления общей массы смеси стереоизомеров, охватываемых указанным названием или структурой, на общий вес смеси всех стереоизомеров.

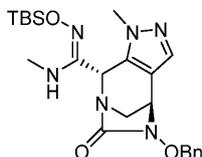
Когда описанное в настоящем изобретении соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии, и указанное соединение имеет один хиральный центр, следует понимать, что указанные название или структура охватывают один энантиомер соединения, свободный от соответствующего оптического изомера, рацемической смеси соединения или смесей, обогащенных одним энантиомером относительно соответствующего оптического изомера.

Когда описанное в настоящем изобретении соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии и, например, указанное соединение имеет более одного хирального центра (например, по меньшей мере два хиральных центра), следует понимать, что указанные название или структура включают один стереоизомер, свободный от других стереоизомеров, смесей стереоизомеров или смесей стереоизомеров, в которых один или более стереоизомеров обогащены относительно другого стереоизомера (других стереоизомеров). Например, указанные название или структура могут охватывать один стереоизомер, свободный от других диастереомеров, смесей стереоизомеров или смесей стереоизомеров, в которых один или более диастереомеров обогащены относительно другого диастереомера (других диастереомеров).

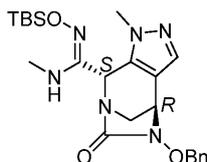
Все стереоизомеры в настоящем изобретении являются относительными (т.е. транс-рацемическими), если только за обозначениями R и S не следует звездочка (*), как в промежуточном соединении 29, промежуточном соединении 30, примере 40 и примере 41. Например, название "(4R,8S)-8-((Z)-N'-гидрокси-N'-метилкарбамидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метано-пироло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ила гидросульфат" в примере 1 означает, что соединение является транс-рацемическим. Например, название "(4R*,8S*)-8-((Z)-N'-гидрокси-N'-метилкарбамидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-

1H-4,7-метанопирозоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ила гидросульфат" в примере 40 означает, что стереохимия в хиральных центрах является абсолютной.

Все стереоизомеры в настоящем изобретении являются относительными (т.е. транс-рацемическими), если только стереоцентры соединения, когда они изображены, не обозначены как R и S, как в промежуточном соединении 29, промежуточном соединении 30, примере 40 и примере 41. Например,



означает, что стереохимия является относительной и соединение является транс-рацемическим, тогда как



означает, что стереохимия является абсолютной, как 4R*,8S*.

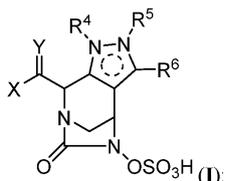
Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению находятся в пределах объема настоящего изобретения. Соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в форме фармацевтически приемлемых солей. Для применения в лекарственных средствах соли соединений по настоящему изобретению относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям". Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Термины "субъект" и "пациент" могут использоваться взаимозаменяемо и означают млекопитающее, нуждающееся в лечении, например домашних животных (например, собак, кошек и т.п.), сельскохозяйственных животных (например, коров, свиней, лошадей, овец, коз и т.п.) и лабораторных животных (например, крыс, мышей, морских свинок и т.п.). Обычно субъект представляет собой человека, нуждающегося в лечении.

Термины "ингибировать", "ингибирование" или "ингибируя" включают снижение исходного уровня биологической активности или процесса. Используемые в настоящем изобретении термины "лечение" и "лечить" относятся к обращению вспять, облегчению, задержке начала или замедлению развития заболевания или расстройства или одного или нескольких их симптомов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лечение можно назначать после развития одного или нескольких симптомов: терапевтическое лечение. В других вариантах реализации лечение можно назначать при отсутствии симптомов. Например, лечение может быть назначено восприимчивому индивидууму до появления симптомов (т.е. с учетом истории симптомов и/или с учетом воздействия определенных организмов или других факторов восприимчивости): профилактическое лечение. Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предотвращения или задержки их рецидива. Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" включает количество соединения, описанного в настоящем изобретении, которое вызывает биологический или медицинский ответ у субъекта, например снижение или ингибирование активности фермента или белка, связанных с бактериальной инфекцией, улучшение симптомов бактериальной инфекции или замедление или задержку прогрессирования бактериальной инфекции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения выражение "эффективное количество" включает количество соединения, описанного в настоящем изобретении, которое при введении субъекту эффективно, по меньшей мере частично, облегчает, ингибирует и/или ослабляет бактериальную инфекцию или ингибирует РВПЗ, и/или уменьшает или ингибирует рост бактерий, размножение или бактериальную нагрузку бактерий у субъекта.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к нетоксичным носителям, адъювантам или наполнителям, которые не разрушают фармакологическую активность соединения, с которым они приготовлены. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители, которые можно применять в композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, органические или неорганические носители, наполнители или разбавители, подходящие для фармацевтического применения.

3. Описание примерных соединений.

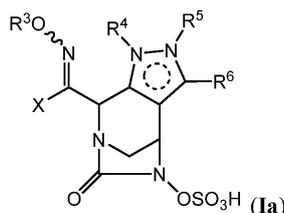
В первом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, при этом переменные являются такими, как описано выше.

Во втором варианте реализации настоящего изобретения Y представляет собой NOR³ в соединении формулы I, а R³ и X совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из (C₁-C₆)алкила, С=О или С(О)ОН, где указанный (C₁-C₆)алкил необязательно замещен ОН, фенилом или 5-6-членным гетероариллом, при этом указанный 5-6-членный гетероарилл необязательно замещен NH₂, и при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I. Альтернативно Y представляет собой NOR³ в соединении формулы I, а R³ и X совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол или 4,5-дигидроизооксазол, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из (C₁-C₄)алкила, С=О или С(О)ОН, где указанный (C₁-C₄)алкил необязательно замещен ОН, фенилом или тиазолилом, при этом указанный тиазолил необязательно замещен NH₂, и при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I.

В третьем варианте реализации настоящего изобретения указанный 4-6-членный циклоалкил для R^a, R^b, R^d и R^e в соединении формулы I представляет собой циклогексил и указанный 4-6-членный гетероцикл для R^s представляет собой пиперазинил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I или во втором варианте реализации настоящего изобретения. В четвертом варианте реализации настоящего изобретения соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia



или его фармацевтически приемлемую соль, где X представляет собой H, CN, C(O)NR¹R², NR¹R² или (C₁-C₆)алкил; каждый из R¹ и R² независимо представляет собой водород, циано или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним или более R⁷;

R³ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним или более R⁷; каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил или C(O)NR^aR^b, где указанный (C₁-C₆)алкил для R⁴, R⁵ и R⁶ необязательно замещен одним или более R⁷, при условии, что по меньшей мере один из R⁴ и R⁵ представляет собой не водород, и при условии, что R⁴ и R⁵ не присутствуют, когда соответствующий атом азота, к которому присоединены R⁴ и R⁵, связан с соседним атомом кольца посредством двойной связи;

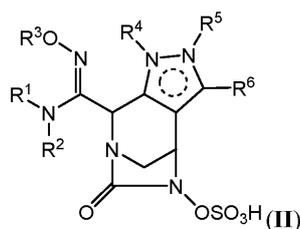
каждый R⁷ независимо выбран из галогена, ОН, OR^c, (C₁-C₆)алкокси, CN, 4-6-членным гетероциклом, 5-6-членным гетероарилом, фенилом, C(=NH)NH₂, NHC(=NH)NH₂, NR^dR^e, C(O)NR^dR^e, SO₂R^f и S(O)R^f;

каждый из R^a, R^b, R^d и R^e независимо представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, фенил, 4-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарилл, где каждый из указанных (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкокси для R^a, R^b, R^d и R^e необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из NH₂, NH(C₁-C₆)алкила и N((C₁-C₆)алкил)₂, и где каждый из указанных фенила, 4-6-членного гетероцикла и 5-6-членного гетероарила для R^a, R^b, R^d и R^e необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из (C₁-C₆)алкила, NH₂, NH(C₁-C₆)алкила и N((C₁-C₆)алкил)₂;

R^c представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из C(=NH)NH₂, C(=NH)NH(C₁-C₆)алкила, NHC(=NH)NH₂, -NR^dR^e, C(O)NR^dR^e, SO₂R^f и SOR^f, где указанный (C₁-C₆)алкил в группе C(=NH)NH(C₁-C₆)алкила необязательно замещен одной или более группами, выбранными из NH₂, NH(C₁-C₆)алкила и N((C₁-C₆)алкил)₂; и

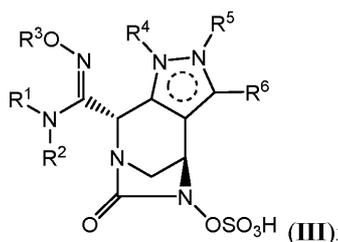
R^f представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил.

В пятом варианте реализации настоящего изобретения соединение формулы I представляет собой соединение формулы II



или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia.

В шестом варианте реализации настоящего изобретения соединение формулы I представляет собой соединение формулы II



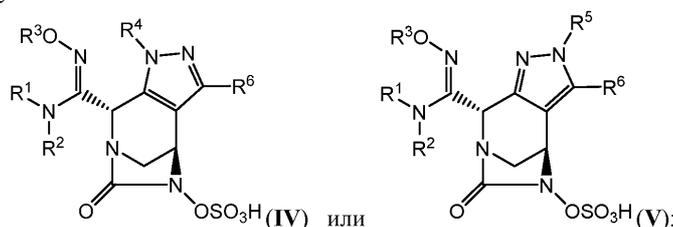
или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia.

В седьмом варианте реализации настоящего изобретения R^3 в любой из формул I, Ia, II или III представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный амино, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia. Альтернативно R^3 в любой из формул I, Ia, II или III представляет собой водород, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia.

В восьмом варианте реализации настоящего изобретения R^1 в любой из формул I, Ia, II или III представляет собой водород и R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia или в седьмом варианте реализации настоящего изобретения. Альтернативно R^1 в любой из формул I, Ia, II или III представляет собой водород и R^2 представляет собой метил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia или в седьмом варианте реализации настоящего изобретения.

В девятом варианте реализации настоящего изобретения каждый из R^1 и R^2 в любой из формул I, Ia, II или III представляют собой (C_1-C_6) алкил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia или в седьмом варианте реализации настоящего изобретения. Альтернативно каждый из R^1 и R^2 в любой из формул I, Ia, II или III представляет собой метил, при этом переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia или в седьмом варианте реализации настоящего изобретения.

В десятом варианте реализации настоящего изобретения соединение формулы I или Ia представляет собой соединение формулы II или V



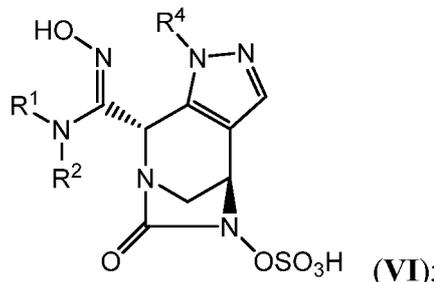
или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia, или в седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте реализации настоящего изобретения.

В одиннадцатом варианте реализации настоящего изобретения R^6 в любой из формул I, Ia, II, III, IV или V представляет собой водород, $-C(O)NR^aR^b$ или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный OR^c , при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia или в седьмом, восьмом или девятом варианте реализации настоящего изобретения.

В двенадцатом варианте реализации настоящего изобретения R^a в любой из формул I, Ia, II, III, IV или V представляет собой водород; R^b представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более (C_1-C_6) алкилом или (C_1-C_6) алкилом, необязательно замещенным $-OR^c$; и R^c представляет собой фенил, необязательно замещенный $-C(=NH)NH(C_1-C_6)$ алкил- NH_2 , при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia или в седьмом, восьмом, девятом или одиннадцатом варианте реализации настоящего изобретения. Альтернативно R^a в любой из формул I, Ia, II, III, IV или V представляет собой водород и R^b представляет собой пиразолил, обяза-

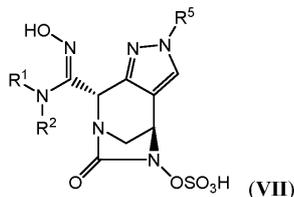
тельно замещенный одним или более (C₁-C₆)алкилом, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia или в седьмом, восьмом, девятом или одиннадцатом варианте реализации настоящего изобретения.

В тринадцатом варианте реализации настоящего изобретения соединение формулы I или Ia представляет собой соединение формулы VI



или его фармацевтически приемлемую соль, при этом переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia или в восьмом или девятом варианте реализации настоящего изобретения.

В четырнадцатом варианте реализации настоящего изобретения R⁴ в любой из формул I, Ia, II, III, IV, V или VI представляет собой C(O)NR^aR^b или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный NH₂; R^a представляет собой водород; R^b представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный NH₂, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia или в восьмом или девятом варианте реализации настоящего изобретения. Альтернативно R⁴ в любой из формул I, Ia, II, III, IV, V или VI представляет собой (C₁-C₆)алкил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia или в восьмом или девятом варианте реализации настоящего изобретения. В другом альтернативном случае R⁴ в любой из формул I, Ia, II, III, IV, V или VI представляет собой метил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia или в восьмом или девятом варианте реализации настоящего изобретения. В пятнадцатом варианте реализации настоящего изобретения соединение формулы I или Ia представляет собой соединение формулы VII



или его фармацевтически приемлемую соль, при этом переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia или в восьмом или девятом варианте реализации настоящего изобретения.

В шестнадцатом варианте реализации настоящего изобретения R⁵ в любой из формул I, Ia, II, III, IV, VI или VII представляет собой C(O)NR^aR^b или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный NH₂; R^a представляет собой водород; R^b представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный NH₂, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia или в восьмом или девятом варианте реализации настоящего изобретения. Альтернативно R⁵ в любой из формул I, Ia, II, III, IV, VI или VII представляет собой (C₁-C₆)алкил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia или в восьмом или девятом варианте реализации настоящего изобретения. В другом альтернативном случае R⁵ в любой из формул I, Ia, II, III, IV, VI или VII представляет собой метил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для формулы I или Ia или в восьмом или девятом варианте реализации настоящего изобретения. Конкретные примеры соединений приведены в разделе "Примеры". В настоящее изобретение включены также фармацевтически приемлемые соли, а также нейтральные формы указанных соединений.

4. Применение, состав и введение.

Описанные в настоящем изобретении соединения можно применять для лечения бактериальных инфекций, вызванных атипичными или грамотрицательными бактериями одного или более видов. Грамотрицательные бактерии включают, но не ограничиваются ими, следующие: *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia* spp., *dtrobacter* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Francisella tularensis*, *Yersinia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Legionella* spp. и *Neisseria gonorrhoeae*. Атипичные бактерии включают, но не ограничиваются ими, следующие: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* и *Legionella pneumophila*.

В некоторых аспектах указанные бактерии устойчивы к одному или более антибактериальным средствам, отличным от соединений, описанных в настоящем изобретении. Выражение "резистентность" и "антибактериальная резистентность" относится к бактериям, способным выдерживать воздействие одного или нескольких антибактериальных средств. В одном аспекте соединения, описанные в настоящем изобретении, можно применять для лечения бактериальных инфекций, вызванных грамотрицательными

бактериями или устойчивыми грамотрицательными бактериями. В другом аспекте соединения, описанные в настоящем изобретении, можно применять для лечения бактериальных инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae*, такими как *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter Spp*. В еще одном дополнительном аспекте соединения, описанные в настоящем изобретении, можно применять для лечения бактериальных инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, *A. baumannii* или *Enterobacteriaceae*, а также формами, устойчивыми к антибактериальным средствам. В еще одном дополнительном аспекте соединения, описанные в настоящем изобретении, можно применять для лечения бактериальных инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, а также формами, устойчивыми к антибактериальным средствам. Например, механизмы устойчивости у грамотрицательных бактерий включают, но не ограничиваются ими, экспрессию β -лактамазы расширенного спектра, экспрессию металло- β -лактамазы, экспрессию карбапенемазы, мутацию ДНК-гиразы, мутацию порина, сверхэкспрессию эффлюксной системы, модификацию липополисахаридов и экспрессию метилазы 16S рРНК. В одном аспекте настоящего изобретения бактериальная инфекция, которую лечат соединениями согласно настоящему изобретению, вызвана грамотрицательными бактериями. В другом аспекте настоящего изобретения бактериальная инфекция, которую лечат соединениями согласно настоящему изобретению, вызвана *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E.coli* или *K. pneumoniae* и другими *Enterobacteriaceae*. В следующем аспекте настоящего изобретения бактериальная инфекция, которую лечат соединениями согласно настоящему изобретению, вызвана *P. aeruginosa*. В другом аспекте настоящего изобретения бактериальная инфекция, которую лечат соединениями согласно настоящему изобретению, вызвана грамотрицательными бактериями, устойчивыми к антибактериальным средствам. В другом аспекте настоящего изобретения бактериальная инфекция, которую лечат соединениями согласно настоящему изобретению, вызвана штаммом *P. aeruginosa*, устойчивым к антибактериальным средствам. В еще одном аспекте настоящего изобретения бактериальная инфекция, которую лечат соединениями согласно настоящему изобретению, вызвана *Enterobacteriaceae*. В еще одном аспекте настоящего изобретения бактериальная инфекция, которую лечат соединениями согласно настоящему изобретению, вызвана *E. coli*, *K. pneumoniae* или *Acinetobacter spp*. В еще одном аспекте настоящего изобретения бактериальная инфекция, которую лечат соединениями согласно настоящему изобретению, вызвана патогеном, выбранным из *Burkholderia spp.*, *B. anthracis*, *Y. pestis* и *F. tularensis*.

Бактериальные инфекции, которые лечат соединениями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, респираторные инфекции (например, пневмония), инфекции кровотока (например, бактериемия), инфекции сердца (например, эндокардит), инфекции ЦНС (например, менингит, абсцесс головного мозга), инфекции уха (например, наружный отит), инфекции глаз (например, бактериальный кератит, эндофтальмит), инфекции желудочно-кишечного тракта (диарея, энтерит, энтероколит), инфекции мочевыводящих путей, кожные инфекции, внутрибрюшные инфекции, нозокомиальные инфекции и инфекции ран/ожогов. В одном аспекте настоящего изобретения соединения, описанные в настоящем изобретении, ингибируют пенициллинсвязывающий белок 3 (РВР3). Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования бактериального РВР3, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, одного или более соединений, описанных в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте соединения, описанные в настоящем изобретении, ингибируют пенициллинсвязывающий белок 1 (например, РВР1а и/или РВР1b). Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования бактериального РВР1, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, одного или более соединений, описанных в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования бактериального РВР1 (например, РВР1а и/или РВР1b) и бактериального РВР3, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, одного или более соединений, описанных в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящего изобретения соединения, описанные в настоящем изобретении, не являются специфическими ингибиторами пенициллинсвязывающего белка 2 (РВР2).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемым композициям, содержащим соединение, описанное в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель. Эти композиции можно применять для лечения одной или более бактериальных инфекций, описанных выше, а также для ингибирования РВР3.

Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, при помощи ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или при помощи имплантированного резервуара. Используемый в настоящем изобретении термин "парентеральный" включает в себя подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутривенную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную инъекцию или инфузию. В настоящее изобретение также включены жидкие дозированные формы, инъекционные составы, твердые дисперсионные формы и дозированные формы для местного или трансдермального введения соединения. Количество соединений согласно настоящему изобретению, которое можно комбинировать с материалами носителями с получением композиции в виде стандартной дозированной формы, будет

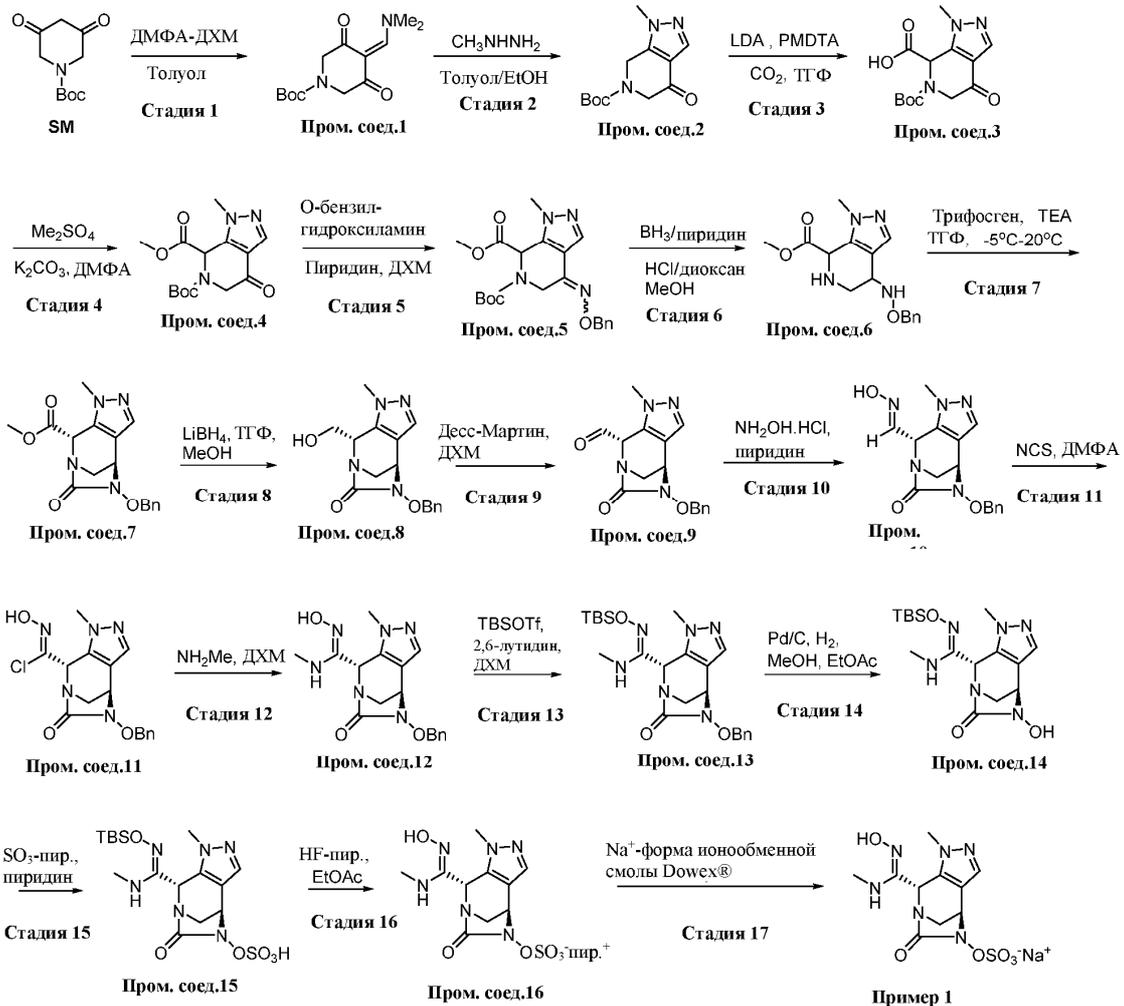
варьироваться в зависимости от пациента, подлежащего лечению, и конкретного способа введения.

Однако следует понимать, что конкретный уровень дозы и режим дозирования для любого отдельного пациента будет зависеть от множества факторов, включая возраст пациента, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, время введения и скорость экскреции, комбинации лекарственных средств, мнение лечащего врача и степень тяжести конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количество соединения согласно настоящему изобретению в указанной композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

Пояснительные примеры

Как показано в приведенных ниже примерах, в некоторых примерах реализации настоящего изобретения соединения получают в соответствии со следующими общими способами. Следует иметь в виду, что хотя общие способы отражают синтез некоторых соединений согласно настоящему изобретению, следующие общие способы, а также другие способы, известные любому специалисту в данной области техники, можно отнести ко всем соединениям и подклассам и видам каждого из этих соединений, как описано в настоящем изобретении.

Схема 1



Промежуточное соединение 1.

Параллельно проводили две партии следующей реакции в одинаковых масштабах. К смеси трет-бутил 3,5-диоксопиперидин-1-карбоксилата (275 г, 1,29 моль) в толуоле (1,95 л) добавляли 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (247,59 мл, 1,87 моль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 0,5 ч, затем перемешивали при температуре 50°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-((диметиламино)метил)-3,5-диоксопиперидин-1-карбоксилата (692 г, 99%) в виде желтого масла. MS: 269 ES+ (C₁₃H₂₀N₂O₄). Полученное соединение использовали непосредственно на следующем этапе.

Промежуточное соединение 2.

Параллельно проводили две партии следующей реакции в одинаковых масштабах. К раствору трет-бутил 4-((диметиламино)метил)-3,5-диоксопиперидин-1-карбоксилата (346 г, 1,29 моль) в этаноле (1,90 л) и толуоле (1,90 л) добавляли метилгидразин (168,1 мл, 3,21 моль). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получе-

нием остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , ДХМ/этилацетат = 1: 0 до 1:1) с получением трет-бутил 1-метил-4-оксо-1,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилата (540 г, 83%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,51 - 1,43 (m, 9H); 3,85 (s, 3H); 4,14 (s, 2H); 4,73 (шир. s, 2H); 7,88 (s, 1H).

Промежуточное соединение 3.

трет-Бутил 1-метил-4-оксо-1,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилат (50 г, 0,199 ммоль) растворяли в ТГФ (500 мл) и помещали в атмосферу N_2 . Реакционную смесь охлаждали до температуры -78°C и добавляли LDA (2М, 397,96 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 40 мин. В течение 1 ч вводили диоксид углерода в избытке, а затем указанной смеси позволяли вернуться к температуре окружающей среды и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 10% H_2SO_4 до pH 2,5 и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). К объединенным органическим слоям добавляли водный насыщенный раствор бикарбоната натрия до pH >7. Водную фазу отделяли и подкисляли добавлением раствора лимонной кислоты (10%). Затем смесь экстрагировали этилацетатом (4×500 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (58 г, 95%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующем этапе.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,48 (s, 9H); 4,02 (s, 3H); 4,12 (m, 1H); 4,65 - 4,52 (m, 1H); 6,16 (s, 1H); 7,90 (s, 1H).

Промежуточное соединение 4.

К раствору 6-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (58 г, 196,42 ммоль) в ДМФА (300 мл) добавляли диметилсульфат (196,42 мл, 245,52 ммоль) и перемешивали при температуре 25°C в течение 2 ч. К указанной смеси добавляли карбонат калия (10,86 г, 78,57 ммоль) и диметилсульфат (196,42 мл, 39,28 ммоль) и перемешивали при температуре 25°C в течение 12 ч. Добавляли дополнительное количество карбоната калия (5,43 г, 39,28 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч.

К реакционной смеси добавляли воду (500 мл) и экстрагировали ДХМ (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали 0,1н. HCl (300 мл), затем H_2O (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(трет-бутил) 7-метил 1-метил-4-оксо-1,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6,7-дикарбоксилата (50 г, 82%) в виде желтого масла. Полученное соединение использовали непосредственно на следующем этапе.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,49 (s, 9H); 3,03 - 2,82 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,59 (d, J= 18,4 Гц, 1H); 6,16 (s, 1H); 7,91 (s, 1H).

Промежуточное соединение 5.

К раствору 6-(трет-бутил) 7-метил 1-метил-4-оксо-1,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6,7-дикарбоксилата (50 г, 161,64 ммоль) в ДХМ (500 мл) добавляли пиридин (25,57 г, 323,28 ммоль) и гидрохлорид О-бензилгидроксиламина (25,80 г, 161,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 12 ч. Добавляли 10% винную кислоту (200 мл). Органический слой отделяли и промывали 2%-ной винной кислотой (200 мл). Объединенные водные слои промывали ДХМ (500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(трет-бутил) 7-метил (Z)-4-((бензилокси)имино)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6,7-дикарбоксилата (70 г, 104%) в виде желтого масла. Полученное соединение использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 6.

К раствору 6-(трет-бутил) 7-метил (Z)-4-((бензилокси)имино)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6,7-дикарбоксилата (60 г, 144,77 ммоль) в MeOH (240 мл) добавляли HCl/диоксан (4н., 36,16 мл, 144,77 ммоль) при температуре 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Боран-пиридиновый комплекс (13,45 г, 144,77 ммоль) добавляли при температуре $0-2^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 1,5 ч, затем добавляли HCl/диоксан (4М, 180,96 мл, 723,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 12 ч. Через реакционную смесь барботировали газообразный HCl (31,67 г, 868,62 ммоль). Добавляли ацетонитрил (500 мл) и перемешивали в течение 40 мин. Реакционную смесь фильтровали, осадок промывали ацетонитрилом (300 мл), затем МТБЭ (300 мл). Осадок на фильтре растворяли в этилацетате (500 мл) и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для доведения pH >7. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением метил 4-((бензилокси)амино)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилата (37 г, 81%) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,01 - 1,70 (m, 1H); 2,88 (dd, J= 2,8, 13,6 Гц, 1H); 3,32 (d, J= 13,4 Гц, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,82 - 3,78 (m, 3H); 3,94 (шир. s, 1H); 4,56 (s, 1H); 4,70 (s, 2H); 7,38 - 7,25 (m, 5H); 7,42 (s,

1Н).

Промежуточное соединение 7.

Описанные ниже взаимодействия проводили параллельно в двух потоках в одинаковом масштабе. К раствору метил 4-((бензилокси)амино)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилата (18,5 г, 58,48 ммоль) и триметиламина (130,4 мл, 935,68 ммоль) в ТГФ (360 мл) при температуре 0°C добавляли раствор трифосгена (6,94 г, 23,39 ммоль) в ТГФ (80 мл). Указанную смесь перемешивали при температуре 0°C и оставляли нагреваться до температуры 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре растворяли в ДХМ (200 мл) и доводили до pH <7 с помощью 1н. раствора HCl, затем экстрагировали ДХМ (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (12,00 г) в виде белого твердого вещества. Фильтрат реакционной смеси концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат/ДХМ = от 5/1/0 до 1/1/0,5) с получением дополнительного количества метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (13,00 г) в виде белого твердого вещества. Две партии (25,00 г, 62%) объединяли и использовали непосредственно на следующем этапе.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,23 (d, J = 11,2 Гц, 1H); 3,43 (dd, J = 2,9, 11,5 Гц, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,98 (d, J = 2,4 Гц, 1H); 4,86 (d, J = 11,8 Гц, 1H); 5,04 - 4,95 (m, 1H); 5,21 (s, 1H); 7,48 - 7,32 (m, 6H).

Промежуточное соединение 8.

Раствор боргидрида лития (2н. в ТГФ, 146,04 мл, 292,1 ммоль) добавляли к раствору метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (20 г, 58,42 ммоль) в метаноле (960 мл) и ТГФ (480 мл) при температуре -10°C. Полученную в результате смесь перемешивали при температуре -5°C в течение 1,5 ч. Затем указанную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал повторно растворяли в ДХМ (1000 мл) и добавляли воду (500 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток растирали с этилацетатом с получением (4R,8S)-5-(бензилокси)-8-(гидроксиметил)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-6-она (12,5 г, 68%) в виде белого твердого вещества. Полученное соединение использовали непосредственно на следующем этапе. MS: 315 ES+ (C₁₇H₁₈N₄O₄).

Промежуточное соединение 9.

К раствору (4R,8S)-5-(бензилокси)-8-(гидроксиметил)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-6-она (12,36 г, 39,36 ммоль) в дихлорметане (500 мл) при температуре окружающей среды добавляли периодинан Десс-Мартина (20,06 г, 47,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли водный раствор тиосульфата натрия (1н., 300 мл) и водный насыщенный раствор бикарбоната натрия (200 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Двухфазную смесь разделяли, затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном (500 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Флэш-хроматография (120 г силикагеля, 0-100% этилацетат/гексаны) позволяла получить (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбальдегид (9,72 г, 79%) в виде белого твердого вещества. MS: 313 ES+ (C₁₆H₁₆N₄O₃).

Промежуточное соединение 10.

К раствору (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбальдегида (8,62 г, 27,6 ммоль) в пиридине (120 мл) при температуре окружающей среды добавляли гидрохлорид гидросиламина (2,11 г, 30,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли водный раствор хлорида аммония (500 мл) и этилацетат (500 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (E)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбальдегид оксима (9,03 г, 99%) в виде белого твердого вещества. Полученное соединение использовали непосредственно на следующем этапе. MS: 328 ES+ (C₁₆H₁₇N₅O₃).

Промежуточное соединение 11.

К раствору (E)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбальдегид оксима (9,03 г, 27,6 ммоль) в ДМФА (300 мл) при комнатной температуре добавляли N-хлорсукцинимид (4,05 г, 30,36 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 2 ч, затем оставляли при температуре окружающей среды на ночь. К указанной смеси добавляли ледяную воду (500 мл) и этилацетат (500 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением ((4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбимидоил-

хлорида (9,98 г, 99%) в виде светло-желтого твердого вещества. Полученное соединение использовали непосредственно на следующем этапе. MS: 362 ES+ ($C_{16}H_{16}ClN_5O_3$).

Промежуточное соединение 12.

К раствору ((4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбимидаилхлорида (9,98 г, 27,6 ммоль) в ДХМ (360 мл) при комнатной температуре добавляли метиламин (2н. в ТГФ, 2,02 мл, 56,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (300 мл) и ДХМ (200 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали со смесью ДХМ и ацетона и фильтровали с получением (Z)-5-(бензилокси)-N'-гидрокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (7,27 г, 74%) в виде белого твердого вещества. Полученное соединение использовали непосредственно на следующем этапе. MS: 357 ES+ ($C_{17}H_{20}N_6O_3$).

Промежуточное соединение 13.

К раствору (Z)-5-(бензилокси)-N'-гидрокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (6,88 г, 19,31 ммоль) в ДХМ (500 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (4,88 мл, 21,24 ммоль) и 2,6-лутидин (2,7 мл, 23,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 30°C в течение 2 ч. Затем в указанную смесь добавляли ДХМ (300 мл) и насыщенный водный раствор хлорида аммония (300 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта.

Неочищенный продукт растирали со смесью гексанов и этилацетата и фильтровали с получением (4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (9,17 г, 99%) в виде белого твердого вещества. MS: 471 ES+ ($C_{23}H_{34}N_6O_3Si$).

Промежуточное соединение 14.

Раствор (4R, 8S,Z)-5-(бензилокси)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (1,3 г, 2,76 ммоль) в MeOH (60 мл) и этилацетате (150 мл) продували азотом 3 раза, затем добавляли 10% Pd/C (294 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем указанную реакцию смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением (4R,8S,Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-гидрокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (1,02 г, 97%) в виде белого твердого вещества. MS: 381 ES+ ($C_{16}H_{28}N_6O_3Si$).

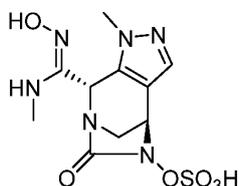
Промежуточное соединение 15.

К раствору (4R,8S,Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-гидрокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (400 мг, 1,05 ммоль) в пиридине (20 мл) при температуре окружающей среды добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (1338 мг, 8,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Материал очищали на короткой подушке из силикагеля, элюируя гексанами (100 мл), затем этилацетатом/гексанами (1:1, 100 мл), этилацетатом (100 мл) и ацетоном (200 мл). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением (4R,8S)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (400 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. MS: 461 ES+ ($C_{16}H_{28}N_6O_6SSi$).

Промежуточное соединение 16.

К раствору (4R,8S)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (130 мг, 0,28 ммоль) в этилацетате (15 мл) при температуре окружающей среды добавляли HF-пиридин (0,01 мл, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Полученное твердое вещество очищали хроматографией с обращенной фазой (Sepabeads, 100% вода) с получением пиридиевой соли (4R,8S)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (71 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. MS: 345 ES- ($C_{10}H_{14}N_6O_6S$).

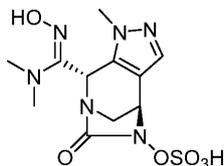
Пример 1.



Пиридиевую соль (4R,8S)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (71 мг, 0,17 ммоль) растворяли в воде (2 мл) и элюировали через картридж с Na⁺-формой ионообменной смолы Dowex® 50WX8 с водой в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением натрия (4R,8S)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-илсульфата (55 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. MS: 345 ES- (C₁₀H₁₄N₆O₆S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 3,08 (s, 3H); 3,46 (m, 1H); 3,57 (m, 1H); 3,61 (s, 3H); 4,92 (m, 1H); 5,75 (s, 1H); 7,60 (s, 1H).

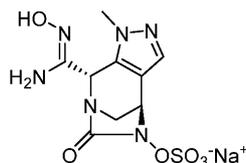
Пример 2.



(4R,8S)-8-((Z)-N'-гидрокси-N,N-диметилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфат синтезировали, следуя последовательности реакции, аналогичной приведенной в примере 1, с использованием раствора диметиламина в ТГФ на стадии 12. Пример 2 очищали и представляли в виде свободного сульфата на стадии 16. MS: 359 ES- (C₁₁H₁₆N₆O₆S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 3,01 (s, 6H); 3,49 (m, 2H); 3,60 (s, 3H); 4,90 (m, 1H); 5,64 (s, 1H); 7,57 (s, 1H).

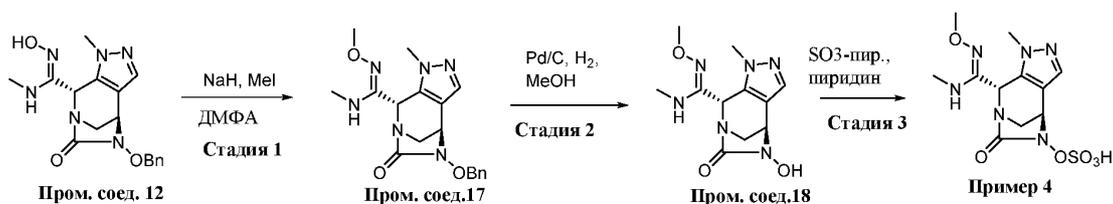
Пример 3.



Натрий (4R,8S)-8-((Z)-N'-гидроксикарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-илсульфат синтезировали, следуя последовательности реакции, аналогичной приведенной в примере 1, с использованием раствора аммиака в ТГФ на стадии 12. MS: 331 ES- (C₉H₁₂N₆O₆S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 3,17 (m, 2H); 3,64 (s, 1H); 4,96 (m, 1H); 5,38 (s, 1H); 7,59 (s, 1H).

Схема 2



Промежуточное соединение 17.

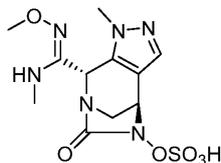
К раствору (4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N'-гидрокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 12, 15 мг, 0,042 ммоль) в ДМФА (2 мл) при температуре 0°C добавляли NaH (2,53 мг, 0,063 ммоль, 60%). Указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 10 мин, затем добавляли метилиодид (7,17 мг, 0,050 ммоль). Затем указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли этилацетат и насыщенный раствор хлорида аммония. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (0-100% ацетон в ДХМ) с получением (4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N'-метокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (8 мг, выход 51,3%) в виде белого твердого вещества. MS: 371 ES+ (C₁₈H₂₂N₆O₃).

Промежуточное соединение 18.

Раствор (4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N'-метокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 17, 8 мг, 0,0216 ммоль) в MeOH (3 мл) продували азотом 3 раза и добавляли 10% Pd/C (4,58 мг, 0,0043 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением (4R,8S,Z)-5-гидрокси-N'-метокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-

1H-4,7-метанопазоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (4,5 мг, 74,3%) в виде белого твердого вещества. MS: 281 ES+ (C₁₁H₁₆N₆O₃).

Пример 4.



К раствору (4R,8S,Z)-5-гидрокси-N'-метокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопазоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 18, 4,5 мг, 0,016 ммоль) в пиридине (2 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (25,5 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт растирали с ДХМ и фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали и очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, 12 г, АСN/вода 0-50%) с получением (4R,8S)-8-((Z)-N'-метокси-N-метилкарбамидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопазоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (2,2 мг, 30,4%) в виде белого твердого вещества. MS: 359 ES- (C₁₁H₁₆N₆O₆S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O-d₂) δ: 3,07 (s, 3H); 3,52 -3,66 (m, 2H); 3,69 (m, 6H); 4,96 (s, 1H); 5,73 (s, 1H); 7,64 (s, 1H).

Аналитические данные для дополнительных примеров.

Для получения примеров 6 и 7 следовали последовательности взаимодействий, аналогичной той, которая описана для примера 4. Другие примеры в табл. 1 были синтезированы способом, аналогичным схеме 1, с использованием аналогичных взаимодействий, хорошо известных специалисту в данной области техники. Все соединения были выделены как рацемические транс-

Таблица 1

Прим. №	Структура	Расчетн. ММ	MS	¹ H ЯМР
5		360,34	ES- 359 ES+ 242 (соль ТВА)	¹ H ЯМР соли ТВА (300 МГц, D ₂ O-d ₂) δ: 0,90 (m, 9H); 1,21 (m, 3H); 1,31 (m, 6H); 1,62 (m, 6H); 3,22 (m, 6H); 3,52 (m, 4H); 3,60 (s, 3H); 4,91 (s, 1H); 5,63 (s, 1H); 7,57 (s, 1H).
6		417,4	ES+ 418	¹ H ЯМР (300 МГц, D ₂ O-d ₂) δ: 1,72 (m, 4H); 3,01 (m, 2H); 3,11 (s, 3H); 3,50 - 3,66 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,91 (m, 2H); 4,97 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 7,66 (s, 1H).
7		389,4	ES+ 390	¹ H ЯМР (300 МГц, D ₂ O-d ₂) δ: 3,11 (s, 3H); 3,26 (m, 2H); 3,57 - 3,68 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 4,12 (m, 2H); 4,99 (s, 1H); 5,77 (s, 1H); 7,64 (s, 1H).

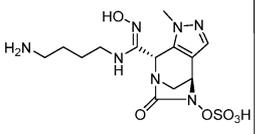
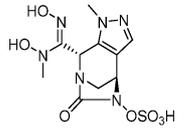
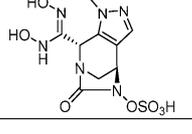
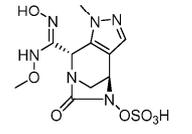
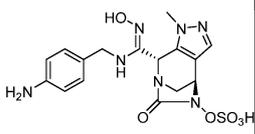
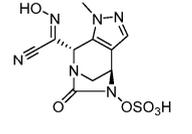
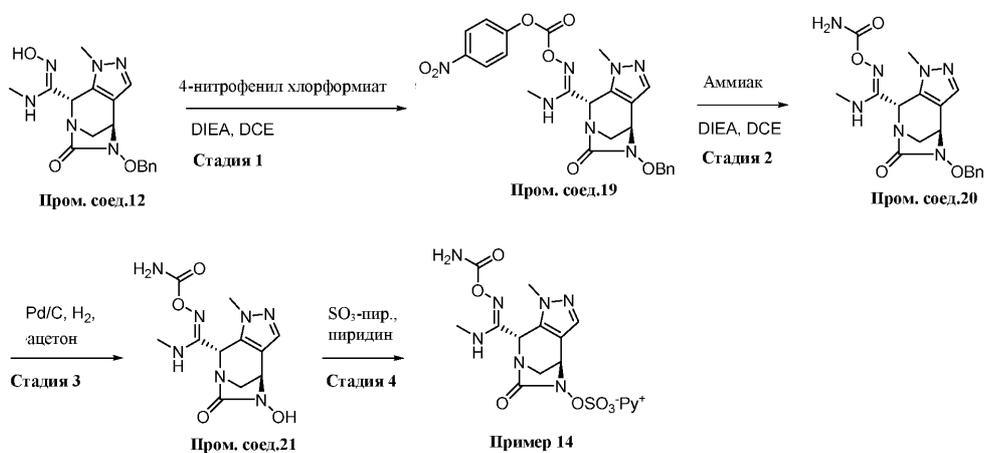
8		403,4	ES- 402	¹ H ЯМР (300 МГц, D ₂ O-d ₂) δ: 1,77 (m, 4H); 3,01 (m, 2H); 3,43 - 3,63 (m, 4H); 3,67 (s, 3H); 4,93 (s, 1H); 5,80 (s, 1H); 7,63 (s, 1H).
9		362,32	ES+ 363	(300 МГц, D ₂ O) δ: 3,24 (s, 3H); 3,50 - 3,73 (m, 5H); 4,98 (m, 1H); 5,99 (s, 1H); 7,65 (s, 1H)
10		348,29	ES- 347	(300 МГц, D ₂ O) δ: 3,48 - 3,81 (m, 5H); 4,98 (m, 1H); 5,92 (s, 1H); 7,65 (s, 1H)
11		362,32	ES+ 363	(300 МГц, D ₂ O) δ: 3,46 - 4,00 (m, 8H); 4,98 (m, 1H); 5,91 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 8,07 (m, 1,12H); 8,60 (m, 0,56H); 8,81 (m, 1,12H) Соотношение соединение/пирдин (1:0,56)
12		437,43	ES+ 438	(300 МГц, D ₂ O) δ: 3,36 (s, 3H); 3,45 (s, 2H); 4,66 (m, 2H); 4,87 (m, 1H); 5,36 (m, 1H); 7,37 (m, 2H); 7,54 (m, 3H).
13		342,29	ES- 341	(300 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 3,04 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,62 (s, 3H); 4,71 (m, 1H); 5,77 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,69 (m, 2,6H); 8,13 (m, 1,3H); 8,73 (m, 2,6H); 13,78 (s, 1H). Соотношение соединение/пирдин (1:1,3)

Схема 3



Промежуточное соединение 19 и промежуточное соединение 20.

К раствору (4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N'-гидрокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-

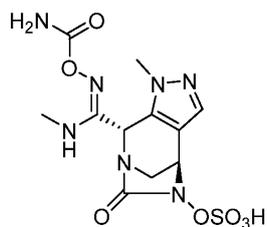
метанопиразоло[3,4-е][1,3] diazepин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 12, 229 мг, 0,64 ммоль) в DCE (15 мл) при комнатной температуре добавляли DIEA (0,11 мл, 0,64 ммоль) и (4-нитрофенил)карбонхлоридат (129,52 мг, 0,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч с получением раствора (4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N,1-диметил-N'-((4-нитрофенокси)карбонил)окси)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3] diazepин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 19).

К описанному выше раствору промежуточного соединения 19 при комнатной температуре добавляли DIEA (0,11 мл, 0,64 ммоль) и раствор аммиака в ТГФ (0,64 мл, 0,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (20 г силикагеля, 0%-100% этилацетат/гексаны) с получением (4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N'-(карбамоилокси)-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3] diazepин-8-карбоксимидамида (87 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. MS: 400 ES⁺ (C₁₈H₂₁N₇O₄).

Промежуточное соединение 21.

Раствор (4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N'-(карбамоилокси)-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3] diazepин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 20, 87 мг, 0,22 ммоль) в ацетоне (10 мл) продували азотом 3 раза и добавляли 10% Pd/C (23 мг (0,022 ммоль)). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением ((4R,8S,Z)-N'-(карбамоилокси)-5-гидрокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3] diazepин-8-карбоксимидамида (66 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. MS: 310 ES⁺ (C₁₁H₁₅N₇O₄).

Пример 14.

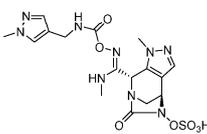
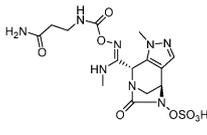
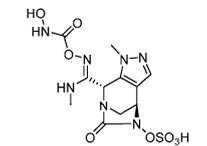
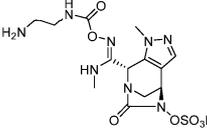
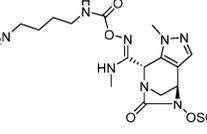
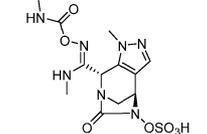


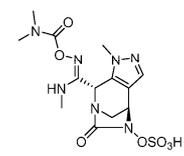
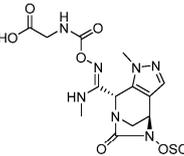
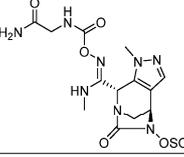
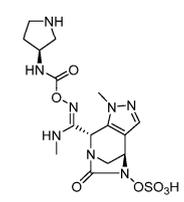
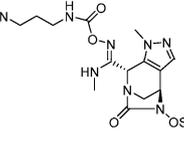
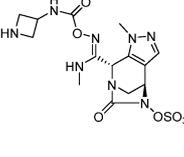
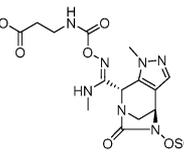
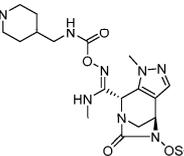
К раствору ((4R,8S,Z)-N'-(карбамоилокси)-5-гидрокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3] diazepин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 21, 66 мг, 0,21 ммоль) в пиридине (5 мл) при температуре окружающей среды добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (271 мг, 1,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали на короткой подушке из силикагеля, элюируя гексанами (50 мл), затем этилацетатом/гексанами (1:1, 50 мл), этилацетатом (50 мл) и ацетоном (100 мл) с получением пиридия (4R,8S)-8-((Z)-N'-(карбамоилокси)-N-метилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло [3,4-е][1,3] diazepин-5(6H)-ил гидросульфата (13 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. MS: 388 ES⁻ (C₁₁H₁₅N₇O₇S).

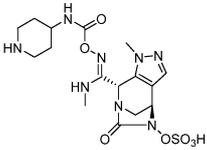
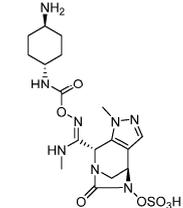
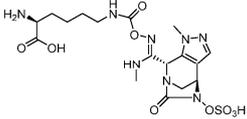
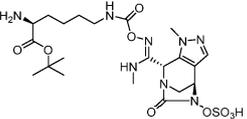
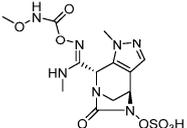
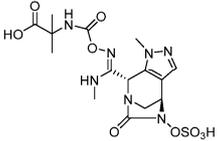
¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 3,57 - 3,63 (m, 5H); 4,90 (m, 1H); 5,72 (m, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,01 (m, 2H); 8,58 (m, 1H); 8,74 (m, 2H). Соотношение соединение/пиридин (1:1).

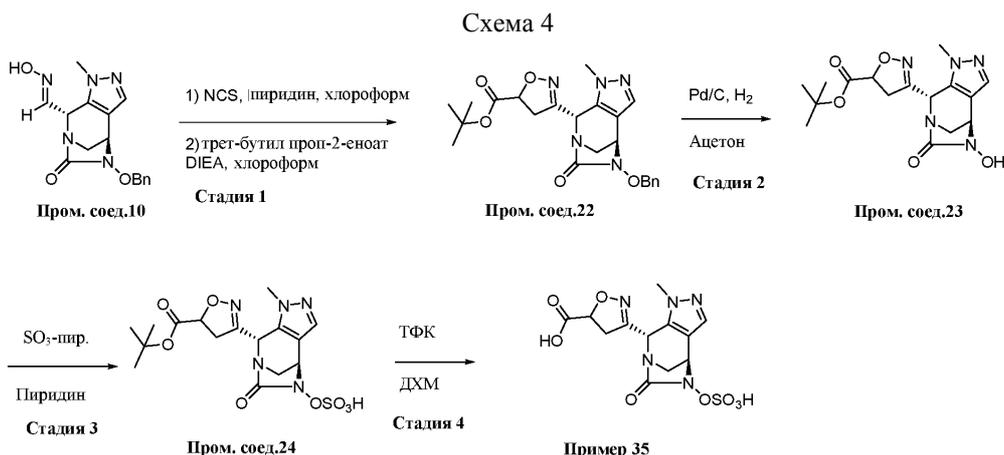
Аналитические данные для дополнительных примеров.

Все соединения в табл. 2 были синтезированы в соответствии со схемой 3 или с использованием аналогичных взаимодействий, хорошо известных специалисту в данной области техники. Все соединения были выделены как рацемические транс-

Пример №	Структура	Расчетн. ММ	MS	¹ H ЯМР
15		483,46	ES+ 484	(300 МГц, ДМСО-d6) δ 2,98 (d, 3H); 3,33 (s, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 4,02 (m, 2H); 4,68 (d, 1H); 5,61 (s, 1H); 6,76 (bs, 2H); 7,26 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,48 (s, 1H)
16		460,42	ES+ 461	(300 МГц, ДМСО-d6) δ 2,13 (t, 2H); 2,92 (d, 3H); 3,09 (m, 4H); 3,56 (s, 3H); 4,63 (d, 1H); 5,52 (s, 1H); 6,47 (t, 1H); 6,74 (bs, 2H); 7,28 (bs, 1H); 7,27 (s, 1H)
17		405,07	ES- 404	(300 МГц, D2O) δ: 3,05 (s, 3H); 3,58 (m, 2H); 3,64 (s, 3H); 4,91 (m, 1H); 5,72 (m, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,15 (m, 2H); 8,35 (m, 1H); 8,73 (m, 2H) Соотношение соединения/пиридин (1:1)
18		432,12	ES+ 433	(300 МГц, D2O) δ: 3,10 (m, 5H); 3,41 (m, 2H); 3,62 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,94 (m, 1H); 5,76 (m, 1H); 7,62 (s, 1H) Соотношение соединения/ТФК (1:1)
19		460,15	ES+ 461	(300 МГц, D2O) δ: 1,35 – 1,60 (m, 6H); 2,95 (m, 2H); 2,98 (s, 3H); 3,12 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,67 (s, 3H); 4,94 (m, 1H); 5,76 (m, 1H); 7,63 (s, 1H) Соотношение соединения/ТФК (1:1)
20		403,09	ES- 402	(300 МГц, D2O) δ: 2,68 (s, 3H); 3,09 (s, 3H); 3,61 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,95 (m, 1H); 5,75 (m, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,01 (m, 2H); 8,35 (m, 1H); 8,75 (m, 2H) Соотношение

				соединение/пир идин (1:1)
21		417,11	ES- 416	(300 МГц, D ₂ O) δ: 2,91 (m, 6H); 3,08 (s, 3H); 3,62 (m, 2H); 3,69 (s, 3H); 4,94 (m, 1H); 5,76 (m, 1H); 7,60 (s, 1H); 8,01 (m, 2H); 8,58 (m, 1H); 8,75 (m, 2H) Соотношение соединение/пир идин (1:1)
22		447,38	ES+ 448	(300 МГц, DMCO-d ₆) δ: 3,01 (s, 3H); 3,35 (m, 2H); 3,64 (s 3H); 3,72 (m, 2H); 4,69 (s, 1H); 5,62 (s, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,86 (m, 1H); 7,35 (s, 1H)
23		446,4	ES+ 447	(300 МГц, D ₂ O) δ: 3,09 (s, 3H); 3,62 (d, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,83 (s, 2H); 4,94 (s, 1H); 5,76 (s, 1H); 7,62 (s, 1H)
24		458,45	ES+ 459	(300 МГц, DMCO-d ₆) δ: 1,71 (m, 1H); 2,04 (m, 1H); 2,94 (m, 3H); 2,98 (m, 1H); 3,15 (m, 2H); 3,27 (m, 2H); 3,58 (d, 3H); 4,05 (m, 1H); 4,64 (m, 1H); 5,56 (m, 1H); 6,62 (m, 1H); 6,94 (m, 1H);
				7,27 (m, 1H); 8,57 (bs, 2H)
25		446,13	ES+ 447	(300 МГц, D ₂ O) δ: 1,84 (m, 2H); 2,93 (m, 2H); 3,08 (s, 3H); 3,21 (m, 2H); 3,61 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,94 (m, 1H); 5,76 (m, 1H); 7,63 (s, 1H) Соотношение соединение/ТФ К (1:1)
26		444,12	ES+ 445	(300 МГц, D ₂ O) δ: 3,09 (s, 3H); 3,61 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,17 (m, 2H); 4,33 (m, 2H); 4,54 (m, 1H); 4,94 (m, 1H); 5,76 (m, 1H); 7,61 (s, 1H) Соотношение соединение/ТФ К (1:1)
27		461,41	ES+ 462	(300 МГц, DMCO-d ₆) δ: 2,36 (t, 2H); 2,43 (m, 1H); 2,99 (d, 3H); 3,21 (m, 2H); 3,62 (s, 3H); 4,70 (s, 1H); 5,60 (s, 1H); 6,58 (bs, 1H); 6,82 (bs, 1H); 7,34 (s, 1H)
28		486,50	ES+ 487	(300 МГц, DMCO-d ₆) δ: 1,18 (m, 3H); 1,65 (m, 3H); 2,79 (t, 2H); 2,89 (m, 3H); 3,00 (d, 3H); 3,21 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 3,64 (s, 3H); 4,71 (s, 1H); 5,63 (s,

				1H); 6,64 (bs, 1H); 6,76 (bs, 1H); 7,36 (s, 1H); 8,03 (bs, 1H)
29		472,48	ES+ 473	(300 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,49 (m, 2H); 1,91 (bs, 2H); 2,92 (d, 3H); 3,01 (d, 3H); 3,18 (m, 2H); 3,55 (m, 1H); 3,65 (s, 3H); 4,71 (s, 1H); 5,64 (s, 1H); 6,71 (bs, 2H); 7,36 (s, 1H); 8,17 (bs, 1H)
30		486,5	ES+ 487	(300 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,20 (m, 4H); 1,80 (m, 4H); 2,93 (m, 4H); 3,16 (m, 1H); 3,24 (m, 1H); 3,57 (s, 3H); 4,64 (m, 1H); 5,56 (s, 1H); 6,31 (m, 1H); 6,68 (m, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,62 (bs, 3H)
31		518,15	ES- 517	(300 МГц, D ₂ O) δ: 1,31 – 1,48 (m, 4H); 1,85 (m, 2H); 3,15 (m, 5H); 3,56 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,78 (m, 1H); 4,68 (m, 1H); 5,71 (m, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,01 (m, 0,5H); 8,58 (m, 0,25H); 8,78 (m, 0,5H) Соотношение соединения/пиридин (4:1)
32		574,22	ES- 573	(300 МГц, D ₂ O) δ: 1,31 (m, 11H); 1,89 (m, 2H); 3,15 – 3,18 (m, 5H); 3,58 – 3,62 (m, 6H); 3,90 (m, 2H); 4,94 (m, 1H); 5,75 (m, 1H); 7,62 (s, 1H)
33		419,09	ES- 418	(300 МГц, D ₂ O) δ: 3,08 (s, 3H); 3,60 (m, 2H); 3,67 (m, 6H); 4,94 (m, 1H); 5,76 (m, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,05 (m, 1H); 8,61 (m, 0,5H); 8,77 (m, 1H) Соотношение соединения/пиридин (2:1)
34		475,11	ES- 474	(300 МГц, D ₂ O) δ: 1,43 – 1,53 (m, 6H); 3,08 (s, 3H); 3,60 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,93 (m, 1H); 5,75 (m, 1H); 7,60 (s, 1H); 8,01 (m, 1H); 8,60 (m, 0,5H); 8,78 (m, 1H) Соотношение соединения/пиридин (2:1)



Промежуточное соединение 22.

К раствору (Е)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбальдегида оксима (промежуточное соединение 10, 88 мг, 0,27 ммоль) в хлороформе (10 мл) при комнатной температуре добавляли NCS (52 мг, 0,30 ммоль) и пиридин (0,02 мл, 0,27 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли трет-бутил проп-2-еноат (0,04 мл, 0,30 ммоль) и DIEA (0,06 мл, 0,32 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли ДХМ (10 мл) и насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (12 г силикагеля, 0-100% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил 3-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилата (51 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. MS: 454 ES⁺ (C₂₃H₂₇N₅O₅).

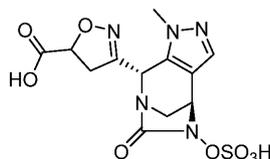
Промежуточное соединение 23.

Раствор трет-бутил 3-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 22, 41 мг, 0,094 ммоль) в ацетоне (10 мл) продували азотом 3 раза, а затем добавляли 10% Pd/C (1 мг, 0,001 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил 3-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилата (32 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. MS: 364 ES⁺ (C₁₆H₂₁N₅O₅).

Промежуточное соединение 24.

К раствору трет-бутил 3-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 23, 32 мг, 0,088 ммоль) в пиридине (5 мл) при температуре окружающей среды добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (112 мг, 0,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, 20 г, ацетонитрил/вода = от 0/100 до 1/5) с получением трет-бутил 3-((4R,8S)-1-метил-6-оксо-5-(сульфоокси)-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилата (17 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. MS: 442 ES⁻ (C₁₆H₂₁N₅O₈S).

Пример 35.



К раствору трет-бутил 3-((4R,8S)-1-метил-6-оксо-5-(сульфоокси)-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 24, 17 мг, 0,038 ммоль) в ДХМ (1 мл) при температуре 0°C добавляли ТФК (1 мл, 13,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли с получением неочищенного продукта, который растворяли в воде и очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, 12 г, 100% вода) с получением 3-((4R,8S)-1-метил-6-оксо-5-(сульфоокси)-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновой кислоты (12 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. MS: 386 ES⁻ (C₁₂H₁₃N₅O₈S).

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ : 3,26 -3,34 (m, 2H); 2,52 - 3,68 (m, 5H); 4,72 (m, 1H); 4,85 - 5,02 (m, 1H); 5,55 (m, 1H); 7,53 (s, 1H).

Аналитические данные для дополнительных примеров.

Все соединения в табл. 3 были синтезированы в соответствии со схемой 4 или с использованием аналогичных взаимодействий, хорошо известных специалисту в данной области техники. Все соединения были выделены как рацемические транс-

Таблица 3

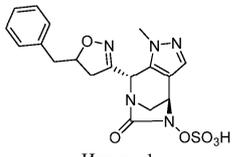
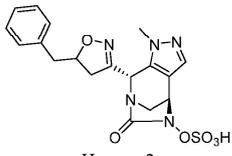
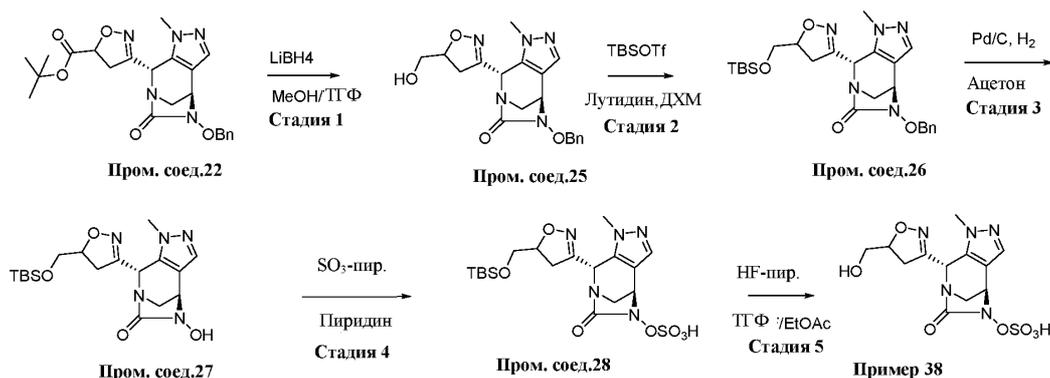
Прим. №	Структура	Расчетн. ММ	MS	^1H ЯМР
36	 Изомер 1	433,44	ES+ 434	(300 МГц, DMSO-d_6) δ : 2,90 (m, 4H); 3,14 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,46 (s, 3H); 4,62 (m, 1H); 4,85 (m, 1H); 5,38 (s, 1H); 7,22 (m, 6H).
37	 Изомер 2	433,44	ES+ 434	(300 МГц, DMSO-d_6) δ : 2,82 (m, 2H); 3,02 (m, 1H); 3,22 (m, 1H); 3,50 (s, 3H); 4,54 (m, 1H); 4,93 (m, 1H); 5,36 (s, 1H); 7,23 (m, 6H).

Схема 5



Промежуточное соединение 25.

К раствору трет-бутил 3-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 22, 90 мг, 0,198 ммоль) в MeOH (3 мл) и TGФ (6 мл) при температуре -10°C добавляли раствор LiBH_4 (5,94 мл, 5,94 ммоль) в TGФ (1н.). Реакционную смесь перемешивали при температуре -10°C в течение 2 ч. Затем в указанную смесь добавляли ДХМ (50 мл) и насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (12 г силикагеля, 0-100% EtOAc в гексане) с получением (4R,8S)-5-(бензилокси)-8-(5-(гидрокси)метил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]diazепин-6-она (40 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. MS: 384 ES+ ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$).

Промежуточное соединение 26.

К раствору (4R,8S)-5-(бензилокси)-8-(5-(гидрокси)метил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]diazепин-6-она (промежуточное соединение 25, 40 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре добавляли 2,6-лутидин (0,01 мл, 0,13 ммоль) и трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0,03 мл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 35°C в течение 2 ч. Затем в указанную смесь добавляли ДХМ (10 мл) и насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (12 г силикагеля, 0-100% EtOAc в гексане) с получением (4R,8S)-5-(бензилокси)-8-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]diazепин-6-она (50 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. MS: 498 ES+ ($\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$).

Промежуточное соединение 27.

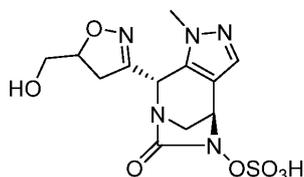
Раствор (4R,8S)-5-(бензилокси)-8-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4,5-дигидроизоксазол-

3-ил)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-6-она (промежуточное соединение 26, 50 мг, 0,10 ммоль) в ацетоне (10 мл) продували азотом 3 раза и добавляли 10% Pd/C (1 мг, 0,001 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением (4R,8S)-8-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-5-гидрокси-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-6-она (40 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. MS: 408 ES+ (C₁₈H₂₉N₅O₄Si).

Промежуточное соединение 28.

К раствору (4R,8S)-8-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-5-гидрокси-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-6-она (промежуточное соединение 27, 40 мг, 0,098 ммоль) в пиридине (5 мл) при температуре окружающей среды добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (125 мг, 0,785 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, 0-100% EtOAc в гексане) с получением (4R,8S)-8-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (5 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. MS: 486 ES- (C₁₈H₂₉N₅O₇SiS).

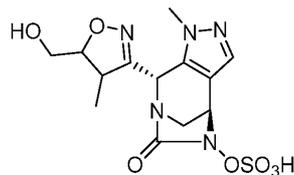
Пример 38.



К раствору (4R,8S)-8-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 28, 5 мг, 0,0103 ммоль) в этилацетате (2 мл) и ТГФ (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли HF-пиридин (0,001 мл, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Полученное твердое вещество растворяли в воде и очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, 4 г, 100% вода) с получением (4R,8S)-8-(5-(гидроксиметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (0,8 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. MS: 372 ES- (C₁₂H₁₅N₅O₇S).

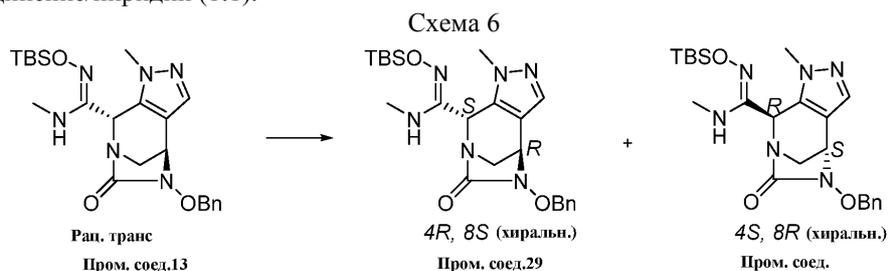
¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: (300 МГц, D₂O) δ: 3,25 - 3,30 (m, 3H); 3,59 - 3,65 (m, 5H); 3,62 - 3,79 (m, 1H); 4,93 (m, 2H); 5,60 (m, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,98 (m, 1H); 8,48 (m, 0,5H); 8,72 (m, 1H). Соотношение соединения/пиридин (2:1).

Пример 39.



Пиридия (4R,8S)-8-(5(гидроксиметил)-4-метил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфат синтезировали, следуя последовательности реакций, аналогичной приведенной в примере 38, с использованием метил (E)-бут-2-еноата и KF·2H₂O на стадии 1 схемы 4. MS: 386 ES- (C₁₃H₁₇N₅O₇S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,42 (d, 3H); 3,25 (m, 1H); 3,56 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,81 (m, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,93 (m, 1H); 5,65 (m, 1H); 7,61 (s, 1H); 8,04 (m, 2H); 8,61 (m, 1H); 8,77 (m, 2H). Соотношение соединения/пиридин (1:1).



Промежуточное соединение 29 и промежуточное соединение 30. транс-рацемический (Z)-5-(бензилокси)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбосимидаид (промежуточное соединение 13, 8 г) отделяли с помо-

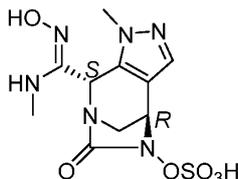
щью СФХ, используя колонку Chiralpak AD-H, 25% изопропанол в качестве соразтворителя CO₂ при 75 г/мин, давление в системе составляло 120 бар, температура колонны составляла 25°C, с получением промежуточного соединения 29 (4R*,8S*,Z)-5-(бензилокси)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамид (хиральн., 3,06 г, 34%). MS: 471 ES+ (C₂₃H₃₄N₆O₃Si).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ: 0,01 (s, 6H); 0,81 (s, 9H); 3,07 (s, 3H); 3,32 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,62 (s, 3H); 4,31 (m, 1H); 4,95 (m, 2H); 5,48 (m, 1H); 7,35 - 7,44 (m, 6H). ee >99%;

промежуточного соединения 30 (4S*,8R*,Z)-5-(бензилокси)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамид (хиральн., 2,38 г, 26%). MS: 471 ES+ (C₂₃H₃₄N₆O₃Si).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ: 0,01 (s, 6H); 0,81 (s, 9H); 3,07 (s, 3H); 3,32 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,62 (s, 3H); 4,31 (m, 1H); 4,95 (m, 2H); 5,48 (m, 1H); 7,35 - 7,44 (m, 6H). ee >99%.

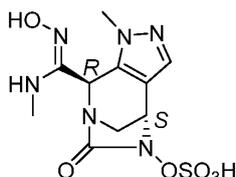
Пример 40.



Натрия (4R*,8S*)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфат (хиральн.) синтезировали, следуя последовательности реакций, аналогичной приведенной в примере 1, с использованием промежуточного соединения 29 на стадии 14 схемы 1. MS: 345 ES- (C₁₀H₁₄N₆O₆S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 3,08 (s, 3H); 3,52 (m, 2H); 3,61 (s, 3H); 4,93 (m, 1H); 5,69 (s, 1H); 7,60 (s, 1H). Абсолютная стереохимия была подтверждена кристаллографическими данными.

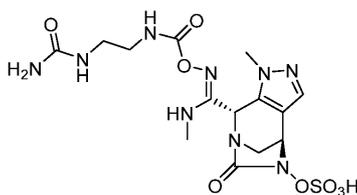
Пример 41.



Натрия (4S*,8R*)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфат (хиральн.) синтезировали, следуя последовательности реакций, аналогичной приведенной в примере 1, с использованием промежуточного соединения 30 на стадии 14 схемы 1. MS: 345 ES- (C₁₀H₁₄N₆O₆S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 3,05 (s, 3H); 3,52 (m, 2H); 3,60 (s, 3H); 4,92 (m, 1H); 5,68 (s, 1H); 7,58 (s, 1H).

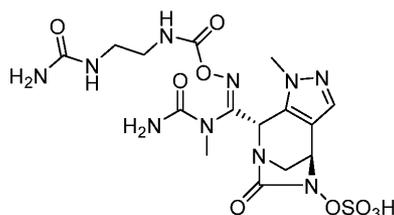
Пример 42.



К раствору (4R,8S)-8-((Z)-N'-(((2-аминоэтил)карбамоил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (пример 18, 8,3 мг, 0,0192 ммоль) в пиридине (0,5 мл) при температуре 0°C добавляли триметилсилил изоцианат (2,35 мг, 0,0192 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли с получением неочищенного продукта, который растворяли в воде и очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, 4 г, 100% вода) с получением (4R,8S)-1-метил-8-((Z)-N-метил-N'-(((2-уреидоэтил)карбамоил)окси)карбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (2 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. MS: 474 ES- (C₁₄H₂₁N₉O₈S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 3,05 (s, 3H); 3,14 (m, 4H); 3,57 (m, 2H); 3,63 (s, 3H); 4,90 (m, 1H); 5,72 (m, 1H); 7,59 (s, 1H).

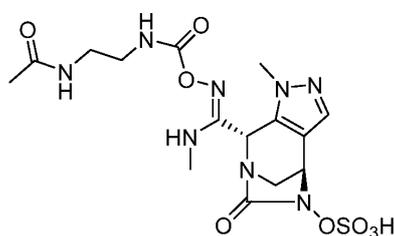
Пример 43.



Пример 43 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, что и в примере 42. В качестве субстрата брали (4R,8S)-8-((Z)-N'-(((2-аминоэтил)карбамоил)окси)-N-метилкарбамимидаил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфат (пример 18, 8,3 мг, 0,0192 ммоль), получали (4R,8S)-8-((Z)-N-карбамоил-N-метил-N'-(((2-уреидоэтил)карбамоил)окси)карбамимидаил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфат (0,7 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. MS: 517 ES- (C₁₅H₂₂N₁₀O₉S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 3,05 (s, 3H); 3,24 (m, 4H); 3,56 (m, 2H); 3,62 (s, 3H); 4,90 (m, 1H); 5,71 (m, 1H); 7,58 (s, 1H).

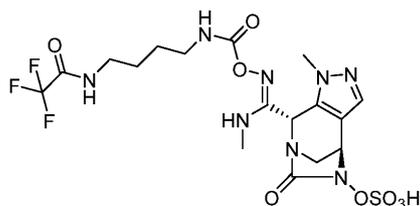
Пример 44.



Пример 44 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, что и в примере 42. В качестве субстрата брали (4R,8S)-8-((Z)-N'-(((2-аминоэтил)карбамоил)окси)-N-метилкарбамимидаил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфат (пример 18, 8 мг, 0,0185 ммоль) и ацетилхлорид (0,001 мл, 0,0185 ммоль) в качестве реагента для получения (4R,8S)-8-((Z)-N'-(((2-ацетидамоэтил)карбамоил)окси)-N-метилкарбамимидаил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (4 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. MS: 473 ES- (C₁₅H₂₂N₈O₈S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,88 (s, 3H); 3,05 (2, 3H); 3,19 (m, 4H); 3,57 (m, 2H); 3,62 (s, 3H); 4,90 (m, 1H); 5,71 (m, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,01 (m, 1H); 8,55 (m, 0,5H); 8,72 (m, 1H) Соотношение соединение/пиридин (2:1).

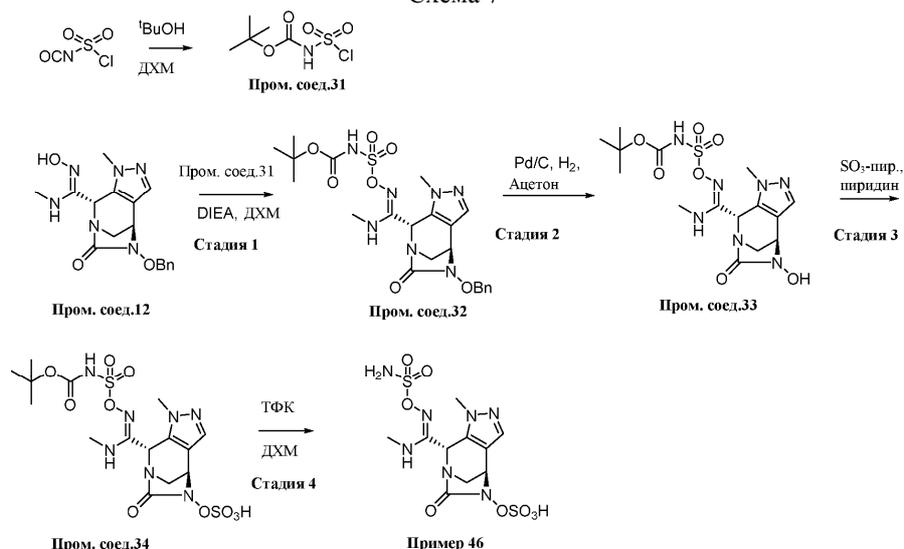
Пример 45.



К раствору (4R,8S)-8-((Z)-N'-(((4-аминобутил)карбамоил)окси)-N-метилкарбамимидаил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 19, 70 мг, 0,125 ммоль) в ДХМ (10 мл) при температуре 0°C добавляли ТФК (0,956 мл, 12,48 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли. Остаток растворяли в воде и очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (40 г Sepabeads, 100% вода) с получением (4R,8S)-1-метил-8-((Z)-N-метил-N'-(((4-(2,2,2-трифторацетидамо)бутил)карбамоил)окси)карбамимидаил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (48 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. MS: 555 ES- (C₁₇H₂₃F₃N₈O₈S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,47 (m, 4H); 3,05 - 3,25 (m, 7H); 3,57 - 3,69 (m, 5H); 4,95 (m, 1H); 5,75 (m, 1H); 7,59 (s, 1H).

Схема 7



Промежуточное соединение 31.

К перемешиваемому раствору трет-бутанола (1,9 мл, 20 ммоль) в ДХМ (12 мл) при температуре 0°C по каплям в течение 10 мин добавляли хлорсульфонилоцианат (1,4 мл, 15 ммоль). После перемешивания при температуре 0°C в течение 5 мин указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин. Затем указанную смесь концентрировали в вакууме до одной трети объема. Колбу снова помещали в баню с температурой 0°C и продукт кристаллизовался из раствора. Через 50 мин продукт отфильтровывали и промывали гексаном (20 мл) с получением трет-бутил (хлорсульфонил)карбамата (1,41 г, 40%) в виде белого твердого вещества. Полученное соединение использовали непосредственно на следующем этапе.

Промежуточное соединение 32.

К перемешиваемому раствору (4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N'-гидрокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 12, 248 мг, 0,696 ммоль) в ДХМ (30 мл) при температуре 0°C добавляли трет-бутил (хлорсульфонил)карбамат (промежуточное соединение 31, 225 мг, 1,044 ммоль), затем DIEA (0,36 мл, 2,09 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл) и ДХМ (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (4 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил (((((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метиленамино)окси)сульфонил)карбамата (88) мг, 24%) в виде белого твердого вещества. MS: 536 ES+ (C₂₂H₂₉N₇O₇S).

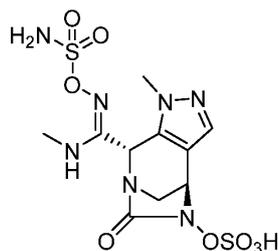
Промежуточное соединение 33.

Раствор трет-бутила (((((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метиленамино)окси)сульфонил)карбамата (промежуточное соединение 32, 88 мг, 0,164 ммоль) в ацетоне (20 мл) продували азотом 3 раза и добавляли 10% Pd/C (1,7 мг, 0,0016 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил (((((Z)-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метиленамино)окси)сульфонил)карбамата (60 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. MS: 446 ES+ (C₁₅H₂₃N₇O₇S).

Промежуточное соединение 34.

К раствору трет-бутил (((((Z)-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метиленамино)окси)сульфонил)карбамата (промежуточное соединение 33, 60 мг, 0,135 ммоль) в пиридине (10 мл) при температуре окружающей среды добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (172 мг, 1,078 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, 0-100% EtOAc в гексане, затем ацетон) с получением (4R,8S)-8-((Z)-N'-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ила гидросульфата (70 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. MS: 524 ES- (C₁₅H₂₃N₇O₁₀S₂).

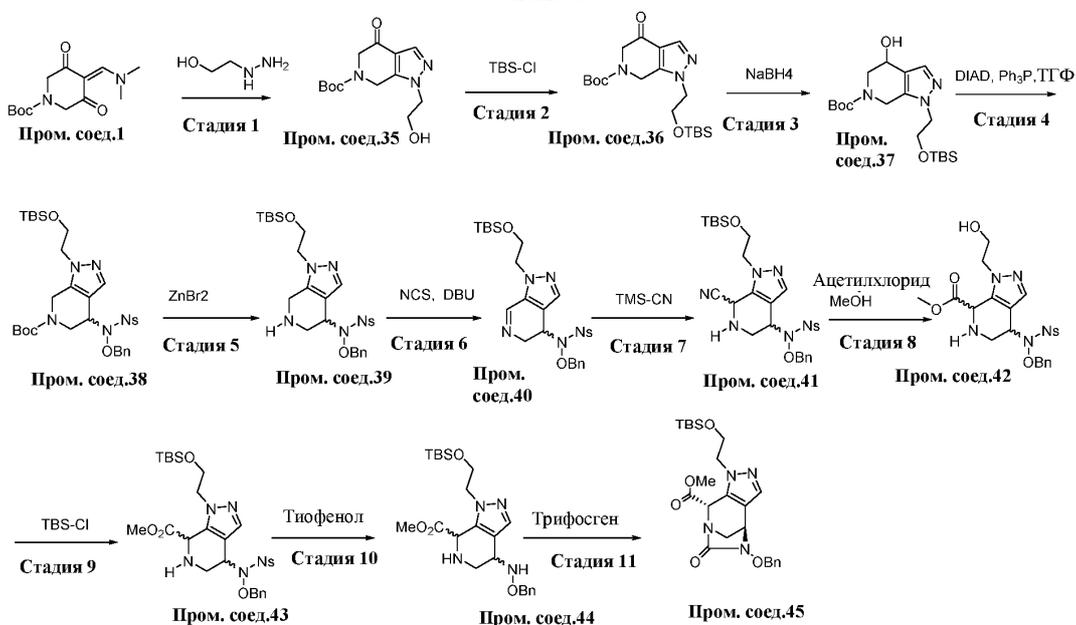
Пример 46.



К перемешиваемому раствору (4R,8S)-8-((Z)-N'-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамойл)окси)-N-метилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ила гидросульфата (промежуточное соединение 34, 50 мг, 0,095 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при температуре 0°C добавляли ТФК (2,7 мл, 36,3 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли с получением неочищенного продукта, который растворяли в воде и очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, 12 г, 100% вода) с получением (4R,8S)-1-метил-8-((Z)-N-метил-N'-(сульфамойлокси)карбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (8 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. MS: 424 ES- (C₁₀H₁₅N₇O₈S₂).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: (300 МГц, D₂O) δ: 3,14 (s, 3H); 3,65 - 3,76 (m, 5H); 4,98 (m, 1H); 5,85 (m, 1H); 7,67 (s, 1H); 8,11 (m, 4H); 8,63 (m, 2H); 8,82 (m, 4H). Соотношение соединение/пиридин/ТФК (1:1:1).

Схема 8



Промежуточное соединение 35.

В круглодонную колбу объемом 2000 мл загружали трет-бутил-4-[(диметиламино)метилен]-3,5-диоксопиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 1, 170 г, 633,60 ммоль) и этанол (675 мл). Добавляли 2-гидразинилэтан-1-ол (48 г, 630,77 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Указанную смесь разбавляли этилацетатом (2000 мл) и промывали рассолом (2×500 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир, с получением трет-бутил 1-(2-гидроксиэтил)-4-оксо-1,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилата (95 г, 53%) в виде светло-желтого масла. MS: 282 ES+ (C₁₃H₁₉N₃O₄).

Промежуточное соединение 36.

В круглодонную колбу объемом 2000 мл загружали 1-(2-гидроксиэтил)-4-оксо-1,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилат (промежуточное соединение 35, 95 г, 337,71 ммоль), имидазол (46 г, 676,47 ммоль) и ДХМ (1000 мл) при температуре 0°C. Затем по каплям добавляли раствор трет-бутил (хлор)диметилсилана (66 г, 437,89 ммоль) в ДХМ (100 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре, затем полученную смесь промывали рассолом (2×500 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир с получением трет-бутил 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-оксо-

1,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилата (130 г, 97%) в виде белого твердого вещества. MS: 396 ES+ (C₁₉H₃₃N₃O₄Si).

Промежуточное соединение 37.

В круглодонную колбу объемом 2000 мл загружали трет-бутил 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-оксо-1,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилат (промежуточное соединение 36, 73 г, 184,54 ммоль), MeOH (365 мл) и ТГФ (730 мл) при температуре 0°C. Затем добавляли NaBH₄ (7 г, 185 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре 0°C, затем гасили добавлением воды (1000 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×1000 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (2×500 мл), отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-гидрокси-1,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилата (77,5 г, количественный выход) в виде светло-желтого масла. MS: 398 ES+ (C₁₉H₃₅N₃O₄Si).

Промежуточное соединение 38.

В круглодонную колбу объемом 2000 мл загружали трет-бутил 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-гидрокси-1,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилат (промежуточное соединение 37, 51 г, 128 ммоль), N-(бензилокси)-2-нитробензол-1-сульфонамид (59 г, 191 ммоль), PPh₃ (67 г, 255 ммоль) и ТГФ (1000 мл) при температуре 0°C. Затем по каплям добавляли раствор DIAD (52 г, 255 ммоль) в ТГФ (100 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир с получением трет-бутил 4-((N-(бензилокси)-4-нитрофенил)сульфонамидо)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилата (68 г, 77%) в виде светло-желтого масла. MS: 688 ES+ (C₃₂H₄₅N₅O₈SSi).

Промежуточное соединение 39.

В круглодонную колбу объемом 2000 мл загружали трет-бутил 4-((N-(бензилокси)-4-нитрофенил)сульфонамидо)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло [3,4-с]пиридин-6-карбоксилат (промежуточное соединение 38, 68 г, 98,85 ммоль), ДХМ (680 мл) и ZnBr₂ (67 г, 296,55 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Затем реакцию гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (500 мл) и экстрагировали ДХМ (3×500 мл). Органические слои отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир с получением N-(бензилокси)-N-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-4-нитробензолсульфонамида (55 г, 94,7%) в светло-желтого масла. MS: 588 ES+ (C₂₇H₃₇N₅O₆SSi).

Промежуточное соединение 40.

В круглодонную колбу объемом 2000 мл загружали N-(бензилокси)-N-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-4-нитробензолсульфонамид (промежуточное соединение 39, 53 г, 90,17 ммоль) и ДХМ (530 мл) при температуре 0°C. Затем добавляли NCS (15,7 г, 117,22 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре и затем охлаждали до температуры 0°C. Добавляли DBU (20,6 г, 135,25 ммоль), реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Полученный раствор использовали в следующей реакции без дальнейшей очистки. MS: 586 ES+ (C₂₇H₃₅N₅O₆SSi).

Промежуточное соединение 41.

TMSCN (35,7 г, 360,7 ммоль) добавляли к раствору N-(бензилокси)-N-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-4-нитробензолсульфонамида (промежуточное соединение 40). Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре, затем разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (500 мл) и экстрагировали ДХМ (2×500 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир с получением N-(бензилокси)-N-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7-циано-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-4-нитробензолсульфонамида (46 г, 83%) в светло-коричневого масла. MS: 613 ES+ (C₂₈H₃₆N₆O₆SSi).

Промежуточное соединение 42.

В круглодонную колбу объемом 1000 мл загружали N-(бензилокси)-N-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7-циано-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-4-нитробензолсульфонамид (промежуточное соединение 41, 44,7 г, 72,95 ммоль) и метанол (450 мл) при температуре 0°C. По каплям добавляли ацетилхлорид (148 г, 1896 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем 2 ч при температуре 55°C. Охлаждали до комнатной температуры. Значение pH указанной реакционной смеси доводили до 9 при помощи насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органиче-

ские экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением метил 4-((N-(бензилокси)-4-нитрофенил)сульфонамидо)-1-(2-гидроксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилата (38 г, 98%) в виде коричневого масла. MS: 532 ES⁺ (C₂₃H₂₅N₅O₈S).

Промежуточное соединение 43.

В круглодонную колбу объемом 1000 мл загружали метил 4-((N-(бензилокси)-4-нитрофенил)сульфонамидо)-1-(2-гидроксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилат (промежуточное соединение 42, 38 г, 71,49 ммоль), ДХМ (380 мл) и имидазол (9,7 г, 142,98 ммоль) при температуре 0°C. Затем по каплям добавляли раствор TBSCl (14 г, 92,94 ммоль) в ДХМ (50 мл). Полученную реакцию смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре, затем промывали рассолом (2×500 мл). Органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир с получением метил 4-((N-(бензилокси)-4-нитрофенил)сульфонамидо)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилата (39 г, 85%) в виде желтого масла. MS: 646 ES⁺ (C₂₉H₃₉N₅O₈SSi).

Промежуточное соединение 44.

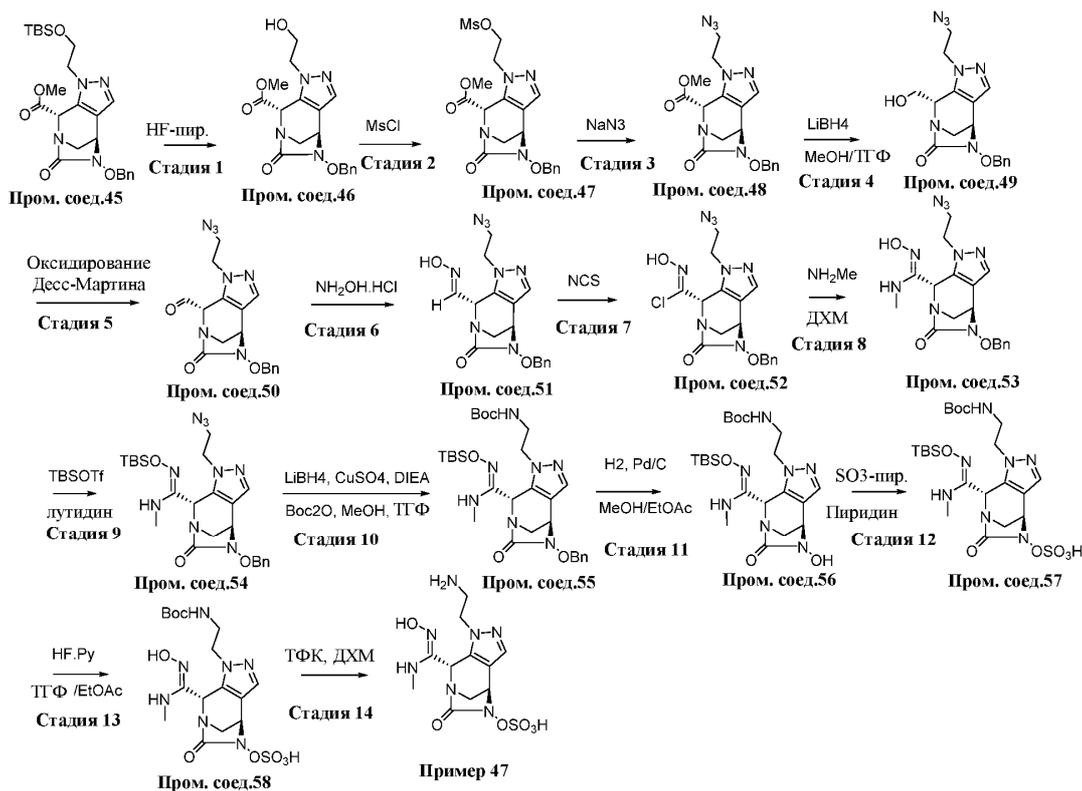
В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали 4-((N-(бензилокси)-4-нитрофенил)сульфонамидо)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилат (промежуточное соединение 43, 10 г, 15,48 ммоль), ДМФА (100 мл), тиогликолевую кислоту (3,56 г, 30,96 ммоль) и LiOH (1,86 г, 77,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и разбавляли EtOAc (200 мл), затем промывали рассолом (200 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл) и органические слои объединяли. Органический экстракт промывали рассолом (5×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир с получением метил 4-(бензилокси)амино)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилата (5,4 г, 76%) в виде желтого масла. MS: 461 ES⁺ (C₂₃H₃₆N₄O₄Si).

Промежуточное соединение 45.

В круглодонную колбу объемом 2000 мл загружали метил 4-((бензилокси)амино)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилат (промежуточное соединение 44, 27 г, 58,61 ммоль), ацетонитрил (540 мл), DIEA (30 г, 234,44 ммоль) при температуре 0°C. К указанной реакционной смеси по каплям добавляли раствор трифосгена (7 г, 23,44 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) при перемешивании в течение 2 ч, а затем добавляли 4-диметиламинопиридин (1,4 г, 11,72 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали в вакууме, затем разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали рассолом (2×100 мл).

Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир с получением метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (16 г, 56%). MS: 487 ES⁺ (C₂₄H₃₄N₄O₅Si).

Схема 9



Промежуточное соединение 46.

В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксилат (промежуточное соединение 45, 3820 мг, 7,85 ммоль), HF-пиридин (0,32 мл, 8,63 ммоль) и EtOAc (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем растирали с EtOAc (20 мл). Осадок отфильтровывали и промывали EtOAc (5 мл) с получением метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (2724 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. MS: 373 ES⁺ (C₁₈H₂₀N₄O₅).

Промежуточное соединение 47.

В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксилат (промежуточное соединение 46, 1910 мг, 5,13 ммоль), ДХМ (30 мл) при температуре 0°C. Добавляли раствор метансульфонилхлорида (0,48 мл, 6,16 ммоль) в ДХМ (5 мл), а затем добавляли DIEA (1,34 мл, 7,69 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 20 мин, затем добавляли воду (100 мл). pH смеси доводили до примерно 3, добавляя 0,5н. раствор HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(2-((метилсульфонил)окси)этил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (2070 мг, 89%) в виде белой липкой пены. MS: 451 ES⁺ (C₁₉H₂₂N₄O₇S).

Промежуточное соединение 48.

В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(2-((метилсульфонил)окси)этил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксилат (промежуточное соединение 47, 2070 мг, 4,6 ммоль) и ДМФА (50 мл). Добавляли азид натрия (3584 мг, 55,14 ммоль), реакционную смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 4 ч, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между водой (200 мл) и EtOAc (200 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи флэш-хроматографии (40 г, элюируя смесью EtOAc/гексан), с получением метил (4R,8S)-1-(2-азидоэтил)-5-(бензилокси)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (1810 мг, 99%) в виде беловатого твердого вещества. MS: 398 ES⁺ (C₁₈H₁₉N₇O₄).

Промежуточное соединение 49.

К раствору метил (4R,8S)-1-(2-азидоэтил)-5-(бензилокси)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (промежуточное соединение 48, 354 мг, 0,89 ммоль) в метаноле (60 мл) и ТГФ (30 мл) при температуре -10°C добавляли раствор LiBH₄ (4,46 мл, 8,90 ммоль) в ТГФ. Полученную в результате смесь перемешивали при температуре -10°C в течение 2 ч. Затем в указанную смесь добавляли ДХМ (100 мл) и насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (40 г силикагеля, 0-100% EtOAc в гексанах, затем 100% ацетон) с получением (4R,8S)-1-(2-азидоэтил)-5-(бензилокси)-8-(гидроксиметил)-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-6-она (310 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. MS: 370 ES+ (C₁₇H₁₉N₇O₃).

Промежуточное соединение 50.

К раствору (4R,8S)-1-(2-азидоэтил)-5-(бензилокси)-8-(гидроксиметил)-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-6-она (промежуточное соединение 49, 310 мг, 0,84 ммоль) в ДХМ (60 мл) при комнатной температуре добавляли периодинан Десс-Мартина (427 мг, 1,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду (10 мл), насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл) и 2н. раствор Na₂S₂O₃ (50 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Двухфазную смесь разделяли, затем водную фазу экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением (4R,8S)-1-(2-азидоэтил)-5-(бензилокси)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбальдегида (300 мг, 97%) в виде бесцветного масла. MS: 368 ES+ (C₁₇H₁₇N₇O₃).

Промежуточное соединение 51.

Промежуточное соединение 51 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 10 (схема 1, стадия 10), с использованием (4R,8S)-1-(2-азидоэтил)-5-(бензилокси)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбальдегида (промежуточное соединение 50, 300 мг, 0,816 ммоль) в качестве субстрата и с получением (E)-1-(2-азидоэтил)-5-(бензилокси)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбальдегид оксима (283 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. MS: 383 ES+ (C₁₇H₁₈N₈O₃).

Промежуточное соединение 52.

Промежуточное соединение 52 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 11 (схема 1, стадия 11), с использованием (E)-1-(2-азидоэтил)-5-(бензилокси)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбальдегид оксима (промежуточное соединение 51, 283 мг, 0,74 ммоль) в качестве субстрата и с получением (4R,8S,Z)-1-(2-азидоэтил)-5-(бензилокси)-N-гидрокси-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбимидоилхлорида (308 мг, 99%) в виде желтого твердого вещества. MS: 417 ES+ (C₁₇H₁₇ClN₈O₃).

Промежуточное соединение 53.

Промежуточное соединение 53 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 12 (схема 1, стадия 12), с использованием (4R,8S,Z)-1-(2-азидоэтил)-5-(бензилокси)-N-гидрокси-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбимидоилхлорида (промежуточное соединение 52, 308 мг, 0,74 ммоль) в качестве субстрата и с получением (4R,8S,Z)-1-(2-азидоэтил)-5-(бензилокси)-N'-гидрокси-N-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (247 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. MS: 412 ES+ (C₁₈H₂₁N₉O₃).

Промежуточное соединение 54.

Промежуточное соединение 54 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 13 (схема 1, стадия 13), с использованием (4R,8S,Z)-1-(2-азидоэтил)-5-(бензилокси)-N'-гидрокси-N-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 53, 247 мг, 0,60 ммоль) в качестве субстрата и с получением (4R,8S,Z)-1-(2-азидоэтил)-5-(бензилокси)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (308 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. MS: 526 ES+ (C₂₄H₃₅N₉O₃Si).

Промежуточное соединение 55.

К раствору (4R,8S,Z)-1-(2-азидоэтил)-5-(бензилокси)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 54, 308 мг, 0,586 ммоль) в метаноле (20 мл) и ТГФ (10 мл) при температуре -10°C добавляли раствор LiBH₄ (1,46 мл, 2,93 ммоль) и CuSO₄ (93,52 мг, 0,59 ммоль).

Указанную смесь перемешивали при температуре -10°C в течение 1 ч. Добавляли Вос₂O (127,87 мг, 0,59 ммоль) и DIEA (0,1 мл, 0,59 ммоль) и перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Большая часть органического растворителя была удалена. Затем в указанную смесь добавляли ДХМ (100 мл) и насыщенный

раствор хлорида аммония (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (20 г силикагеля, 0-50% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил (2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-1-ил)этил)карбамата (86 мг, 24%) в виде бесцветного масла. MS: 600 ES⁺ (C₂₉H₄₅N₇O₅Si).

Промежуточное соединение 56.

Промежуточное соединение 56 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 14 (схема 1, стадия 14), с использованием трет-бутил (2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-1-ил)этил)карбамата (промежуточное соединение 55, 86 мг, 0,14 ммоль) в качестве субстрата и с получением трет-бутил (2-((4R,8S)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-5-гидрокси-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-1-ил)этил)карбамата (68 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. MS: 510 ES⁺ (C₂₂H₃₉N₇O₅Si).

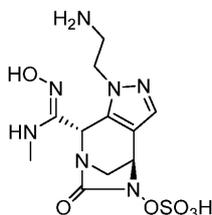
Промежуточное соединение 57.

Промежуточное соединение 57 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 15 (схема 1, стадия 15), с использованием трет-бутил (2-((4R,8S)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-5-гидрокси-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-1-ил)этил)карбамата (промежуточное соединение 56, 68 мг, 0,13 ммоль) в качестве субстрата и с получением (4R,8S)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ила гидросульфата (78 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. MS: 588 ES⁻ (C₂₂H₃₉N₇O₈SSi).

Промежуточное соединение 58.

Промежуточное соединение 58 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 16 (схема 1, стадия 16), с использованием (4R,8S)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 57, 78 мг, 0,13 ммоль) в качестве субстрата с получением (4R,8S)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ила гидросульфата (31 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. MS: 474 ES⁻ (C₁₆H₂₅N₇O₈S).

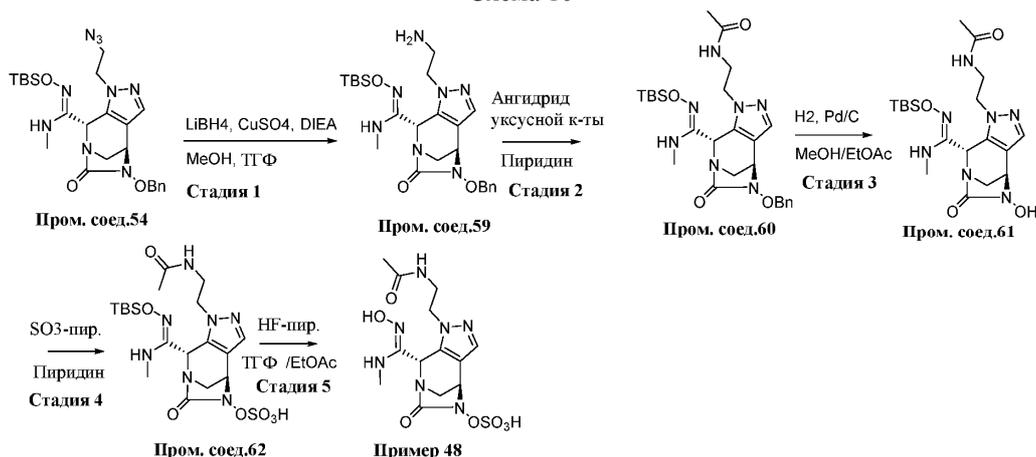
Пример 47.



К раствору (4R,8S)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ила гидросульфата (промежуточное соединение 58, 31 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (10 мл) при температуре 0°C добавляли ТФК (0,25 мл, 3,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 6 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в воде и очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, 12 г, 100% вода) с получением (4R,8S)-1-(2-((амино)этил)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ила гидросульфата (7 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. MS: 376 ES⁺ (C₁₁H₁₇N₇O₆S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 3,05 (s, 3H); 3,42 (m, 2H); 3,57 (m, 2H); 4,17 (m, 2H); 4,91 (m, 1H); 5,71 (m, 1H); 7,70 (s, 1H).

Схема 10



Промежуточное соединение 59.

Промежуточное соединение 59 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 55 (схема 9, стадия 10), с использованием (4R,8S,Z)-1-(2-азидоэтил)-5-(бензилокси)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 54, 89 мг, 0,17 ммоль) в качестве субстрата и без добавления W_2O_5 , с получением (4R,8S,Z)-1-(2-аминоэтил)-5-(бензилокси)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (84 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. MS: 500 ES+ ($\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_3\text{Si}$).

Промежуточное соединение 60.

К раствору (4R,8S,Z)-1-(2-аминоэтил)-5-(бензилокси)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 59, 84 мг, 0,17 ммоль) в пиридине (5 мл) при температуре -10°C добавляли уксусный ангидрид (0,01 мл, 0,17 ммоль). Указанную смесь перемешивали при температуре -10°C в течение 1 ч, затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл) и ДХМ (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (20 г силикагеля, 0-50% EtOAc в гексане) с получением N-(2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-1-ил)этил)ацетамида (74 мг, 81%) в виде бесцветного липкого масла. MS: 542 ES+ ($\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_4\text{Si}$).

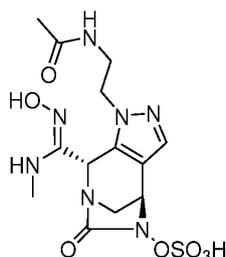
Промежуточное соединение 61.

Промежуточное соединение 61 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 56 (схема 9, стадия 11), с использованием N-(2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-1-ил)этил)ацетамида (промежуточное соединение 60, 74 мг, 0,136 ммоль) в качестве субстрата и с получением N-(2-((4R,8S)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-5-гидрокси-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-1-ил)этил)ацетамида (50 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. MS: 452 ES+ ($\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_4\text{Si}$).

Промежуточное соединение 62.

Промежуточное соединение 62 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 57 (схема 9, стадия 12), с использованием N-(2-((4R,8S)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-5-гидрокси-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-1-ил)этил)ацетамида (промежуточное соединение 61, 50 мг, 0,11 ммоль) в качестве субстрата и с получением (4R,8S)-1-(2-ацетамидоэтил)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ила гидросульфата (57 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. MS: 530 ES- ($\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_7\text{SiS}$).

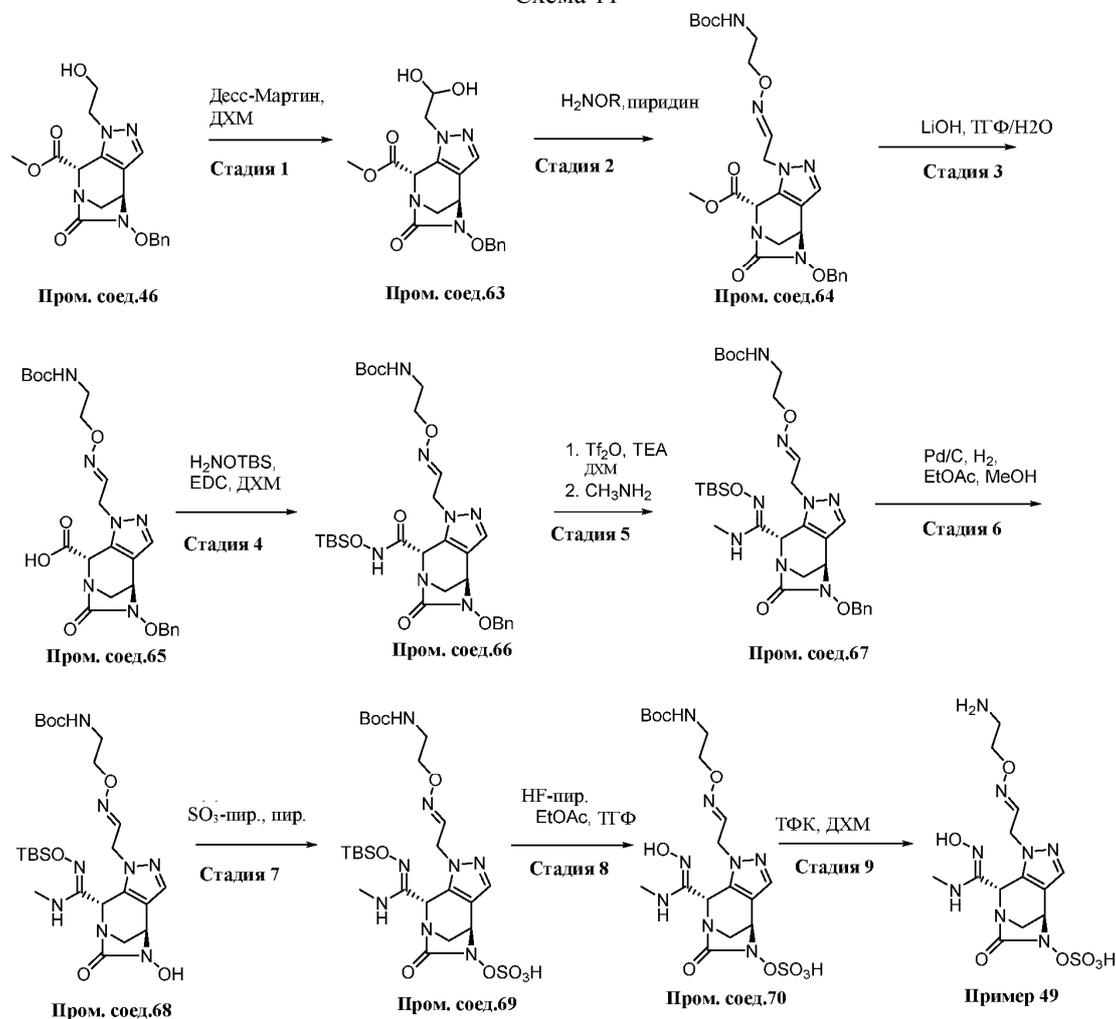
Пример 48.



Пример 48 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 16 (схема 1, стадия 16), с использованием (4R,8S)-1-(2-ацетамидоэтил)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ила гидросульфата (промежуточное соединение 62, 57 мг, 0,107 ммоль) в качестве субстрата с получением (4R,8S)-1-(2-ацетамидоэтил)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ила гидросульфата (10 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. MS: 416 ES- ($C_{13}H_{19}N_7O_7S$).

1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ : 1,93 (s, 3H); 3,08 (s, 3H); 3,55 (m, 4H); 4,01 (m, 2H); 4,94 (m, 1H); 5,45 (m, 1H); 7,68 (s, 1H); 8,02 (m, 0,5H); 8,61 (m, 0,25H); 8,79 (0,5H). Соотношение соединение/пиридин (1:0,25).

Схема 11



Промежуточное соединение 63.

Промежуточное соединение 63 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 9 (схема 1, стадия 9), с использованием метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (промежуточное соединение 46, 234,3 мг, 0,63 ммоль) в качестве субстрата и с получением (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(2,2-дигидроксиэтил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (244,3 мг, 100%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS: 389 ES+ ($C_{18}H_{20}N_4O_6$).

Промежуточное соединение 64.

К раствору метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(2,2-дигидроксиэтил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (промежуточное соединение 63, 244,3 мг, 0,63 ммоль) в пиридине (0,5 мл) при температуре 0°С добавляли трет-бутил (2-(аминоокси)этил)карбамат (110,84 мг, 0,63 ммоль) в пиридине (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин, затем разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и рассолом (20 мл). Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Проводили хроматографию на силикагеле (0%-80% этилацетат/гексаны) с получением метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-((E)-10,10-диметил-8-оксо-4,9-диокса-3,7-дiazаундец-2-ен-1-ил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (241,1 мг, 73%) в виде беловатого твердого вещества. MS: 529 ES+ (C₂₅H₃₂N₆O₇).

Промежуточное соединение 65.

К раствору метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-((E)-10,10-диметил-8-оксо-4,9-диокса-3,7-дiazаундец-2-ен-1-ил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (промежуточное соединение 64, 248,5 мг, 0,47 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воде (1 мл) при температуре 0°С добавляли гидроксид лития (0,66 мл, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при температуре 0°С, затем нейтрализовали при помощи 1н. HCl. ТГФ удаляли, а водную фазу замораживали и лиофилизировали с получением белого твердого вещества. Затем твердое вещество растворяли в воде с получением мутного раствора. рН доводили до ~3-4 и продукт экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органические вещества сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-((E)-10,10-диметил-8-оксо-4,9-диокса-3,7-дiazаундец-2-ен-1-ил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоновой кислоты (236,4 мг, 98%) в виде беловатой пены. MS: 515 ES+ (C₂₄H₃₀N₆O₇).

Промежуточное соединение 66.

К суспензии (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-((E)-10,10-диметил-8-оксо-4,9-диокса-3,7-дiazаундец-2-ен-1-ил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 65, 236,4 мг, 0,46 ммоль) в ДХМ (4 мл) при комнатной температуре добавляли О-(трет-бутилдиметилсилил)гидроксиламин (87,98 мг, 0,59 ммоль) и EDC (105,63 мг, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 2 ч, затем разбавляли дихлорметаном и один раз промывали смесью рассол:вода 1:1. Органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Проводили хроматографию на силикагеле (0%-50% этилацетат/гексаны) с получением трет-бутил (2-(((E)-2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)карбамоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)этилиден)амино)окси)этил)карбамата (148,2 мг, 50%) в виде белой пены. MS: 644 ES+ (C₃₀H₄₅N₇O₇Si).

Промежуточное соединение 67.

К раствору трет-бутил (2-(((E)-2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)карбамоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)этилиден)амино)окси)этил)карбамата (промежуточное соединение 66, 141 мг, 0,22 ммоль) и триэтиламина (0,06 мл, 0,44 ммоль) в ДХМ (3 мл) при температуре -78°С добавляли трифлатный ангидрид (0,07 мл, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. К указанному раствору по каплям добавляли метиламин (0,05 мл, 1,31 ммоль). Затем указанную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали один раз насыщенным раствором хлорида аммония. Органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Проводили хроматографию на силикагеле (0%-50% этилацетат/гексаны) с получением трет-бутил (2-(((E)-2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)этилиден)амино)окси)этил)карбамата в виде белой пены (60,6 мг, 42%). MS: 657 ES+ (C₃₁H₄₈N₈O₆Si).

Промежуточное соединение 68.

Раствор трет-бутил (2-(((E)-2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)этилиден)амино)окси)этил)карбамата (промежуточное соединение 67, 60,6 мг, 0,09 ммоль) в этилацетате (3 мл) дегазировали азотом и добавляли Pd/C (9,82 мг, 0,01 ммоль). Указанную смесь снова дегазировали и помещали в атмосферу водорода из баллона. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Наблюдали следовое количество продукта. Реакционную смесь продували азотом и добавляли метанол (1 мл). Реакционную смесь дегазировали. Затем добавляли еще Pd/C (9,82 мг, 0,01 ммоль), реакционную смесь дегазировали и снова помещали в атмосферу водорода из баллона. Реакционную смесь перемешивали в течение примерно 40 мин, затем продували азотом и фильтровали с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил (2-(((E)-2-((4R,8S)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-5-гидрокси-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1Н-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)этилиден)амино)окси)этил)карбамата (52,28 мг, 100%) в виде бесцветного масла. MS: 567 ES+ (C₂₄H₄₂N₈O₆Si).

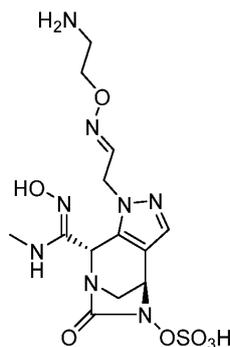
Промежуточное соединение 69.

К раствору трет-бутил (2-(((E)-2-((4R,8S)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидаил)-5-гидрокси-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-1-ил)этилиден)амино)окси)этил)карбамата (промежуточное соединение 68, 52,2 мг, 0,09 ммоль) в пиридине (2 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (87,96 мг, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разбавляли ДХМ и фильтровали с удалением твердых веществ. Фильтрат концентрировали и сушили в вакууме. Полученное масло растирали с ДХМ и ацетоном, фильтровали с удалением твердых веществ. Фильтрат концентрировали с получением (4R,8S)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидаил)-1-((E)-10,10-диметил-8-оксо-4,9-диокса-3,7-диазаундец-2-ен-1-ил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (59,57 мг, 100%) в виде беловатой пены. MS: 645 ES- ($C_{24}H_{42}N_8O_9SiS$).

Промежуточное соединение 70.

К раствору (4R,8S)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидаил)-1-((E)-10,10-диметил-8-оксо-4,9-диокса-3,7-диазаундец-2-ен-1-ил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 69, 59,57 мг, 0,09 ммоль) в этилацетате (2 мл) и ТГФ (1 мл) при комнатной температуре добавляли HF-пиридин (0,0026 мл, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли еще HF-пиридин (0,0026 мл, 0,10 ммоль). Еще через 30 мин добавляли дополнительный HF-пиридин (0,0026 мл, 0,10 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали с получением (4R,8S)-1-((E)-10,10-диметил-8-оксо-4,9-диокса-3,7-диазаундец-2-ен-1-ил)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидаил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (49 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. MS: 533 ES+ ($C_{18}H_{28}N_8O_9S$).

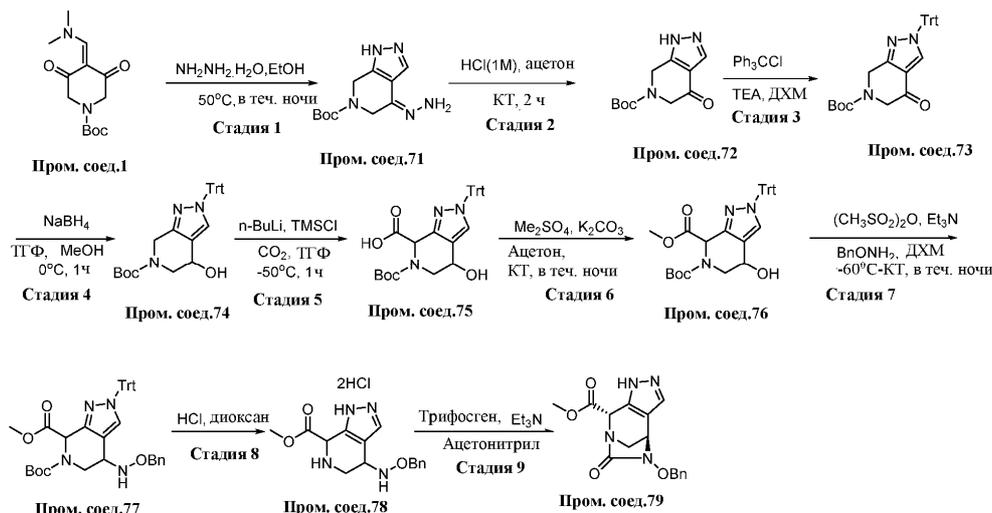
Пример 49.



К суспензии (4R,8S)-1-((E)-10,10-диметил-8-оксо-4,9-диокса-3,7-диазаундец-2-ен-1-ил)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидаил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 70, 49 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (2 мл) при температуре 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (0,14 мл, 1,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли еще трифторуксусную кислоту (0,14 мл, 1,84 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали с ДХМ несколько раз, чтобы удалить избыток ТФК. Полученное масло сушили в вакууме. В результате очистки с помощью C18 ISCO (100% вода, 4 мин, 0%-50% ACN/вода, 3 мин) получали 1-((E)-2-((2-аминоэтокси)имино)этил)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидаил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ила гидросульфат (14,8 мг, 37%) в виде белого твердого вещества, смесь E/Z-изомеров ~3:2. MS: 431 ES- ($C_{13}H_{20}N_8O_7S$).

1H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆) δ : 2,89 (m, 3H); 3,03 (m, 2H); 4,13 (m, 2H); 4,70 (m, 3H); 5,44 (d, 1H); 5,75 (m, 1H); 6,95 (m, 0,4H); 7,35 (m, 1H); 7,51 (m, 0,6H); 7,74 (bs, 3H); 9,45 (m, 1H).

Схема 12



Промежуточное соединение 71.

В круглодонную колбу объемом 1000 мл загружали трет-бутил 4-[(диметиламино)метилен]-3,5-диоксопиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 1, 63 г, 234,80 ммоль), этанол (600 мл), $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (62 г, 992 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре 53°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Затем добавляли МТБЭ (500 мл), образовавшееся твердое вещество собирали при помощи фильтрования. Твердое вещество сушили в печи при пониженном давлении с получением трет-бутил (E)-4-гидразинилиден-1,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-карбоксилата (40 г, 68%) в виде желтого твердого вещества. MS: 252 ES+ ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$).

Промежуточное соединение 72.

В круглодонную колбу объемом 2000 мл загружали трет-бутил 4-гидразинилиден-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-карбоксилат (промежуточное соединение 71, 80 г, 318,36 ммоль), ацетон (800 мл) и хлороводород (1M) (800 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (700 мл) и указанную реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом (3×2 л), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 4-оксо-1,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-карбоксилата (75 г, 99%) в виде желтого масла. Полученное соединение использовали непосредственно на следующем этапе. MS: 182 ES+ ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$).

Промежуточное соединение 73.

В круглодонную колбу объемом 2000 мл загружали трет-бутил 4-оксо-1,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-карбоксилат (промежуточное соединение 72, 75 г, 316,12 ммоль), дихлорметан (750 мл), (хлордифенилметил)бензол (97 г, 347,95 ммоль) и триэтиламин (38 г, 375,53 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (6000 мл). Указанную реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×400 мл). Органические экстракты объединяли, промывали рассолом (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (1:10). Собранные фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 4-оксо-2-тритил-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-карбоксилата (50 г, 33%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,96 (s, 1H); 7,41 - 7,30 (m, 9H); 7,20 - 7,12 (m, 6H); 4,76 (s, 2H); 4,22 (s, 2H); 1,50 (s, 9H).

Промежуточное соединение 74.

Трехгорную круглодонную колбу объемом 1000 мл продували и поддерживали в инертной атмосфере азота. Добавляли трет-бутил 4-оксо-2-тритил-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-карбоксилат (промежуточное соединение 73, 46 г, 95,92 ммоль), тетрагидрофуран (460 мл) и метанол (230 мл) с последующим добавлением NaBH_4 (3,65 г, 96,48 ммоль) несколькими порциями при температуре 10°C в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при температуре 10°C в бане вода/лед и гасили добавлением воды (500 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×500 мл) и органические слои объединяли. Органические экстракты промывали рассолом (3×1000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (1:10-1:0). Собранные фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 4-гидрокси-2-тритил-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-карбоксилата (33 г, 71%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,41 (s, 1H); 7,37 - 7,28 (m, 9H); 7,21 - 7,11 (m, 6H); 4,81 (d, J = 28,0 Гц, 2H); 4,34 (d, J = 16,5 Гц, 1H); 3,96 (dd, J = 13,7, 4,3 Гц, 1H); 3,50 (dd, J = 13,7, 3,4 Гц, 1H); 1,49 (s, 9H).

Промежуточное соединение 75.

Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл продували и поддерживали в инертной атмосфере азота. Добавляли трет-бутил 4-гидрокси-2-тритил-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилат (промежуточное соединение 74, 18 г, 37,38 ммоль) и тетрагидрофуран (360 мл) с последующим добавлением по каплям n-BuLi (22,5 мл, 56,13 ммоль) при перемешивании при температуре -30°C в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали при температуре -20°C в течение 20 мин. По каплям добавляли хлортриметилсилан (4,5 г, 41,42 ммоль) при перемешивании при температуре -30°C в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали при температуре -20°C в течение 30 мин. К указанной смеси по каплям добавляли n-BuLi (45 мл, 112,3 ммоль) при перемешивании при температуре -50°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали при температуре -50°C в течение 2 ч. Затем через реакционную смесь продували CO₂ при температуре -50°C в течение 20 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (1000 мл). Значение pH раствора доводили до 3 при помощи хлороводорода (1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×1000 мл) и органические слои объединяли. Органические экстракты промывали рассолом (2×2000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с петролейным эфиром (200 мл). Твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением 6-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-2-тритил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (19 г, 96,7%) в виде желтого твердого вещества. Полученное соединение использовали непосредственно на следующем этапе.

Промежуточное соединение 76.

В круглодонную колбу объемом 500 мл загружали 6-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-2-тритил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 75, 19 г, 36,15 ммоль), ацетон (190 мл), карбонат калия (7,5 г, 54,27 ммоль), диметилсульфат (4,9 г, 38,85 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и промывали EtOAc (500 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1:10-1:3). Собранные фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением 6-(трет-бутил) 7-метил 4-гидрокси-2-тритил-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6,7-дикарбоксилата (13,24 г, 68%) в виде белого твердого вещества. MS: 562 ES+1+Na (C₃₂H₃₃N₃O₅).

Промежуточное соединение 77.

Трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл продували и поддерживали в инертной атмосфере азота. Добавляли 6-(трет-бутил) 7-метил 4-гидрокси-2-тритил-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6,7-дикарбоксилат (промежуточное соединение 76, 8 г, 14,83 ммоль) и дихлорметан (160 мл) с последующим добавлением по каплям триэтиламина (3 г, 29,65 ммоль) при перемешивании при температуре -60°C в течение 2 мин. К указанной смеси добавляли по каплям раствор метансульфонилметансульфоната (5,2 г, 29,85 ммоль) в дихлорметане (35 мл) при перемешивании при температуре -60°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали при температуре -60°C в течение 2 ч. К указанной смеси добавляли по каплям раствор О-бензилгидроксиламина (5,5 г, 44,66 ммоль) в дихлорметане (35 мл) при перемешивании при температуре -60°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали при температуре -60°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили добавлением воды (500 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2×500 мл) и органические слои объединяли. Органические экстракты промывали рассолом (3×1000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1:30-1:10). Собранные фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением 6-(трет-бутил) 7-метил 4-((бензилокси)амино)-2-тритил-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6,7-дикарбоксилата (5,6 г, 58,6%) в виде белого твердого вещества. MS: 645 ES+ (C₃₉H₄₀N₄O₅).

Промежуточное соединение 78.

Круглодонную колбу объемом 250 мл продували и поддерживали в инертной атмосфере азота. Добавляли 6-(трет-бутил) 7-метил 4-((бензилокси)амино)-2-тритил-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6,7-дикарбоксилат (промежуточное соединение 77, 7 г, 10,86 ммоль) и диоксан (28 мл), после чего по каплям добавляли хлористый водород (4М в диоксане) (105 мл) при перемешивании при температуре 0°C в течение 20 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Осадок собирали фильтрованием. Твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением метил 4-((бензилокси)амино)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилата (2,81 г, 85,8%) в виде белого твердого вещества. MS: 303 ES+ (C₁₅H₁₈N₄O₃).

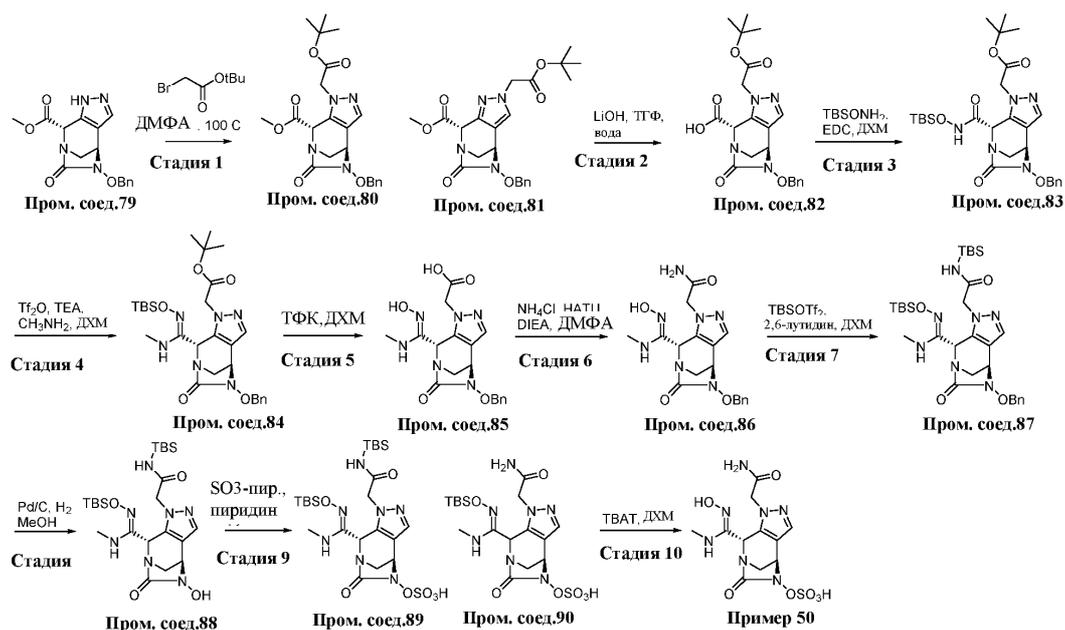
Промежуточное соединение 79.

Трехгорлую круглодонную колбу объемом 3000 мл продували и поддерживали в инертной атмо-

сфере азота. Добавляли метил 4-((бензилокси)амино)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилат (промежуточное соединение 79, 4,5 г, 12,03 ммоль) и ацетонитрил (1350 мл). Затем по каплям добавляли раствор триэтиламина (7,3 г, 72,14 ммоль) в ацетонитриле (36 мл) при перемешивании при температуре 0°C в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. К полученной смеси добавляли по каплям раствор дитрихлорметилкарбоната (1,25 г, 4,21 ммоль) в ацетонитриле (125 мл) при перемешивании при температуре 0°C в течение 5 ч. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли EtOAc (1000 мл). Затем смесь промывали рассолом (2×1000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт перекристаллизовывали из смеси EtOAc:MTБЭ в соотношении 1:10 с получением метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (1,3 г, 33%) в виде белого твердого вещества. MS: 329 ES+ (C₁₆H₁₆N₄O₄).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80 (s, 1H); 7,49 - 7,34 (m, 5H); 5,02 (s, 1H); 4,94 - 7,88 (m, 2H); 4,57 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,44 - 3,35 (m, 2H).

Схема 13



Промежуточное соединение 80 и промежуточное соединение 81.

К раствору метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (промежуточное соединение 79, 7530 мг, 22,92 ммоль) в ДМФА (210 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутилбромацетат (33,89 мл, 229,34 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 100°C в течение примерно 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и дважды промывали водой. Органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Проводили хроматографию на силикагеле (0%-5% ацетон/ДХМ), получая совместно оба региоизомера (промежуточное соединение 80 и промежуточное соединение 81). Повторно очищали с разделением (0%-5% ацетон/ДХМ). Первое элюирование: метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилат (промежуточное соединение 80, 2,928 г, 29%), MS: 443 ES+ (C₂₂H₂₆N₄O₆). Второе элюирование: метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-6-оксо-2,5,6,8-тетрагидро-4H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилат (промежуточное соединение 81, 0,47 г, 5%), MS: 443 ES+ (C₂₂H₂₆N₄O₆).

Промежуточное соединение 82.

К раствору метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (промежуточное соединение 80, 2928 мг, 6,62 ммоль) в ТГФ (40 мл) и воде (20 мл) при температуре 0°C добавляли 1M гидроксид лития (6,62 мл, 6,62 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли дополнительно 0,5 экв. гидроксида лития при температуре 0°C. Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. На этой стадии присутствовали все еще только исходные материалы. Каждый час добавляли дополнительно 0,2 экв. гидроксида лития, пока не добавили еще 1 экв. Реакционную смесь хранили в морозильной камере в течение ночи. Утром обнаруживали все еще только 50% продукта. Добавляли еще 0,2 экв. LiOH, и через 30 мин реакция была завершена примерно на 70-80%. Смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакци-

онную смесь охлаждали до температуры 0°C, подкисляли до значения pH примерно 4 с помощью 0,5н. HCl и экстрагировали этилацетатом 4 раза. Водный слой дополнительно подкисляли до pH примерно 2 и четыре раза экстрагировали этилацетатом. Органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоновой кислоты (1,953 г, 69%) в виде светло-желтой пены. MS: 429 ES+ (C₂₁H₂₄N₄O₆).

Промежуточное соединение 83.

К суспензии (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 82, 1453 мг, 3,39 ммоль) в ДХМ (30 мл) при комнатной температуре добавляли О-(трет-бутилдиметилсилил)гидроксиламин (599,42 мг, 4,07 ммоль) и EDC (780,15 мг, 4,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли еще 0,4 экв. NH₂OTBS и перемешивали в течение 3 ч. Указанную реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле дважды (0-30% этилацетат/гексаны) с получением трет-бутил 2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)карбамоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)ацетата (369 мг 20%) в виде белой пены. MS: 558 ES+ (C₂₇H₃₀N₅O₆Si).

Промежуточное соединение 84.

К раствору трет-бутил 2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)карбамоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)ацетата (промежуточное соединение 83, 616,4 мг, 1,11 ммоль) и триэтиламина (0,15 мл, 1,11 ммоль) в ДХМ (12 мл) при температуре -78°C добавляли трифлатный ангидрид (0,19 мл, 1,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли метиламин (6,63 мл, 13,26 ммоль). Указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Смесь концентрировали и очищали при помощи флэш-хроматографии (20 г силикагеля, 0-30% этилацетат/гексаны) с получением трет-бутил 2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидаил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)ацетата (138,5 мг, 22%). MS: 571 ES+ (C₂₈H₄₂N₆O₅Si).

Промежуточное соединение 85.

К раствору трет-бутил 2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидаил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)ацетата (промежуточное соединение 84, 138,5 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (2 мл) при температуре 0°C добавляли ТФК (1,02 мл, 13,35 ммоль). Указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь дважды концентрировали с ДХМ и полученное желтое масло сушили в вакууме в течение 2 ч с получением желтого твердого вещества. Указанное твердое вещество растворяли в примерно 2 мл 1:1 ACN/фосфатный буфер с pH 7, очищали с помощью C18 ISCO (100% вода, 3 мин, затем до 50% ACN, 4 мин) с получением 2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидаил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)уксусной кислоты (67,9 мг, 70%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS: 401 ES+ (C₁₈H₂₀N₆O₅).

Промежуточное соединение 86.

К раствору 2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидаил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)уксусной кислоты (промежуточное соединение 85, 67,9 мг, 0,17 ммоль) в ДМФА (2 мл) при комнатной температуре добавляли хлорид аммония (36,29 мг, 0,68 ммоль), НАТУ (128,96 мг, 0,34 ммоль) и DIEA (0,12 мл, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, затем разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и смесью рассол/вода (1:1). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографии на силикагеле (0%-90% ацетон/ДХМ) получали 2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидаил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)ацетамид (48,9 мг, 72%). MS: 400 ES+ (C₁₈H₂₁N₇O₄).

Промежуточное соединение 87.

К раствору 2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидаил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)ацетамида (промежуточное соединение 86, 48,9 мг, 0,12 ммоль) (чистота ~50-60%) в ДХМ при температуре 0°C добавляли трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0,03 мл, 0,12 ммоль) и 2,6-лутидин (0,01 мл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Наблюдали смесь исходного материала с моно и бис-TBS защитой. Добавляли еще трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0,03 мл, 0,12 ммоль) и 2,6-лутидин (0,01 мл, 0,12 ммоль). Через 1 ч основной продукт имел TBS-защиту. Еще раз добавляли трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0,03 мл, 0,12 ммоль) и 2,6-лутидин (0,01 мл, 0,12 ммоль). Еще через час реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором хлорида аммония. Органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали. При помощи хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны) получали 2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)-N-(трет-бутилдиметилсилил)ацетамид (23,9 мг, 31%). MS: 628 ES+ (C₃₀H₄₉N₇O₄Si₂).

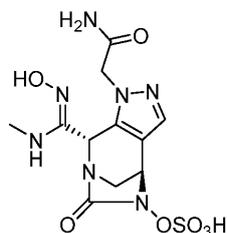
Промежуточное соединение 88.

Раствор 2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)-N-(трет-бутилдиметилсилил)ацетамид (промежуточное соединение 87, 31,1 мг, 0,05 ммоль) в метаноле (1 мл) и этилацетате (1 мл) продували азотом. Добавляли палладий на угле (5,27 мг, 0,005 ммоль), указанную реакционную смесь снова продували и помещали в атмосферу водорода из баллона и перемешивали в течение 1 ч 45 мин. Реакционную смесь фильтровали через фильтр 0,45 мкм и концентрировали с получением N-(трет-бутилдиметилсилил)-2-((4R,8S)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-5-гидрокси-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)ацетамида (24,5 мг, 92%). MS: 538 ES+ (C₂₃H₄₃N₇O₄Si₂).

Промежуточное соединение 89 и промежуточное соединение 90.

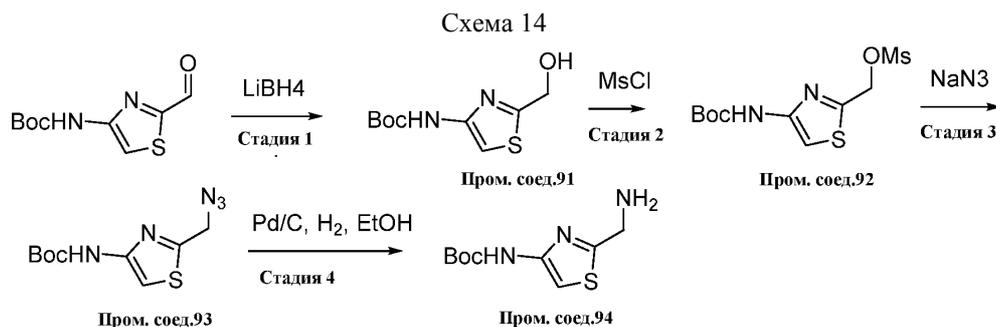
К раствору N-(трет-бутилдиметилсилил)-2-((4R,8S)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-5-гидрокси-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)ацетамида (промежуточное соединение 88, 24,5 мг, 0,05 ммоль) в пиридине (1 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (43,5 мг, 0,27 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали и сушили в вакууме. При помощи хроматографии на силикагеле (0%-100% ацетон/дихлорметан) получали смесь 1:1 (4R,8S)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)амино)-2-оксоэтил)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ила гидросульфата (промежуточное соединение 89). MS: 618 ES+ (C₂₃H₄₃N₇O₇Si₂S); и (4R)-1-(2-амино-2-оксоэтил)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ила гидросульфата (промежуточное соединение 90) (16,4 мг, 64%). MS: 504 ES+ (C₁₇H₂₉N₇O₇SiS).

Пример 50.



К раствору (4R,8S)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)амино)-2-оксоэтил)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 89) и (4R)-1-(2-амино-2-оксоэтил)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ила гидросульфата (промежуточное соединение 90) (16,4 мг, 0,03 ммоль) в ДХМ (1 мл) при комнатной температуре добавляли тетрабутиламмоний дифтортрифенилсиликат (21,49 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 35 мин, затем загружали в колонку с 4 г силикагеля и очищали (0-100% ацетон/ДХМ). Продукт элюировали 100% ацетоном. Фракции объединяли и концентрировали с получением бесцветной пленки. Полученную пленку растворяли в смеси вода/ацетонитрил (1:1), замораживали и лиофилизировали с получением ТВА соли (4R,8S)-1-(2-амино-2-оксоэтил)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил сульфата в виде белого твердого вещества (11,9 мг, 70%). MS: 390 ES+ (C₁₁H₁₅N₇O₇S).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,85 (m, 9H); 1,23 (m, 6H); 1,47 (m, 6H); 2,82 (m, 3H); 3,09 (m, 6H); 3,30 (m, 2H); 4,41 (m, 2H); 4,61 (m, 1H); 5,47 (s, 1H); 7,17 (bs, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,39 (bs, 1H); 9,50 (s, 1H). Соединение:ТВА= 1:0,75.



Промежуточное соединение 91.

К суспензии трет-бутил (2-формилтиазол-4-ил)карбамата (500 мг, 2,19 ммоль) в метаноле (100 мл) и ТГФ (50 мл) при температуре -16°C по каплям добавляли раствор LiBH_4 (5,48 мл, 10,95 ммоль) в ТГФ. После перемешивания при температуре -16°C в течение 2 ч реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл). Растворитель удаляли. Остаток распределяли между ДХМ (100 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл). Органические слои собирали, промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с EtOAc с получением трет-бутил (2-(гидроксиметил)тиазол-4-ил)карбамата (504 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. MS: 231 ES⁺ ($\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$).

Промежуточное соединение 92.

К раствору трет-бутил (2-(гидроксиметил)тиазол-4-ил)карбамата (промежуточное соединение 91, 500 мг, 2,18 ммоль) в ДХМ (50 мл) при температуре 0°C добавляли DIEA (0,76 мл, 4,36 ммоль), затем метансульфонилхлорид (0,19 мл, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C течение 2 ч. Затем в указанную смесь добавляли ДХМ (50 мл) и насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-2-ил)метилметансульфоната (673 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. MS: 309 ES⁺ ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$).

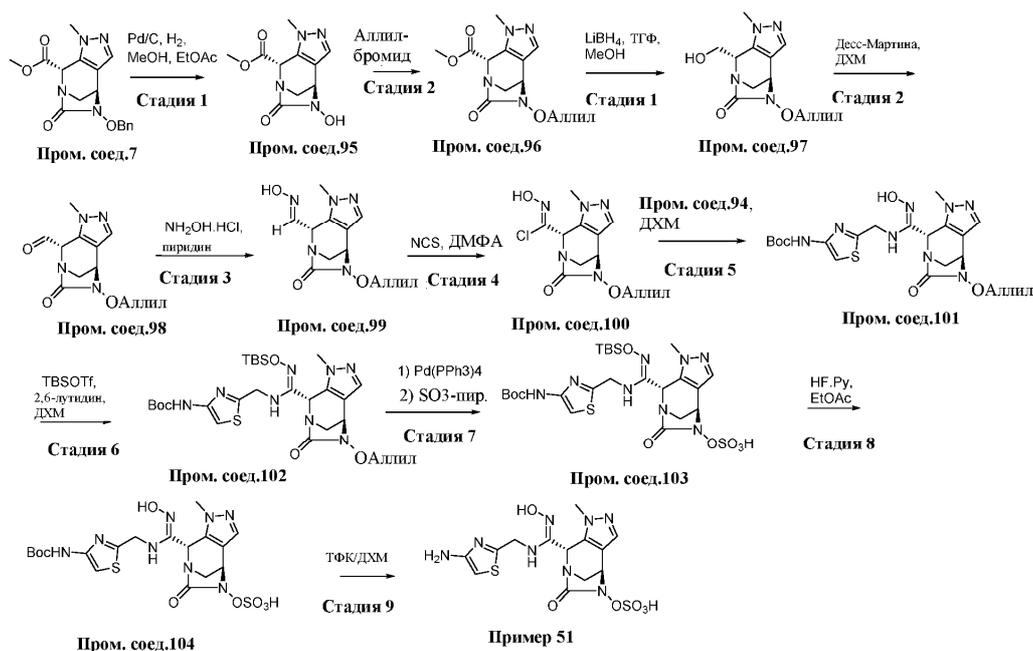
Промежуточное соединение 93.

К раствору 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-2-ил)метилметансульфоната (промежуточное соединение 92, 606 мг, 1,96 ммоль) в ДМФА (20 мл) при температуре 0°C добавляли азид натрия (255 мг, 3,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем в указанную смесь добавляли ДХМ (100 мл) и насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт растирали с EtOAc с получением трет-бутил (2-(азидометил)тиазол-4-ил)карбамата (501 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. MS: 255 ES⁺ ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$).

Промежуточное соединение 94.

Промежуточное соединение 94 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 14 (схема 1, стадия 14), с использованием трет-бутил (2-(азидометил)тиазол-4-ил)карбамата (промежуточное соединение 93, 501 мг, 0,96 ммоль) в качестве субстрата и EtOH в качестве растворителя с получением трет-бутил (2-(аминометил)тиазол-4-ил)карбамата (380 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. MS: 230 ES⁺ ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$).

Схема 15



Промежуточное соединение 95.

Промежуточное соединение 95 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 14 (схема 1, стадия 14), с использованием метил (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (промежуточное соединение 7, 2298 мг, 6,71 ммоль) в качестве субстрата с получением метил (4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (722 мг, 42%). MS: 253 ES+ (C₁₀H₁₂N₄O₄).

Промежуточное соединение 96.

К суспензии метил (4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (промежуточное соединение 95, 406 мг, 1,61 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат цезия (629,34 мг, 1,93 ммоль) и аллилбромид (0,14 мл, 1,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду (20 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (20 г силикагеля, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением метил (4R,8S)-5-(аллилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (350 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. MS: 293 ES+ (C₁₃H₁₆N₄O₄).

Промежуточное соединение 97.

Промежуточное соединение 97 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 8 (схема 1, стадия 8), с использованием метил (4R,8S)-5-(аллилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (промежуточное соединение 96, 350 мг, 1,19 ммоль) в качестве субстрата с получением (4R,8S)-5-(аллилокси)-8-(гидроксиметил)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-6-она (106 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. MS: 265 ES+ (C₁₂H₁₆N₄O₃).

Промежуточное соединение 98.

Промежуточное соединение 98 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 9 (схема 1, стадия 9), с использованием (4R,8S)-5-(аллилокси)-8-(гидроксиметил)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-6-она (промежуточное соединение 97, 106 мг, 0,40 ммоль) в качестве субстрата с получением (4R,8S)-5-(аллилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбальдегида (105 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. MS: 263 ES+ (C₁₂H₁₄N₄O₃).

Промежуточное соединение 99.

Промежуточное соединение 99 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 10 (схема 1, стадия 10), с использованием (4R,8S)-5-(аллилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбальдегида (промежуточное соединение 98, 647 мг, 2,467 ммоль) в качестве субстрата с получением (E)-5-(аллилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбальдегидоксима (684 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. MS: 278 ES+ (C₁₂H₁₅N₅O₃).

Промежуточное соединение 100.

Промежуточное соединение 100 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 11 (схема 1, стадия 11), с использованием (E)-5-(аллилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбальдегидоксима (промежуточное соединение 99, 614 мг, 2,21 ммоль) в качестве субстрата с получением (4R,8S,Z)-5-(аллилокси)-N-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбимидоилхлорида (690 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. MS: 312 ES⁺ (C₁₂H₁₄ClN₅O₃).

Промежуточное соединение 101.

Промежуточное соединение 101 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 12 (схема 1, стадия 12), с использованием (4R,8S,Z)-5-(аллилокси)-N-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбимидоилхлорида (промежуточное соединение 100, 470 мг, 1,51 ммоль) и трет-бутил (2-(аминометил)тиазол-4-ил)карбамата (промежуточное соединение 94, 380 мг, 1,66 ммоль) в качестве субстратов с получением трет-бутил (2-(((4R,8S,Z)-5-(аллилокси)-N'-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамидо)метил)тиазол-4-ил)карбамата (115 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. MS: 505 ES⁺ (C₂₁H₂₈N₈O₅S).

Промежуточное соединение 102.

Промежуточное соединение 102 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 13 (схема 1, стадия 13), с использованием трет-бутил (2-(((4R,8S,Z)-5-(аллилокси)-N'-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамидо)метил)тиазол-4-ил)карбамата (промежуточное соединение 101, 58 мг, 0,11 ммоль) в качестве субстрата с получением трет-бутил (2-((Z)-3-((4R,8S)-5-(аллилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-6,6,7,7-тетраметил-5-окса-2,4-дiazа-6-силиаокт-3-ен-1-ил)тиазол-4-ил)карбамата (65 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. MS: 619 ES⁺ (C₂₇H₄₂N₈O₅SiS).

Промежуточное соединение 103.

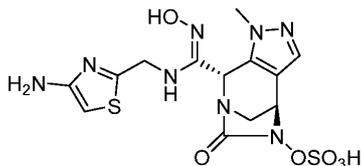
К раствору трет-бутил (2-((Z)-3-((4R,8S)-5-(аллилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-6,6,7,7-тетраметил-5-окса-2,4-дiazа-6-силиаокт-3-ен-1-ил)тиазол-4-ил)карбамата (промежуточное соединение 102, 65 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (32,8 мг, 0,21 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (121,38 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и концентрировали.

К неочищенному материалу, описанному выше, при температуре окружающей среды добавляли пиридин (5 мл) и комплекс триоксида серы с пиридином (132 мг, 0,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали на короткой подушке из силикагеля, элюируя гексанами (100 мл), затем этилацетатом/гексанами (1:1, 100 мл), этилацетатом (100 мл) и ацетоном (200 мл), с получением (4R,8S)-8-((Z)-N-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-2-ил)метил)-N'-гидроксикарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (54 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. MS: 659 ES⁺ (C₂₄H₃₈N₈O₈SiS₂).

Промежуточное соединение 104.

Промежуточное соединение 104 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 16 (схема 1, стадия 16), с использованием (4R,8S)-8-((Z)-N-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-2-ил)метил)-N'-гидроксикарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 103, 54 мг, 0,082 ммоль) в качестве субстрата с получением (4R,8S)-8-((Z)-N-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-2-ил)метил)-N'-гидроксикарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (38 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. MS: 545 ES⁺ (C₁₈H₂₄N₈O₈S₂).

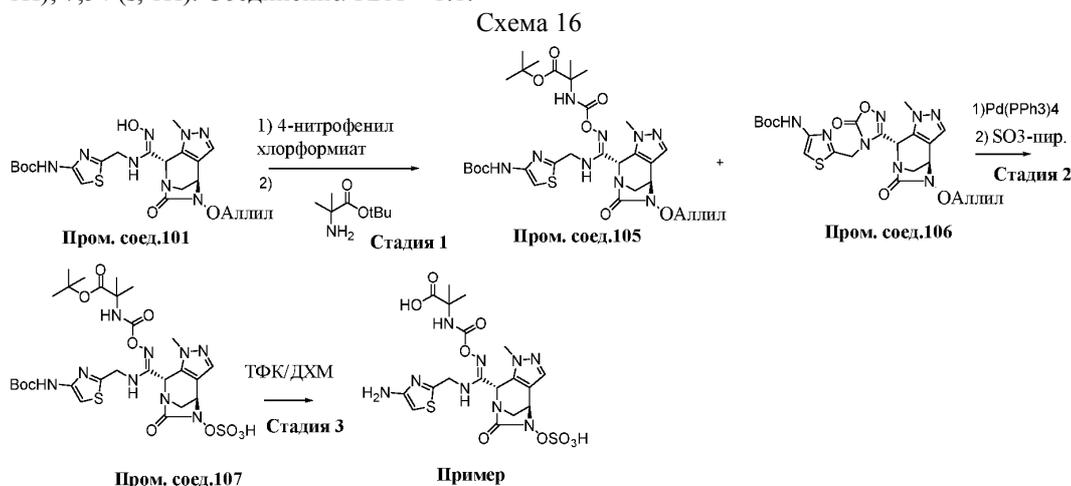
Пример 51.



К раствору (4R,8S)-8-((Z)-N-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-2-ил)метил)-N'-гидроксикарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 104, 25 мг, 0,046 ммоль) в ДХМ (2 мл) при температуре 0°C добавляли ТФК (1,2 мл, 15,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C течение 2 ч. Растворитель удаляли. Остаток растворяли в воде и очищали хроматографией с обращенной фазой (12 г Sepabeads, 100% вода) с получением ТВА соли (4R,8S)-8-((Z)-N-((4-аминотиазол-2-ил)метил)-N'-

гидроксикарбамидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (4 мг, 15,6%) в виде белого твердого вещества. MS: 445 ES+ (C₁₃H₁₆N₈O₆S₂).

¹ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 3,39 - 3,49 (m, 5H); 4,35 (m, 1H); 4,56 (m, 1H); 4,86 (m, 1H); 5,51 (m, 1H); 6,56 (s, 1H); 7,54 (s, 1H). Соединение/ТВА = 1:1.



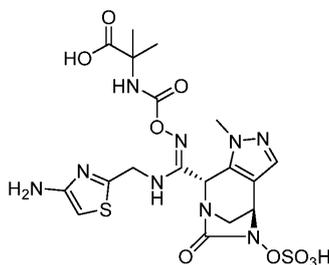
Промежуточное соединение 105 и промежуточное соединение 106.

Промежуточное соединение 105 и промежуточное соединение 106 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 20 (схема 3, стадии 1 и 2), с использованием трет-бутил (2-(((4R,8S,Z)-5-(аллилокси)-N'-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамидо)метил)тиазол-4-ил)карбамата (промежуточное соединение 101, 52,3 мг, 0,10 ммоль) в качестве субстрата с получением трет-бутил (Z)-3-(((4R,8S)-5-(аллилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-2-ил))-8,8-диметил-6-оксо-5-окса-2,4,7-триазанон-3-ен-9-оата (промежуточное соединение 105, 18 мг, 25%). MS: 690 ES+ (C₃₀H₄₃N₉O₈S); и трет-бутил (2-(((4R,8S)-5-(аллилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)тиазол-4-ил)карбамата (промежуточное соединение 106, 27 мг, 49%). MS: 531 ES+ (C₂₂H₂₆N₈O₆S).

Промежуточное соединение 107.

Промежуточное соединение 107 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 103 (схема 15, стадия 7), с использованием трет-бутил (Z)-3-(((4R,8S)-5-(аллилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-2-ил))-8,8-диметил-6-оксо-5-окса-2,4,7-триазанон-3-ен-9-оата (промежуточное соединение 105, 18 мг, 0,03 ммоль) в качестве субстрата с получением трет-бутил (Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-2-ил))-8,8-диметил-3-(((4R,8S)-1-метил-6-оксо-5-(сульфоокси)-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-6-оксо-5-окса-2,4,7-триазанон-3-ен-9-оата (15 мг, 95%) в виде белого твердого вещества. MS: 730 ES+ (C₂₇H₃₉N₉O₁₁S₂).

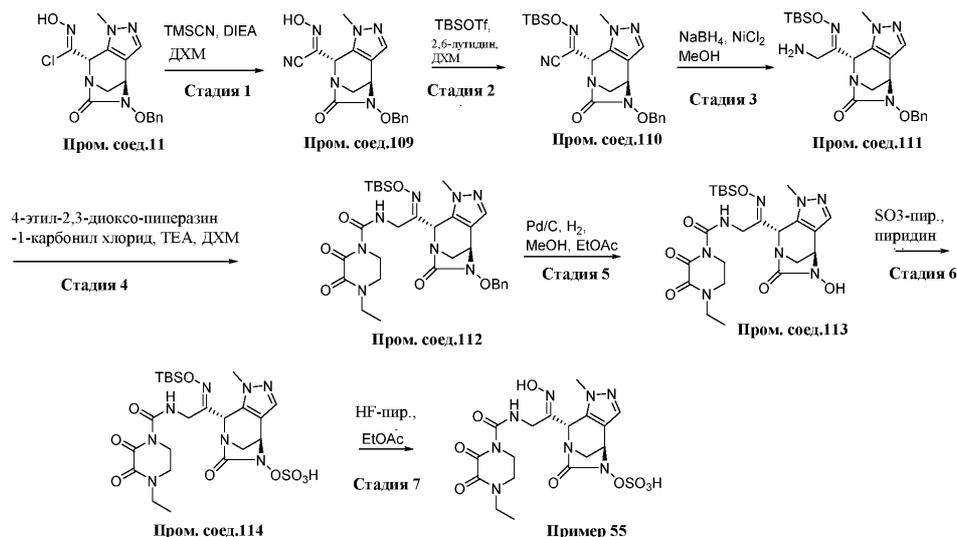
Пример 52.



Пример 52 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для примера 51 (схема 15, стадия 9), с использованием трет-бутил (Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-2-ил))-8,8-диметил-3-(((4R,8S)-1-метил-6-оксо-5-(сульфоокси)-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-6-оксо-5-окса-2,4,7-триазанон-3-ен-9-оата (промежуточное соединение 107, 15 мг, 0,02 ммоль) в качестве субстрата с получением (Z)-1-(4-аминотиазол-2-ил))-8,8-диметил-3-(((4R,8S)-1-метил-6-оксо-5-(сульфоокси)-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-6-оксо-5-окса-2,4,7-триазанон-3-ен-9-овой кислоты (1,5 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. MS: 574 ES+ (C₁₈H₂₃N₉O₉S₂).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,48 (s, 3H); 1,54 (s, 3H); 3,56 (m, 2H); 3,63 (s, 3H); 4,67 (m, 2H); 4,92 (m, 1H); 5,66 (m, 1H); 6,65 (s, 1H); 7,60 (s, 1H).

Схема 18



Промежуточное соединение 109.

К раствору ((4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбимидаилхлорида (промежуточное соединение 11, 500 мг, 1,38 ммоль) в ДХМ (8 мл) при комнатной температуре добавляли триметилсилилцианид (0,21 мл, 1,66 ммоль) и DIEA (0,36 мл, 2,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и ДХМ. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия, затем концентрировали с получением неочищенного продукта. С помощью хроматографии на силикагеле (0%-50% этилацетат/гексаны) получали ((4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбимидаилцианид (150 мг, выход 30,8%) в виде белого твердого вещества. MS: 353 ES⁺ (C₁₇H₁₆N₆O₃).

Промежуточное соединение 110.

К раствору ((4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбимидаилцианида (промежуточное соединение 109, 150 мг, 0,43 ммоль) в ДХМ (50 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0,21 мл, 0,64 ммоль) и 2,6-лутидин (0,074 мл, 0,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли ДХМ и насыщенный раствор хлорида аммония. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом, затем сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. С помощью хроматографии на силикагеле (0%-50% этилацетат/гексаны) получали ((4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбимидаил цианид (120 мг, выход 60,4%) в виде белого твердого вещества. MS: 467 ES⁺ (C₂₃H₃₀N₆O₃Si).

Промежуточное соединение 111.

К смеси ((4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбимидаил цианида (промежуточное соединение 110, 120 мг, 0,26 ммоль) и гексагидрата хлорида никеля(II) (50,0 мг, 0,39 ммоль) в MeOH (10 мл) при температуре 0°C добавляли NaBH₄ (77,8 мг, 2,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония, и указанную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом, затем сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного (4R,8S)-8-((E)-2-амино-1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)этил-5-(бензилокси)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-6-она (80 мг, выход 66,1%) в виде белого твердого вещества. Полученное соединение использовали непосредственно на следующем этапе. MS: 471 ES⁺ (C₂₃H₃₄N₆O₃Si).

Промежуточное соединение 112.

К раствору (4R,8S)-8-((E)-2-амино-1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)этил-5-(бензилокси)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-6-она (промежуточное соединение 111, 80 мг, 0,17 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли 4-этил-2,3-диоксопиперазин-1-карбонил хлорид (41,7 мг, 0,20 ммоль) и TEA (34,4 мг, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония, и указанную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом, затем сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. При помощи хроматографии на силикагеле-

ле (0%-100% этилацетат/гексаны) получали N-((E)-2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)этил)-4-этил-2,3-диоксопиперазин-1-карбоксамид (20 мг, выход 18,4%) в виде белого твердого вещества. MS: 639 ES⁺ (C₃₀H₄₂N₈O₆Si).

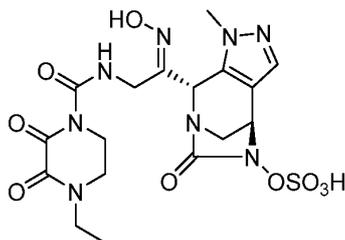
Промежуточное соединение 113.

Раствор N-((E)-2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)этил)-4-этил-2,3-диоксопиперазин-1-карбоксамид (промежуточное соединение 112, 20 мг, 0,031 ммоль) в MeOH (2 мл) и этилацетате (4 мл) продували азотом 3 раза и добавляли 10% Pd/C (9,02 мг, 0,0094 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением N-((E)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)-2-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)этил)-4-этил-2,3-диоксопиперазин-1-карбоксамид (15 мг, выход 87,3%) в виде белого твердого вещества. MS: 549 ES⁺ (C₂₃H₃₆N₈O₆Si).

Промежуточное соединение 114.

К раствору N-((E)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)-2-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)этил)-4-этил-2,3-диоксопиперазин-1-карбоксамид (промежуточное соединение 113, 15 мг, 0,0273 ммоль) в пиридине (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (13,0 мг, 0,082 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Материал растирали с ДХМ и твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт растворяли в буфере со значением pH примерно 7 и очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Serabeads, 12 г, ACN/вода 0-50%) с получением (4R,8S)-8-((E)-1-(4-этил-2,3-диоксопиперазин-1-ил)-7,7,8,8-тетраметил-1-оксо-6-окса-2,5-дiazа-7-силанон-4-ен-4-ил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (10 мг, выход 58,2%) в виде белого твердого вещества. MS: 627 ES⁺-(C₂₃H₃₆N₈O₉SiS).

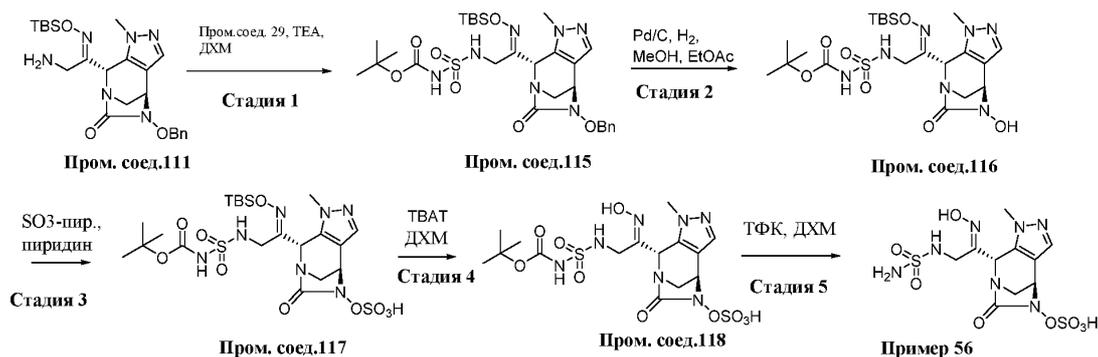
Пример 55.



К раствору (4R,8S)-8-((E)-1-(4-этил-2,3-диоксопиперазин-1-ил)-7,7,8,8-тетраметил-1-оксо-6-окса-2,5-дiazа-7-силанон-4-ен-4-ил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 114, 8 мг, 0,0127 ммоль) в этилацетате (1 мл) и ТГФ (0,5 мл) при температуре окружающей среды добавляли HF-пиридин (1,27 мг, 0,0383 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали. Полученное твердое вещество очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Serabeads, ACN/вода 0-50%) с получением пиридиновой соли (4R,8S)-8-((E)-2-(4-этил-2,3-диоксопиперазин-1-карбоксамидо)-1-(гидроксиимино)этил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (4,5 мг, 61,9%) в виде белого твердого вещества. MS: 513 ES⁻ (C₁₇H₂₂N₈O₉S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,20 (m, 3H); 3,26 - 3,85 (m, 9H); 4,12 (m, 2H); 4,53 (m, 2H); 4,97 (m, 1H); 5,51 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,90 (m, 0,8H); 0,41 (m, 0,4H); 8,74 (m, 0,8H). Соотношение соединения/пиридин (1:0,4).

Схема 19



Промежуточное соединение 115.

К перемешиваемому раствору (4R,8S)-8-((E)-2-амино-1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)этил-5-(бензилокси)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-6-она (промежуточное соединение 111, 200 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (10 мл) при температуре 0°C добавляли ТЕА (86,2 мг, 0,849 ммоль) и трет-бутил (хлорсульфонил)карбамат (промежуточное соединение 29, 109,9 мг, 0,509 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и ДХМ. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия, затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил (N-((E)-2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо)-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)этил)сульфамоил)карбамата (50 мг, выход 18,1%) в виде белого твердого вещества. MS: 648 ES- (C₂₈H₄₃N₇O₇SiS).

Промежуточное соединение 116.

Раствор трет-бутил (N-((E)-2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо)-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)этил)сульфамоил)карбамата (промежуточное соединение 115, 50 мг, 0,0769 ммоль) в этилацетате (8 мл) и метаноле (4 мл) продували азотом 3 раза, затем добавляли 10% Pd/C (22,2 мг, 0,023 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил (N-((E)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино-2-(4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)этил)сульфамоил)карбамата (38 мг, 88,2%) в виде белого твердого вещества. MS: 560 ES+ (C₂₁H₃₇N₇O₇SiS).

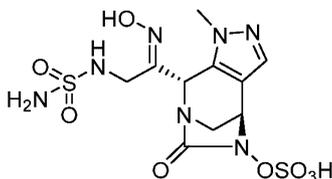
Промежуточное соединение 117.

К раствору трет-бутил (N-((E)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино-2-(4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)этил)сульфамоил)карбамата (промежуточное соединение 116, 38 мг, 0,0679 ммоль) в пиридине (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (32,4 мг, 0,204 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Материал растирали с ДХМ и твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали. Полученное твердое вещество очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, ACN/вода 0-50%) с получением (4R,8S)-8-((E)-2-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)амино)-1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)этил-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (30 мг, 69,1%) в виде белого твердого вещества. MS: 638 ES- (C₂₁H₃₇N₇O₁₀SiS₂).

Промежуточное соединение 118.

К перемешиваемому раствору (4R,8S)-8-((E)-2-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)амино)-1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)этил-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 117, 20 мг, 0,0313 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТВАТ (20,2 мг, 0,0375 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли. Полученное твердое вещество очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, ACN/вода 0-50%) с получением (4R,8S)-8-((E)-2-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)амино)-1-(гидроксиимино)этил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата в виде соли тетрабутиламмония (20 мг, 83,3%). MS: 524 ES- (C₁₅H₂₃N₇O₁₀S₂).

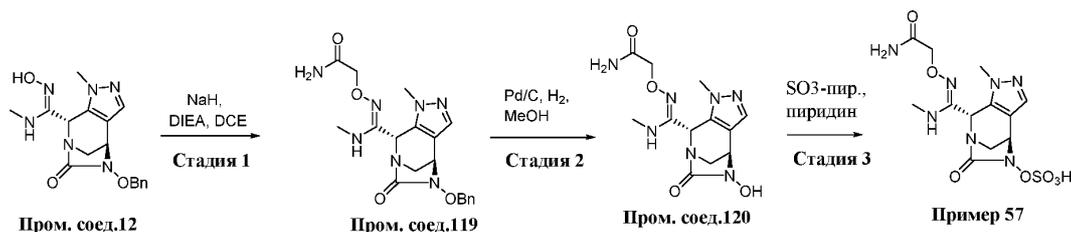
Пример 56.



К перемешиваемому раствору (4R,8S)-8-((E)-2-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)амино)-1-(гидроксиимино)этил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата тетрабутиламмония (промежуточное соединение 118, 20 мг, 0,026 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (297 мг, 2,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли с получением неочищенного продукта, который растворяли в буфере со значением pH примерно 7 и очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, 12 г, ACN/вода 0-50%) с получением (4R,8S)-8-((E)-1-(гидроксиамино)-2-(сульфамоил)амино)этил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (4,0 мг, 28,9%) в виде белого твердого вещества. MS: 424 ES-(C₁₀H₁₅N₇O₈S₂).

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ : (300 МГц, D_2O) δ : 3,37 (m, 1H); 3,51 - 3,72 (m, 4H); 4,03 (m, 1H); 4,53 (m, 1H); 4,96 (m, 1H); 5,70 (s, 1H); 7,65 (s, 1H).

Схема 20



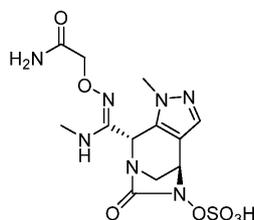
Промежуточное соединение 119.

К раствору (4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N'-гидрокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 12, 70 мг, 0,2 ммоль) в ДМФА (1 мл) при температуре 0°C добавляли NaH (11,8 мг, 0,29 ммоль, 60%) и перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 2-бромацетамид (32,5 мг, 0,24 ммоль). Затем указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли этилацетат и насыщенный раствор хлорида аммония. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (0-100% ацетон в ДХМ) с получением 2-(((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метиленамино)окси)ацетамида (58 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. MS: 414 ES+ ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_4$).

Промежуточное соединение 120.

К раствору 2-(((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метиленамино)окси)ацетамида (промежуточное соединение 119, 58 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (5 мл), который продули азотом 3 раза, добавляли 10% Pd/C (29,9 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением 2-(((Z)-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метиленамино)окси)ацетамида (40 мг, 88,1%) в виде белого твердого вещества. MS: 324 ES+ ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_4$).

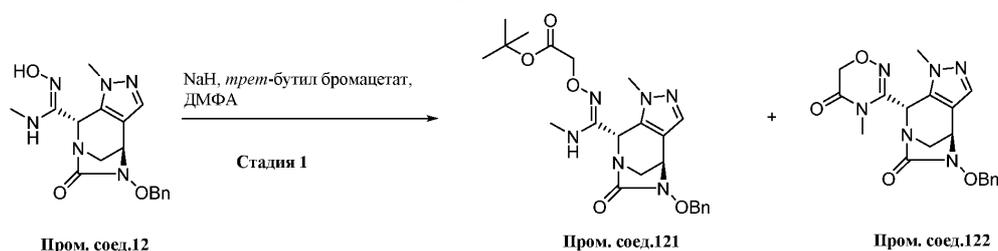
Пример 57.



К раствору 2-(((Z)-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метиленамино)окси)ацетамида (промежуточное соединение 120, 40 мг, 0,12 ммоль) в пиридине (1 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (59,1 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Указанный материал очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, 12 г, ACN/вода 0-50%) с получением пиридия (4R,8S)-8-((Z)-N'-((2-амино-2-оксоэтоксид)-N-метилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (15 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. MS: 402 ES- ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}$).

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ : 3,00 (s, 3H); 3,31 (m, 2H); 3,57 (s, 3H); 4,07 (m, 2H); 4,67 (m, 1H); 5,50 (s, 1H); 6,48 (b, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,90 (m, 1,4H); 8,39 (m, 0,7H); 8,86 (m, 1,4H). Соотношение соединение/пиридин (1:0,7).

Схема 21



Промежуточное соединение 121 и промежуточное соединение 122.

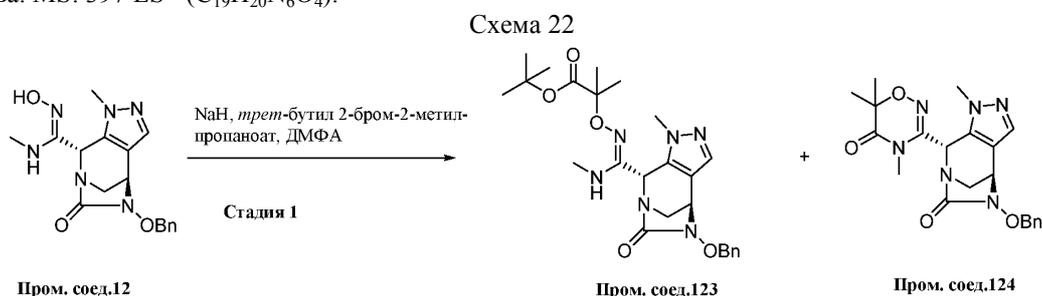
К раствору (4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N'-гидрокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 12, 150 мг, 0,42 ммоль) в ДМФА (2 мл) при температуре 0°C добавляли NaH (25,3 мг, 0,63 ммоль, 60%). После перемешивания при температуре 0°C в течение 10 мин добавляли трет-бутилбромацетат (0,014 мл, 0,51 ммоль). Затем указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли этилацетат и насыщенный раствор хлорида аммония. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (0-100% ацетон в ДХМ) с получением двух продуктов.

Промежуточное соединение 121.

трет-Бутил 2-(((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метил)амино)окси)ацетат (120 мг, выход 60%) получен в виде белого твердого вещества. MS: 471 ES+ (C₂₃H₃₀N₆O₅).

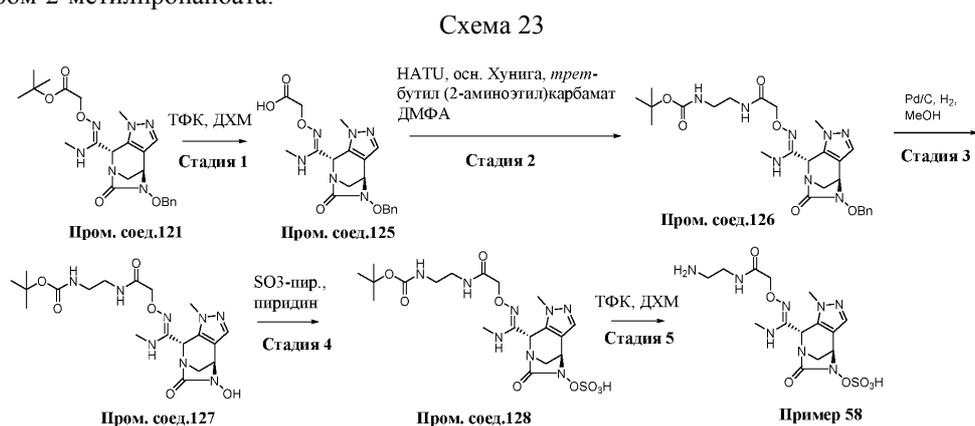
Промежуточное соединение 122.

3-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-4-метил-4H-1,2,4-оксадиазин-5(6H)-он (30 мг, выход 17,9%) получен в виде белого твердого вещества. MS: 397 ES+ (C₁₉H₂₀N₆O₄).



Промежуточное соединение 123 и промежуточное соединение 124.

трет-Бутил 2-(((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метил)амино)окси)-2-метилпропаноат (промежуточное соединение 123) и 3-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-4,6,6-триметил-4H-1,2,4-оксадиазин-5(6H)-он (промежуточное соединение 124) синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для промежуточного соединения 121 и промежуточного соединения 122 на схеме 21, стадия 1, с использованием трет-бутил 2-бром-2-метилпропаноата.



Промежуточное соединение 125.

К раствору трет-бутил 2-(((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метил)амино)окси)ацетата (промежуточное соединение 121, 100 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (0,81 мл, 10,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТФК удаляли с получением 2-(((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метил)амино)окси)уксусной кислоты (88 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. MS: 415 ES+ (C₁₉H₂₂N₆O₅).

Промежуточное соединение 126.

К раствору полученной 2-(((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метил)амино)окси)уксусной кислоты (промежуточное соединение 125, 30 мг, 0,07 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли NATU (55,1 мг, 0,14 ммоль),

трет-бутил (2-аминоэтил)карбамат (17,4 мг, 0,11 ммоль) и основание Хунига (0,03 мл, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли этилацетат и насыщенный раствор хлорида аммония. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил ((Z)-3-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-7-оксо-5-окса-2,4,8-триазадец-3-ен-10-ил)карбамата (35 мг, 86,7%) в виде белого твердого вещества. MS: 557 ES⁺ (C₂₆H₃₆N₈O₆).

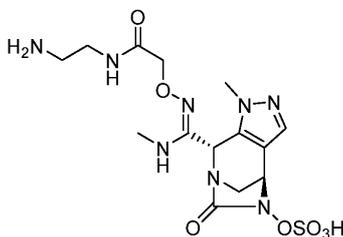
Промежуточное соединение 127.

Раствор трет-бутил ((Z)-3-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-7-оксо-5-окса-2,4,8-триазадец-3-ен-10-ил)карбамата (промежуточное соединение 126, 35 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (3 мл) продували азотом 3 раза, затем добавляли 10% Pd/C (13,1 мг, 0,126 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил ((Z)-3-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-7-оксо-5-окса-2,4,8-триазадец-3-ен-10-ил)карбамата (25 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. MS: 467 ES⁺ (C₁₉H₃₀N₈O₆).

Промежуточное соединение 128.

К раствору трет-бутил ((Z)-3-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-7-оксо-5-окса-2,4,8-триазадец-3-ен-10-ил)карбамата (промежуточное соединение 127, 25 мг, 0,05 ммоль) в пиридине (2 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (25,6 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Указанный материал очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, ACN/вода 0-50%) с получением (4R,8S)-8-((Z)-N'-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-2-оксоэтокси)-N-метилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (20 мг, 68,2%) в виде белого твердого вещества. MS: 545 ES⁻ (C₁₉H₃₀N₈O₉S).

Пример 58.



К перемешиваемому раствору (4R,8S)-8-((Z)-N'-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-2-оксоэтокси)-N-метилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 128, 20 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (2 мл) при комнатной температуре добавляли ТФК (0,14 мл, 1,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, ACN/вода 0-50%) с получением (4R,8S)-8-((Z)-N'-(2-((2-аминоэтил)амино)-2-оксоэтокси)-N-метилкарбамимидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (10 мг, 55,1%) в виде белого твердого вещества. MS: 447 ES⁺ (C₁₄H₂₂N₈O₇S).

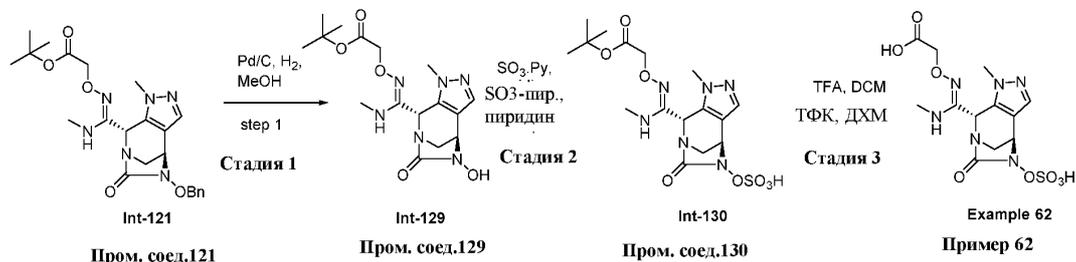
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,82 (m, 2H); 3,01 (m, 3H); 3,31 (m, 2H); 3,58 (s, 3H); 4,14 (m, 2H); 4,70 (m, 1H); 5,52 (s, 1H); 6,37 (m, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,92 (m, 1H).

Аналитические данные для дополнительных примеров.

Все соединения в табл. 4 были синтезированы в соответствии с описанными выше взаимодействиями или с использованием аналогичных взаимодействий, хорошо известных специалисту в данной области техники. Все соединения были выделены как рацемические транс-

Пример №	Структура	Расчетн. ММ	MS	1H ЯМР
59		474,49 (C ₁₆ H ₂₆ N ₈ O ₇ S)	ES- 473	(300 МГц, D ₂ O) δ: 1,61 (m, 4H); 3,03 (m, 2H); 3,11 (s, 3H); 3,27 (m, 2H); 3,47 - 3,71 (m, 5H); 4,38 (s, 2H); 4,95 (m, 1H); 5,74 (s, 1H); 7,63 (s, 1H)
60		532,53 (C ₁₈ H ₂₈ N ₈ O ₉ S)	ES- 531	(300 МГц, D ₂ O) δ: 1,32 - 1,63 (m, 4H); 1,93 (m, 2H); 3,13 (s, 3H); 3,23 (m, 2H); 3,50 - 3,65 (m, 5H); 3,84 (m, 1H); 4,38 (m, 2H); 4,98 (m, 1H); 5,74 (s, 1H); 7,65 (s, 1H)
61		458,45 (C ₁₅ H ₂₂ N ₈ O ₇ S)	ES+ 457	(300 МГц, D ₂ O) δ: 3,13 (s, 3H); 3,45 - 3,84 (m, 5H); 3,91 - 4,34 (m, 5H); 4,40 (m, 2H); 4,95 (m, 1H); 5,76 (s, 1H); 7,66 (s, 1H)

Схема 24



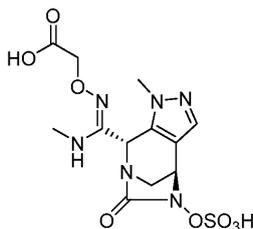
Промежуточное соединение 129.

Раствор трет-бутил 2-(((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метиленамино)окси)ацетата (промежуточное соединение 121, 30 мг, 0,0638 ммоль) в MeOH (3 мл) продували азотом 3 раза и добавляли 10% Pd/C (10 мг, 0,094 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем указанную реакцию смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением раствора трет-бутил 2-(((Z)-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метиленамино)окси)ацетата (23 мг, 94,8%) в виде белого твердого вещества. MS: 381 ES+ (C₁₆H₂₄N₆O₅).

Промежуточное соединение 130.

К раствору трет-бутил 2-(((Z)-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метиленамино)окси)ацетата (промежуточное соединение 129, 23 мг, 0,0605 ммоль) в пиридине (1 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (28,87 мг, 0,181 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, ACN/вода 0-50%) с получением трет-бутил 2-(((Z)-((4R,8S)-1-метил-6-оксо-5-(сульфоокси)-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метиленамино)окси)ацетата (18 мг, 58,2%) в виде белого твердого вещества. MS: 459 ES- (C₁₆H₂₄N₆O₈S).

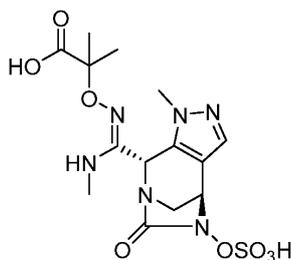
Пример 62.



К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-((((Z)-((4R,8S)-1-метил-6-оксо-5-(сульфоокси)-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метиленамино)окси)ацетата (промежуточное соединение 130, 14 мг, 0,030 ммоль) в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре добавляли ТФК (0,12 мл, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли с получением неочищенного продукта, который затем растворяли в воде (2 мл) и элюировали через картридж с Na^+ -формой ионообменной смолы Dowex® 50WX8 с водой в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением беловатого твердого вещества. Твердое вещество очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Serabeads, АСN/вода 0-50%) с получением натриевой соли 2-((((Z)-((4R,8S)-1-метил-6-оксо-5-(сульфоокси)-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метиленамино)окси)уксусной кислоты (2,0 мг, 13,8%) в виде белого твердого вещества. MS: 405 ES+ ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$).

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ : 3,13 (s, 3H); 3,60 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,27 (m, 2H); 4,98 (m, 1H); 5,73 (s, 1H); 7,63 (s, 1H).

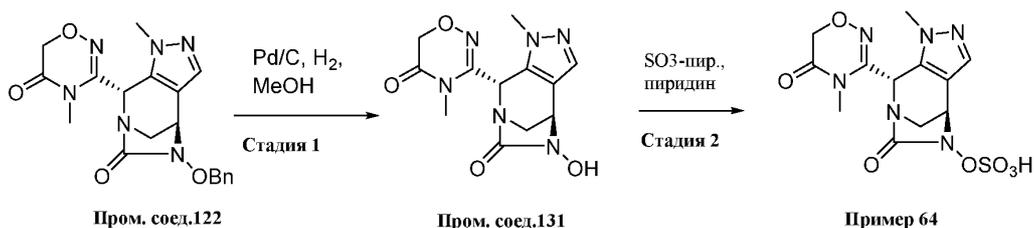
Пример 63.



Пример 63 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, что и в примере 62, с использованием трет-бутил 2-((((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метиленамино)окси)-2-метилпропаноата (промежуточное соединение 123) в качестве субстрата в схеме 24, стадия 1. MS 433 ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$).

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ : 1,38 (m, 6H); 3,05 (s, 3H); 3,10 (m, 5H); 4,93 (m, 1H); 5,68 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,10 (m, 0,6H); 8,61 (m, 0,3H); 8,80 (m, 0,6H). Соотношение соединение/пиридин (1:0,3).

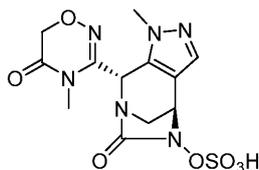
Схема 25



Промежуточное соединение 131.

Раствор 3-(((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-4-метил-4H-1,2,4-оксадиазин-5(6H)-она (промежуточное соединение 122, 30 мг, 0,0757 ммоль) в MeOH (3 мл) продували азотом 3 раза, затем добавляли 10% Pd/C (8,05 мг, 0,0076 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением 3-(((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)-4-метил-4H-1,2,4-оксадиазин-5(6H)-она (20 мг, 86,3%) в виде белого твердого вещества. MS: 307 ES+ ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_4$).

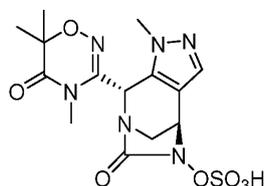
Пример 64.



К раствору 3-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-4-метил-4H-1,2,4-оксадиазин-5(6H)-она (промежуточное соединение 131, 20 мг, 0,0653 ммоль) в пиридине (2 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (31,18 мг, 0,196 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Указанный материал очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, ACN/вода 0-50%) с получением ((4R,8S)-1-метил-8-(4-метил-5-оксо-5,6-дигидро-4H-1,2,4-оксадиазин-3-ил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил) гидросульфата (15 мг, 56,5%) в виде белого твердого вещества. MS: 387 ES⁺ (C₁₂H₁₄N₆O₇S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 3,45 - 3,57 (m, 4H); 3,61 - 3,78 (m, 4H); 4,41 - 4,69 (m, 2H); 4,99 (m, 1H); 6,02 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,08 (m, 1,4H); 8,64 (m, 0,7H); 8,79 (m, 1,4H). Соотношение соединения/пиридин (1:0,7).

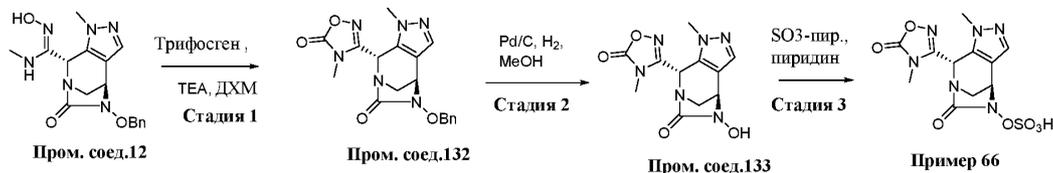
Пример 65.



Пример 65 синтезировали, следуя тем же условиям реакции, которые приведены для примера 64, с использованием 3-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-4,6,6-триметил-4H-1,2,4-оксадиазин-5(6H)-она (промежуточное соединение 124) в качестве субстрата в схеме 25, стадия 1. MS: 415 (C₁₄H₁₈N₆O₇S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: δ: 1,41 (s, 3H); 1,52 (s, 3H); 3,53 (m, 4H); 3,73 (m, 4H); 5,02 (m, 1H); 6,02 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,10 (m, 2H); 8,67 (m, 1H); 8,80 (m, 2H). Соотношение соединения/пиридин (1:1).

Схема 26



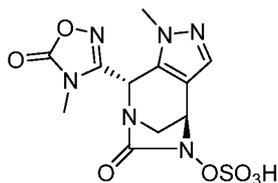
Промежуточное соединение 132.

К перемешиваемому раствору (4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N'-гидрокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимида (промежуточное соединение 12, 50 мг, 0,143 ммоль) в ДХМ (25 мл) при температуре 0°C добавляли основание Хунига (0,029 мл, 0,168 ммоль). Затем по каплям добавляли раствор трифосгена (20,8 мг, 0,701 ммоль) в ДХМ (15 мл). После этого добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию разбавляли ДХМ. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны) с получением 3-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-4-метил-1,2,4-оксадиазин-5(4H)-она (30 мг, 55,9%) в виде белого твердого вещества. MS: 383 ES⁺ (C₁₈H₁₈N₆O₄).

Промежуточное соединение 133.

Раствор 3-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-4-метил-1,2,4-оксадиазин-5(4H)-она (промежуточное соединение 132, 15 мг, 0,0392 ммоль) в метаноле (3 мл) продували азотом 3 раза и добавляли 10% Pd/C (4,17 мг, 0,0039 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением 3-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-4-метил-1,2,4-оксадиазин-5(4H)-она (8 мг, 69,8%) в виде белого твердого вещества. MS: 293 ES⁺ (C₁₁H₁₂N₆O₄).

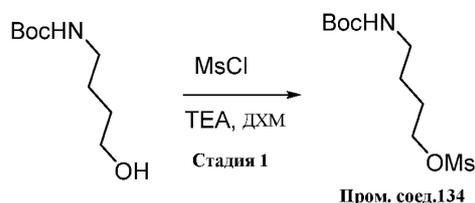
Пример 66.



К раствору 3-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-4-метил-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (8 мг, 0,027 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (43,57 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Материал растирали с ДХМ и твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, ACN/вода 0-50%) с получением ((4R,8S)-1-метил-8-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (5 мг, 41,7%) в виде белого твердого вещества. MS: 371 ES-(C₁₁H₁₂N₆O₇S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 3,41 (m, 1H); 3,51 (s, 3H); 3,67 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 5,01 (m, 1H); 6,15 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,09 (m, 4H); 8,66 (m, 2H); 8,79 (m, 4H). Соотношение соединения/пиридин (1:2).

Схема 27

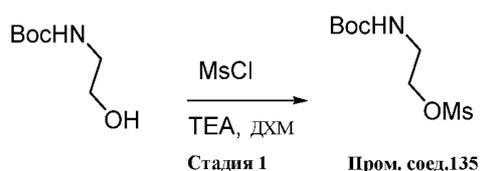


Промежуточное соединение 134.

К перемешиваемому раствору трет-бутил (4-гидроксибутил)карбамата (1,4 г, 7,4 ммоль) в ДХМ (50 мл) при температуре 0°C добавляли TEA (2,04 мл, 14,6 ммоль). По каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,69 мл, 8,88 ммоль). После этого добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли ДХМ. Органический слой промывали разбавленным раствором HCl, водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением промежуточного соединения 134 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутилметансульфоната (1,8 г, выход 91%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,30 (s, 9H); 1,40 - 1,50 (m, 2H); 1,60 - 1,70 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); 3,15 (s, 3H); 4,25 (m, 2H); 6,79 (ш, 1H).

Схема 28

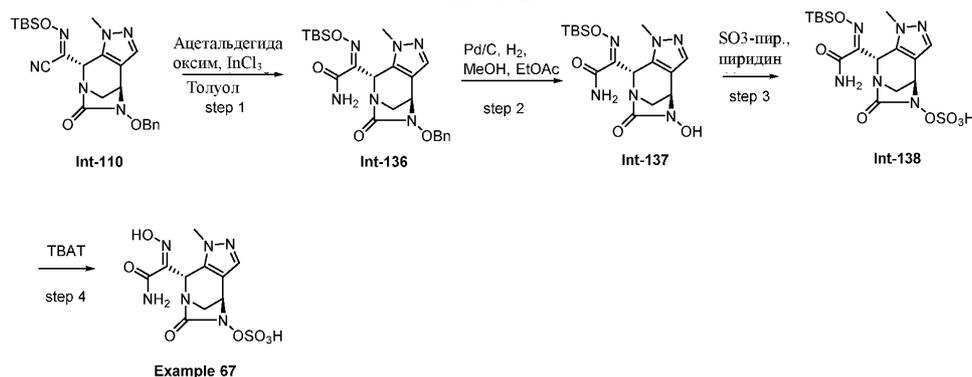


Промежуточное соединение 135.

2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)этилметансульфонат синтезировали, следуя последовательности реакции, аналогичной приведенной для промежуточного соединения 134, с использованием трет-бутил (2-гидроксиэтил)карбамата в качестве субстрата.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,39 (s, 9H); 3,15 (s, 3H); 3,35 (m, 2H); 4,25 (m, 2H); 7,12 (m, 1H).

Схема 29



Промежуточное соединение 136.

К перемешиваемому раствору ((4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбимидоилцианида (промежуточное соединение 110, 100 мг, 0,214 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли ацетальдегида оксим (101,3 мг, 1,71 ммоль) и InCl_3 (47,4 мг, 0,214 ммоль). Полученную смесь нагревали при температуре 60°C в течение 8 ч. Затем указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и этилацетат. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в гексанах) с получением (Z)-2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]diazепин-8-ил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)ацетамида (32 мг, выход, 30,8%) в виде белого твердого вещества. MS: 485 ES+ ($\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$).

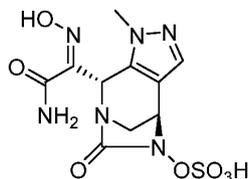
Промежуточное соединение 137.

Раствор (Z)-2-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]diazепин-8-ил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)ацетамида (промежуточное соединение 136, 32 мг, 0,066 ммоль) в этилацетате (5 мл) и метаноле (2,5 мл) продували азотом 3 раза, затем добавляли 10% Pd/C (19,02 мг, 0,0198 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением (Z)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)-2-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]diazепин-8-ил)ацетамида (25 мг, 95,9%) в виде белого твердого вещества. MS: 395 ES+ ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$).

Промежуточное соединение 138.

К раствору (Z)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)-2-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]diazепин-8-ил)ацетамида (промежуточное соединение 137, 25 мг, 0,063 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (30,3 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Материал растирали с ДХМ и твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (0-100% ацетон в ДХМ) с получением (4R,8S)-8-((Z)-2-амино-1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)-2-оксоэтил-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]diazепин-5(6H)-ил гидросульфата (20 мг, 66,5%) в виде белого твердого вещества. MS: 473 ES- ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$).

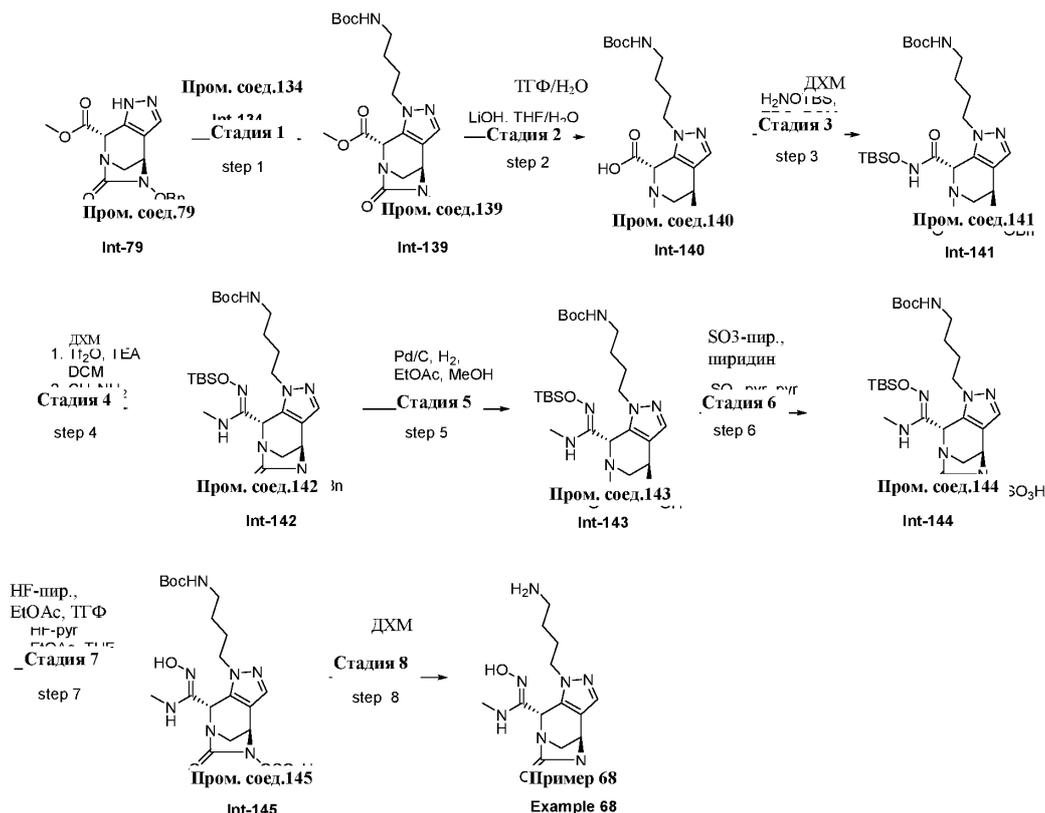
Пример 67.



К перемешиваемому раствору (4R,8S)-8-((Z)-2-амино-1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)-2-оксоэтил-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]diazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 138, 20 мг, 0,042 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТВАТ (27,3 мг, 0,051 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли. Полученное твердое вещество очищали при помощи флэш-хроматографии (0-100% ацетон в ДХМ) с получением (4R,8S)-8-((Z)-2-амино-1-(гидроксиимино)-2-оксоэтил-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]diazепин-5(6H)-ил гидросульфата в виде соли тетрабутиламмония (14 мг, 71,1%). MS: 359 ES- ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,94 (m, 10H); 1,30 (m, 7H); 1,58 (m, 7H); 3,04 - 3,40 (m, 9H); 3,56 (s, 3H); 4,70 (m, 1H); 5,47 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,79 (m, 2H); 11,86 (s, 1H). Соотношение соединения/тетрабутиламмоний (1:0,9).

Схема 30



Промежуточное соединение 139.

К перемешиваемому раствору метил ((4R,8S)-5-(бензилокси)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилат (промежуточное соединение 79, 700 мг, 2,13 ммоль) в ДМФА (8 мл) и добавляли 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутилметансульфонат (промежуточное соединение 134, 1424 мг, 2,13 ммоль) и Cs₂CO₃ (4,17 г, 12,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 80°C в течение 20 мин и охлаждали до комнатной температуры. К указанной реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в гексанах) с получением метил ((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (230 мг, выход 21,6%) в виде белого твердого вещества. MS: 500 ES⁺ (C₂₅H₃₃N₅O₆).

Промежуточное соединение 140.

К раствору метил ((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоксилата (промежуточное соединение 139, 230 мг, 0,46 ммоль) в TГФ (5 мл) и воде (1 мл) при температуре 0°C добавили гидроксид лития (0,48 мл, 0,48 ммоль). Указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. TГФ удаляли. К водному раствору добавляли 1н. HCl для доведения pH до значения примерно 3-4 и продукт экстрагировали этилацетатом. Органические вещества сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоновой кислоты (200 мг, 89,5%) в виде белого твердого вещества. MS: 486 ES⁺ (C₂₄H₃₁N₅O₆).

Промежуточное соединение 141.

К раствору (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 140, 200 мг, 0,41 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре добавляли O-(трет-бутилдиметилсилил)гидроксиламин (78,9 мг, 0,54 ммоль) и EDC (94,8 мг, 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакционную смесь непосредственно загружали на силикагель и очищали при помощи флэш-хроматографии (20 г силикагеля, 0-50% этилацетат/гексаны) с получением трет-бутил (4-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)карбамоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)бутил)карбамата (103 мг, 40,6%) в виде белой пены. MS: 615 ES⁺ (C₃₀H₄₆N₆O₆Si).

Промежуточное соединение 142.

К раствору трет-бутил (4-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)карбамоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)бутил)карбамата (промежуточное соединение 141, 100 мг, 0,16 ммоль) и триэтиламина (0,090 мл, 0,65 ммоль) в ДХМ (2 мл) при температуре -78°C добавляли трифлатный ангидрид (0,055 мл, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. К указанному раствору по каплям добавляли метиламин (0,36 мл, 0,72 ммоль, 1,31н. в ТГФ). Затем указанную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали один раз насыщенным раствором хлорида аммония. Органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографии на силикагеле (0%-50% этилацетат/гексаны) получали трет-бутил (4-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)бутил)карбамат в виде белой пены (18 мг, 17,7%). MS: 628 ES+ (C₃₁H₄₉N₇O₅Si).

Промежуточное соединение 143.

К раствору трет-бутил (4-((4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)бутил)карбамата (промежуточное соединение 142, 18 мг, 0,0287 ммоль) в этилацетате (3 мл), который дегазировали азотом, добавляли Pd/C (3,6 мг, 0,0057 ммоль). Указанную смесь снова дегазировали и помещали в атмосферу водорода из баллона. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил (4-((4R,8S)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-5-гидрокси-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)бутил)карбамата (14 мг, выход 90,8%) в виде бесцветного масла. MS: 538 ES+ (C₂₄H₄₃N₇O₅Si).

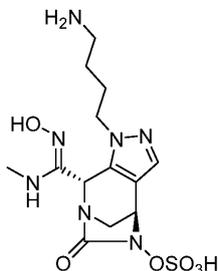
Промежуточное соединение 144.

К раствору трет-бутил (4-((4R,SS)-S-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-5-гидрокси-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-1-ил)бутил)карбамата (промежуточное соединение 143, 14 мг, 0,03 ммоль) в пиридине (2 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (33,15 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем разбавляли ДХМ и фильтровали с удалением твердых веществ. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали при помощи флэш-хроматографии (0-100% ацетон в ДХМ) с получением (4R,8S)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (13 мг, 80,8%) в виде бесцветного масла. MS: 616 ES- (C₂₄H₄₃N₇O₈SiS).

Промежуточное соединение 145.

К раствору (4R,8S)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)-8-((Z)-N'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 144, 13 мг, 0,021 ммоль) в этилацетате (1 мл) и ТГФ (0,5 мл) при комнатной температуре добавляли HF-пиридин (0,0006 мл, 0,023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Через 30 мин реакционную смесь концентрировали с получением (4R,8S)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (11 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. MS: 504 ES+ (C₁₈H₂₉N₇O₈S).

Пример 68.

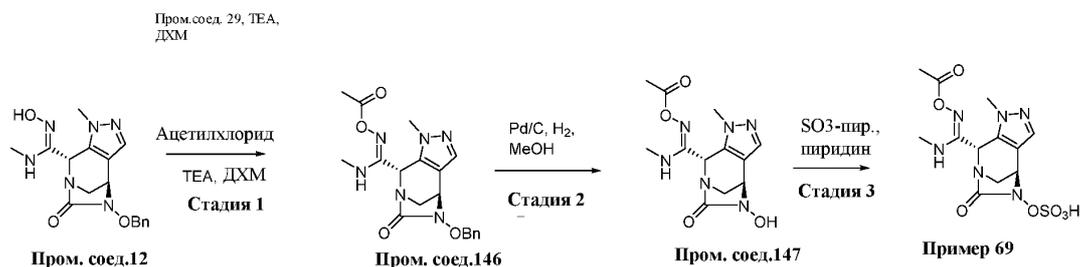


К раствору (4R,8S)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 145, 10 мг, 0,0199 ммоль) в ДХМ (1 мл) при температуре 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (0,076 мл, 0,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали с ДХМ несколько раз, чтобы удалить избыток ТФК. Остаток растворяли в буфере со значением pH примерно 7 и очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, ACN/вода 0-50%) с получением (4R,8S)-1-(4-аминобутил)-8-((Z)-N'-гидрокси-N-метилкарбамимидоил)-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-

5(6H)-ил гидросульфата (3,5 мг, 37,1%) в виде белого твердого вещества. MS: 404 ES+ (C₁₃H₂₁N₇O₆S).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,42 - 1,75 (m, 2H); 1,79 - 2,04 (m, 2H); 2,94 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 3,51 - 3,72 (m, 2H); 3,88 - 4,14 (m, 2H); 4,99 (m, 1H); 5,62 (s, 1H); 7,69 (s, 1H).

Схема 31



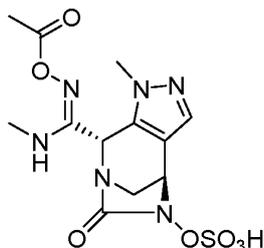
Промежуточное соединение 146.

К перемешиваемому раствору (4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N'-гидрокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 12, 110 мг, 0,31 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЕА (0,064 мл, 0,46 ммоль) и ацетилхлорид (0,029 мл, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония, чтобы погасить реакцию. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи флэш-хроматографии (0-100% ацетон в ДХМ) с получением (4R,8S,Z)-N'-ацетокси-5-(бензилокси)-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (70 мг, выход 56,9%) в виде белого твердого вещества. MS: 399 ES+ (C₁₉H₂₂N₆O₄).

Промежуточное соединение 147.

Раствор (4R,8S,Z)-N'-ацетокси-5-(бензилокси)-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 146, 70 мг, 0,175 ммоль) в метаноле (5 мл) продували азотом 3 раза, затем добавляли 10% Pd/C (12,9 мг, 0,012 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Указанный фильтрат концентрировали с получением (4R,8S,Z)-N'-ацетокси-5-гидрокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (50 мг, 92,3%) в виде белого твердого вещества. MS: 309 ES+ (C₁₂H₁₆N₆O₄).

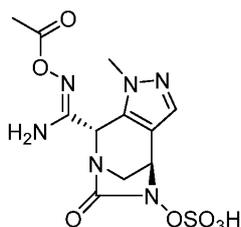
Пример 69.



К раствору (4R,8S,Z)-N'-ацетокси-5-гидрокси-N,1-диметил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбоксимидамида (промежуточное соединение 147, 50 мг, 0,16 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (77,4 мг, 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Материал растирали с ДХМ и твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, ACN/вода 0-50%) с получением пиридия (4R,8S)-8-((Z)-N'-ацетокси-N-метилкарбамидоил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-гидросульфата (35 мг, 55,6%) в виде белого твердого вещества. MS: 387 ES- (C₁₂H₁₆N₆O₇S).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,03 (s, 3H); 3,00 (m, 2H); 3,36 (m, 2H); 3,65 (s, 3H); 4,71 (m, 1H); 5,62 (s, 1H); 6,84 (b, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,90 (m, 2H); 8,39 (m, 1H); 8,86 (m, 2H). Соотношение соединение/пиридин (1:1).

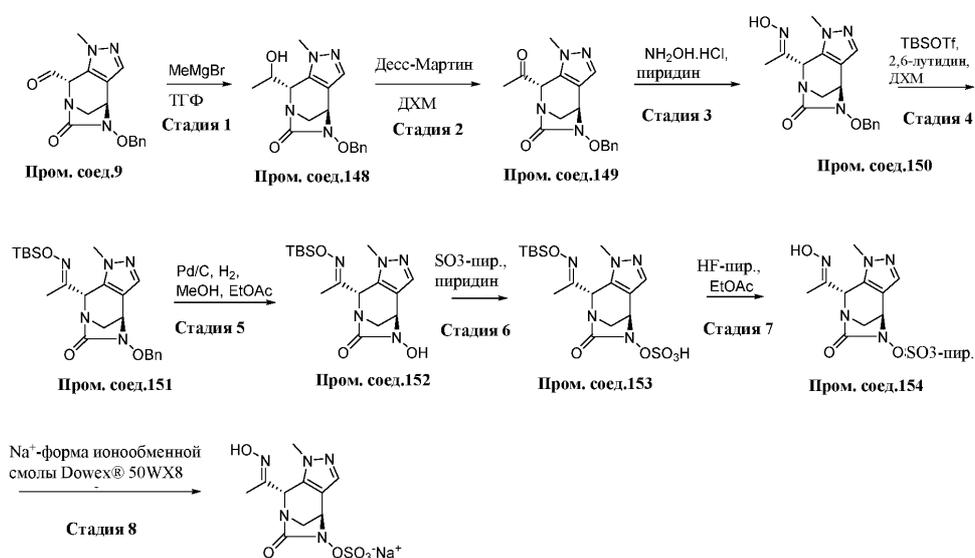
Пример 70.



Пиридия (4R,8S)-8-((Z)-N'-ацетоксикарбамимидаил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфат синтезировали, следуя реакциям, аналогичным тем, которые приведены для примера 69, с использованием раствора аммиака в ТГФ на стадии 12 в схеме 1, стадия 12. MS 373 ES- ($C_{11}H_{14}N_6O_7S$).

1H ЯМР 300 МГц, ДМСО- d_6 δ : 2,03 (s, 3H); 3,34 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 4,67 (m, 1H); 5,22 (s, 1H); 6,84 (bs, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,90 (m, 3 H); 8,39 (m, 1,5H); 8,86 (m, 3H). Соотношение соединения/пиридин (1:1,5).

Схема 32



Пример 71

Промежуточное соединение 148.

К перемешиваемому раствору (4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-карбальдегида (промежуточное соединение 9, 200 мг, 0,64 ммоль) в ТГФ (10 мл) при температуре 0°C по каплям добавляли MeMgBr (0,38 мл, 1,15 ммоль, 3н. в Et₂O). Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 4 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония, чтобы погасить реакцию. Добавляли этилацетат. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением (4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((R)-1-гидроксиэтил)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-6-она (100 мг, 47,6%) в виде белого твердого вещества. Полученное соединение использовали непосредственно на следующем этапе. MS: 329 ES+ ($C_{17}H_{20}N_4O_3$).

Промежуточное соединение 149.

К раствору (4R,8S)-5-(бензилокси)-8-((R)-1-гидроксиэтил)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-6-она (промежуточное соединение 148, 100 мг, 0,30 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при температуре окружающей среды добавляли периодинан Десс-Мартина (155 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли водный раствор тиосульфата натрия (1н.) и водный насыщенный раствор бикарбоната натрия и указанную реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Двухфазную смесь разделяли, затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. При помощи флэш-хроматографии (0%-100% этилацетат/гексаны) получали (4R,8S)-8-ацетил-5-(бензилокси)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-6-он (40 мг, 40,2%) в виде белого твердого вещества. MS: 327 ES+ ($C_{17}H_{18}N_4O_3$).

Промежуточное соединение 150.

К раствору (4R,8S)-8-ацетил-5-(бензилокси)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метано-пиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-6-она (промежуточное соединение 149, 40 мг, 0,12 ммоль) в пиридине (2 мл) при темпе-

ратуре окружающей среды добавляли гидроксиламина гидрохлорид (10,2 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли водный раствор хлорида аммония и этилацетат. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (4R,8S)-5-(бензилокси)-8-(E)-1-(гидроксиимино)этил)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-6-она (30 мг, 71,7%) в виде белого твердого вещества. Использовали непосредственно на следующем этапе. MS: 342 ES⁺ (C₁₇H₁₉N₅O₃).

Промежуточное соединение 151.

К раствору (4R,8S)-5-(бензилокси)-8-(E)-1-(гидроксиимино)этил)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-6-она (промежуточное соединение 150, 30 мг, 0,088 ммоль) в ДХМ (5 мл) при температуре 0°C добавляли трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0,022 мл, 0,097 ммоль) и 2,6-лутидин (0,012 мл, 0,11 ммоль). Указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Затем добавляли ДХМ и насыщенный раствор хлорида аммония. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали при помощи флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны) с получением (4R,8S)-5-(бензилокси)-8-(E)-1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)этил)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-6-она (25 мг, 62,4%) в виде белого твердого вещества. MS: 456 ES⁺ (C₂₃H₃₃N₅O₃Si).

Промежуточное соединение 152.

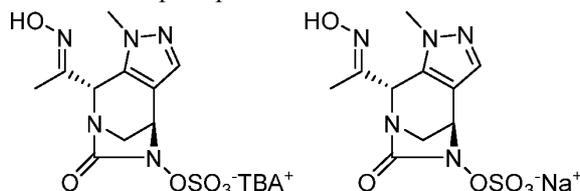
Раствор (4R,8S)-5-(бензилокси)-8-(E)-1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)этил)-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-6-она (промежуточное соединение 151, 25 мг, 0,055 ммоль) в MeOH (10 мл) продували азотом 3 раза, затем добавляли 10% Pd/C (5,84 мг, 0,0055 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением (4R,8S)-8-((E)-1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)этил)-5-гидрокси-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-6-она (17 мг, 84,7%) в виде белого твердого вещества. MS: 366 ES⁺ (C₁₆H₂₇N₅O₃Si).

Промежуточное соединение 153.

К раствору (4R,8S)-8-((E)-1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)этил)-5-гидрокси-1-метил-1,4,5,8-тетрагидро-6H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-6-она (промежуточное соединение 152, 17 мг, 0,047 ммоль) в пиридине (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (1338 мг, 8,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

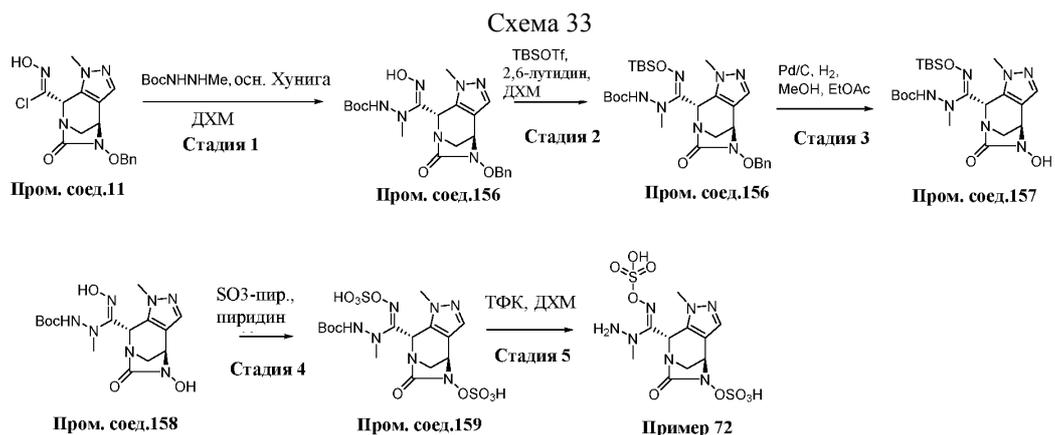
Материал растирали с ДХМ и твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали при помощи флэш-хроматографии (0%-100% ацетон/ДХМ) с получением (4R,8S)-8-((E)-1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)этил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (18 мг, 86,9%) как белое твердое вещество. MS: 446 ES⁺ (C₁₆H₂₇N₅O₆SSi).

Промежуточное соединение 154 и пример 71.



К раствору полученного (4R,8S)-8-((E)-1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)имино)этил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 153, 18 мг, 0,040 ммоль) в ТГФ (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли TBAF (0,014 мл, 0,049 ммоль, 1н. в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, ACN/вода 0-50%) с получением соли тетрабутиламмония (4R,8S)-8-((E)-1-(гидроксиимино)этил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (промежуточное соединение 154) в виде белого твердого вещества. Указанное вещество затем растворяли в воде (2 мл) и элюировали через картридж с Na⁺-формой ионообменной смолы Dowex® 50WX8 с водой в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением натриевой соли (4R,8S)-8-((E)-1-(гидроксиимино)этил)-1-метил-6-оксо-4,8-дигидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-5(6H)-ил гидросульфата (10 мг, 67,2%) в виде белого твердого вещества. MS: 332 ES⁺ (C₁₀H₁₃N₅O₆S).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 3,04 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 4,62 (m, 1H); 5,23 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 11,16 (s, 1H).



Промежуточное соединение 155.

К раствору ((4R,8S,Z)-5-(бензилокси)-N-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-карбимилохлорида (промежуточное соединение 11, 80 мг, 0,221 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутил N-(метиламино)карбамат (48,5 мг, 0,332 ммоль) и основание Хунига (85,7 мг, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и ДХМ. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия, затем концентрировали с получением трет-бутил 2-((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(гидроксиимино)метил)-2-метилгидразин-1-карбоксилата (60 мг, 57,5%) в виде белого твердого вещества. Полученное соединение использовали непосредственно на следующем этапе. MS: 357 ES+ (C₂₂H₂₉N₇O₅).

Промежуточное соединение 156.

К раствору трет-бутил 2-((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(гидроксиимино)метил)-2-метилгидразин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 155, 60 мг, 0,127 ммоль) в ДХМ (8 мл) при температуре 0°C добавляли трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0,064 мл, 0,28 ммоль) и 2,6-лутидин (0,037 мл, 0,32 ммоль). Указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли ДХМ и насыщенный раствор хлорида аммония. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом, затем сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. При помощи хроматографии на силикагеле (0%-100% этилацетат/гексаны) получали трет-бутил (Z)-4-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-3,7,7,8,8-пентаметил-6-окса-2,3,5-триаза-7-силанон-4-еноат (30 мг, выход 40,2%) в виде белого твердого вещества. MS: 586 ES+ (C₂₈H₄₃N₇O₅Si).

Промежуточное соединение 157 и промежуточное соединение 158.

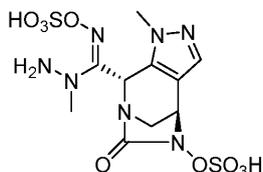
Раствор трет-бутил (Z)-4-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-3,7,7,8,8-пентаметил-6-окса-2,3,5-триаза-7-силанон-4-еноат (промежуточное соединение 156, 28 мг, 0,0478 ммоль) в MeOH (2 мл) и этилацетате (4 мл) продували азотом 3 раза и добавляли 10% Pd/C (10,1 мг, 0,0096 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением смеси трет-бутил (Z)-4-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-3,7,7,8,8-пентаметил-6-окса-2,3,5-триаза-7-силанон-4-еноата (промежуточное соединение 157) MS: 496 ES+ (C₂₁H₃₇N₇O₅Si) и трет-бутил 2-((Z)-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(гидроксиимино)метил)-2-метилгидразин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 158) в виде белого твердого вещества (18 мг). MS: 382 ES+ (C₁₅H₂₃N₇O₅).

Промежуточное соединение 159.

К смеси трет-бутил (Z)-4-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)-3,7,7,8,8-пентаметил-6-окса-2,3,5-триаза-7-силанон-4-еноата (промежуточное соединение 157) и трет-бутил 2-((Z)-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(гидроксиимино)метил)-2-метилгидразин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 158) (18 мг) в пиридине (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (17,3 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт растирали с ДХМ и твердое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, ACN/вода 0-50%) с получением (((Z)-2-(трет-бутоксикарбонил)-1-метилгидразинил)

((4R,8S)-1-метил-6-оксо-5-(сульфоокси)-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)метил(амино)окси)сульфоново́й кислоты (18 мг, 86,9%) в виде белого твердого вещества. MS: 539 ES- ($C_{15}H_{23}N_7O_{11}S_2$).

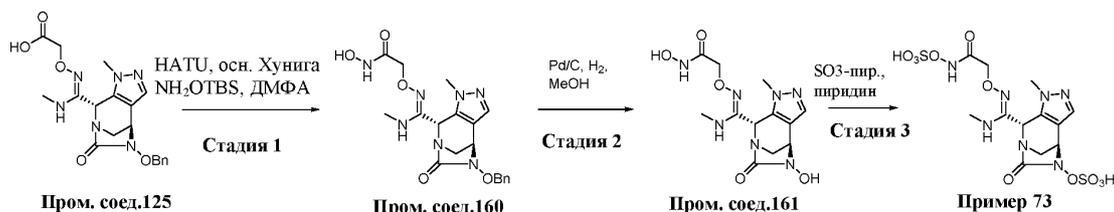
Пример 72.



К раствору (((Z)-2-(трет-бутоксикарбонил)-1-метилгидразинил)((4R,8S)-1-метил-6-оксо-5-(сульфоокси)-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)метил(амино)окси)сульфоново́й кислоты (промежуточное соединение 159, 2 мг, 0,037 ммоль) в ДХМ (2 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (0,0283 мл, 0,369 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в ДХМ несколько раз, чтобы удалить избыток ТФК. Остаток растворяли в АСН/воде и сушили при помощи лиофилизатора с получением соли ТФК (((Z)-((4R,8S)-1-метил-6-оксо-5-(сульфоокси)-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)(1-метилгидразинил)метил(амино)окси)сульфоново́й кислоты (2,2 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. MS: 442 ES+ ($C_{10}H_{15}N_7O_9S_2$).

1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ : 3,23 - 4,95 (m, 8H); 5,02 (m, 1H); 5,99 (m, 1H); 7,67 (s, 1H); 8,09 (m, 1,36H); 8,66 (m, 0,68H); 8,80 (m, 1,36H). Соотношение соединения/пиридин (1:0,68).

Схема 34



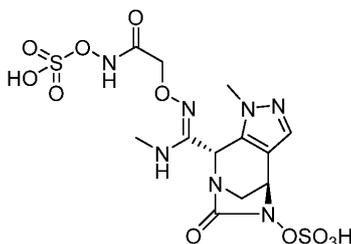
Промежуточное соединение 160.

К раствору полученной 2-(((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метил(амино)окси)уксусной кислоты (промежуточное соединение 125, 60 мг, 0,14 ммоль) в ДМФА (3 мл) при температуре 0°C добавляли NATU (110 мг, 0,29 ммоль), O-(трет-бутилдиметилсилил)гидроксиамин (31,9 мг, 0,22 ммоль) и основание Хунига (0,050 мл, 0,299 ммоль). Указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 мин. Добавляли этилацетат и насыщенный раствор хлорида аммония. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (0-100% ацетон/ДХМ) с получением 2-(((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метил(амино)окси)-N-гидроксиацетамида (30 мг, выход 48,3%) в виде белого твердого вещества. MS: 430 ES+ ($C_{19}H_{27}N_3O_5$).

Промежуточное соединение 161.

К раствору 2-(((Z)-((4R,8S)-5-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метил(амино)окси)-N-гидроксиацетамида (промежуточное соединение 160, 25 мг, 0,058 ммоль) в MeOH (3 мл) продували азотом 3 раза, затем добавляли 10% Pd/C (6,19 мг, 0,0058 ммоль). Реакционную смесь продували азотом 3 раза и затем перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Указанную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением N-гидрокси-2-(((Z)-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метанопиразоло[3,4-е][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метил(амино)окси)ацетамида (16 мг, 80,9%) в виде белого твердого вещества. MS: 338 ES- ($C_{12}H_{17}N_7O_5$).

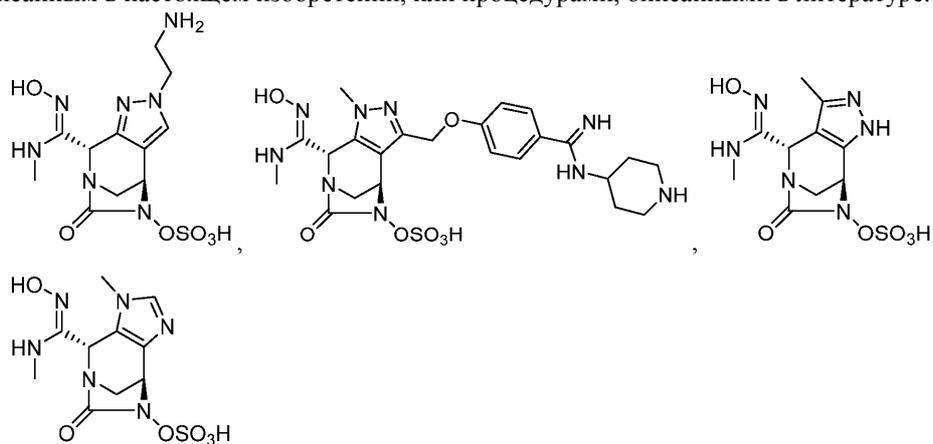
Пример 73.



К раствору N-гидрокси-2-(((Z)-((4R,8S)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пирозоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метил)амино)окси)ацетамида (промежуточное соединение 161, 16 мг, 0,047 ммоль) в пиридине (2 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (22,5 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Материал растирали с ДХМ и твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт дважды очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (Sepabeads, ACN/вода 0-50%) с получением пиридия ((2-(((Z)-((4R,8S)-1-метил-6-оксо-5-(сульфоокси)-4,5,6,8-тетрагидро-1H-4,7-метано-пирозоло[3,4-e][1,3]дiazепин-8-ил)(метиламино)метил)амино)окси)ацетида)окси)сульфонової кислоты (6 мг, 21,6%) в виде белого твердого вещества. MS: 498 ES- (C₁₂H₁₇N₇O₁₁S₂).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 3,13 (s, 3H); 3,58 (m, 2H); 3,64 (s, 3H); 4,50 (m, 2H); 4,98 (m, 1H); 5,72 (s, 1H); 7,67 (s, 1H); 8,11 (m, 2H); 8,67 (m, 1H); 8,82 (m, 2H). Соотношение соединения/пиридин (1:1).

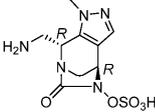
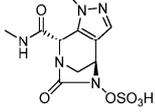
Следующие дополнительные соединения можно получить в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в настоящем изобретении, или процедурами, описанными в литературе.



Измерение констант скорости ацилирования для *P. aeruginosa* PBP1a, PBP2 и PBP3.

Константы скорости ацилирования второго порядка для PBP1a, PBP2 и PBP3 *P. aeruginosa* измеряли при помощи метода флуоресцентного анализа анизотропии пенициллина BOCILLINFL (Anal. Biochem. 463, 15-22 (2014)). Концентрация BOCILLIN FL (Thermo-Fisher Scientific, Waltham, MA, США) в каждом случае составляла 30 нМ. Концентрации PBP составляли 60 нМ для PBP1a и PBP3 *P. aeruginosa* и 300 нМ для PBP2 *P. aeruginosa*. Буфер для анализа представлял собой 0,1М фосфат натрия с 0,01% Triton X-100. Значение pH составляло 7,0 для всех PBP, за исключением PBP2 *P. aeruginosa*, для которого pH составлял 6,2. Использовали серийные 2-кратные разведения соединений с концентрациями, варьирующимися от 328 до 0,02 мкМ для PBP *P. aeruginosa*. Результаты приведены в табл. 5 ниже.

Таблица 5

Пример №	Скорость ацилирования РВР1а, $k_{(on)}$ ($M^{-1}.c^{-1}$)	Скорость ацилирования РВР2, $k_{(on)}$ ($M^{-1}.c^{-1}$)	Скорость ацилирования РВР3, $k_{(on)}$ ($M^{-1}.c^{-1}$)
 Препарат сравнения 1 (хиральн.)	*	***	*
 Препарат сравнения 2 (рац. транс)	*	*	**
1	**	*	***
2	**	*	***
3	*	*	**
4	**	*	***
5	**	*	**
6	*	*	**
7	*	*	**
8	*	*	*
9	**	*	**
10	*	*	**
11	**	*	***
12	**	*	**
13	*	*	**
14	**	*	***
15	**	не исследовалось	***
16	**	не исследовалось	***
17	**	не исследовалось	***
18	**	не исследовалось	***
19	**	не исследовалось	***
20	**	не исследовалось	***
21	**	не исследовалось	***
22	**	не исследовалось	***
23	**	не исследовалось	***
24	**	не исследовалось	***
25	**	не исследовалось	***
26	**	не исследовалось	***
27	**	не исследовалось	***
28	**	не исследовалось	***
29	**	не исследовалось	***
30	**	не исследовалось	***
31	**	не исследовалось	***
32	**	не исследовалось	***
33	**	не исследовалось	***
34	**	не исследовалось	***
35	*	*	**
36	**	*	**
37	*	*	**
38	*	*	*
39	*	*	**
40	**	*	***
41	*	*	**
42	**	не исследовалось	***
43	**	не исследовалось	***
44	**	не исследовалось	***
45	**	не исследовалось	***
46	**	не исследовалось	***
47	**	*	***
48	*	не исследовалось	***
49	*	не исследовалось	***
50	**	не исследовалось	***
51	**	*	**
52	**	*	**
53	**	*	**
54	*	не исследовалось	***
55	*	*	*
56	**	*	**
57	**	не исследовалось	***
58	*	не исследовалось	***
59	**	не исследовалось	***

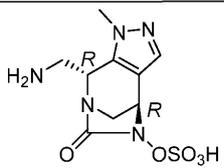
60	*	не исследовалось	***
61	*	не исследовалось	**
62	**	не исследовалось	***
63	**	не исследовалось	***
64	**	не исследовалось	**
65	**	не исследовалось	**
66	**	*	**
67	*	*	**
68	*	*	**
69	**	не исследовалось	***
70	*	*	**
71	*	*	**
72	**	*	***
73	**	не исследовалось	***

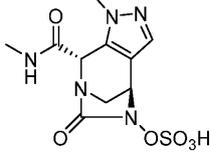
Для скоростей ацилирования РВР1а: * обозначает $k_{(on)} < 100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$, ** обозначает $k_{(on)}$ от 100 до $10000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ и *** обозначает $k_{(on)} > 10000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$; для скоростей ацилирования РВР2: * обозначает $k_{(on)} < 100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$, ** обозначает $k_{(on)}$ от 100 до $5000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ и *** обозначает $k_{(on)} > 5000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$; для скоростей ацилирования РВР3: * обозначает $k_{(on)} < 100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$, ** обозначает $k_{(on)}$ от 100 до $10000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ и *** обозначает $k_{(on)} > 10000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$. Не исследовалось: исследование не проводилось.

МПК для грамотрицательных клинических изолятов.

Значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) по отношению к *P. aeruginosa* и соединениям определяли с использованием методологии микроразведения в бульоне согласно Руководству Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) (CLSI M07-A10). Результаты приведены в табл. 6 ниже.

Таблица 6

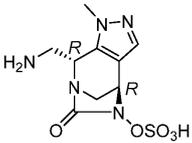
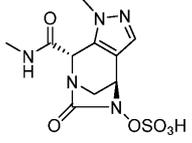
Пример №	МПК <i>P. aeruginosa</i> WT (РАО1) (мг/л)
 <p>Препарат сравнения 1 (хиральн.)</p>	***

 <p>Препарат сравнения 2 (рац. транс)</p>	*
1	***
2	*
3	*
4	*
5	*
6	**
7	**
8	*
9	***
10	*
11	**
12	*
13	*
14	***
15	*
16	**
17	**
18	***
19	***
20	**
21	*
22	**
23	**
24	***
25	***
26	***
27	**
28	***
29	***
30	***
31	**
32	*
33	**
34	**
35	*
36	*
37	*
38	*
39	*

40	***
41	*
42	**
43	*
44	*
45	*
46	**
47	***
48	**
49	***
50	***
51	*
52	*
53	*
54	**
55	*
56	*
57	***
58	***
59	***
60	**
61	**
62	***
63	**
64	*
65	*
66	*
67	*
68	***
69	*
70	*
71	**
72	*
73	**

* обозначает МПК > 16 мг/л, ** обозначает МПК от 8 до 16 мг/л и *** обозначает МПК < 8 мг/л.

Значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении E.coli, K. pneumoniae и A. baumannii приведены ниже в табл. 7.

Пример №	МПК <i>E. coli</i> (ATCC25922) (мг/л)	МПК <i>K. pneumoniae</i> (ATCC700603)	МПК <i>A. baumannii</i> (ARC3495)
 Препарат сравнения 1 (хиральн.)	***	***	*
 Препарат сравнения 2 (рац. транс)	***	*	*
1	***	***	***
2	**	**	**
3	***	***	*
4	***	*	*
5	***	*	*
6	**	*	*
7	**	**	*
8	***	*	*
9	***	**	**
10	**	**	*
11	***	***	**
12	***	*	*
13	***	*	*
14	***	***	**
15	***	*	*
16	**	*	*
17	**	**	*
18	***	**	**
19	**	*	**
20	**	*	**
21	***	*	*
22	***	**	*
23	**	**	*
24	**	**	**
25	**	*	**
26	***	***	***
27	***	*	*
28	***	*	**
29	**	*	**

30	**	*	**
31	***	*	*
32	***	*	*
33	**	*	**
34	**	*	*
35	***	*	*
36	***	*	*
37	***	*	*
38	**	*	*
39	***	*	*
40	***	***	***
41	***	*	*
42	**	*	**
43	***	*	*
44	**	*	*
45	***	*	*
46	**	**	*
47	***	***	***
48	***	*	*
49	**	**	**
50	***	***	**
51	***	*	*
52	***	*	*
53	***	*	*
54	***	*	*
55	***	*	*
56	***	*	*
57	**	**	**
58	**	**	**
59	**	*	**
60	***	*	*
61	***	*	*
62	**	**	*
63	***	*	*
64	***	*	*
65	***	*	*
66	***	*	*
67	***	*	*
68	**	*	**
69	**	**	*
70	**	*	*
71	**	*	*
72	***	*	*
73	**	**	*

* обозначает МПК > 16 мг/л, ** обозначает МПК от 8 до 16 мг/л и *** обозначает МПК < 8 мг/л.

МПК для *B. pseudomallei*, *B. mallei*, *F. tularensis*, *Y. pestis* и *B. anthracis* Было показано, что пример 40 проявляет ингибирующую активность (МПК <4 мг/л) в отношении *B. pseudomallei*, *B. mallei*, *F. tularensis*, *Y. pestis* и *B. anthracis*.

Анализ ингибиторов РВР *P. aeruginosa* in vivo.

Оценивали in vivo эффективность препарата сравнения 1 (соединения, нацеленного на РВР2) и примера 40 согласно настоящего изобретения в отношении клинического изолята *P. aeruginosa* (ARC6347, AmpC+, PoxB+) в модели нейтропении бедра у мышей. См. фиг. 1 и 2. Единственное структурное различие между примером 40 и препаратом сравнения 1 заключается в замене аминотетилла на N-метил-амидоксимную группу. Однако соединение, нацеленное на РВР2 (препарат сравнения 1), не было активным (в этом исследовании стазис не был достигнут даже при воздействии 100% времени выше МПК), в то время как соединение, ингибирующее РВР3 (пример 40), показало высокую эффективность (снижение более чем 2 log(KOE/г) при воздействии 57% времени выше МПК).

Самки мышей CD-1 из Charles River Laboratories акклиматизировались в течение 5 дней до начала исследования. Животных содержали по 5 в клетке со свободным доступом к пище и воде. Для того чтобы вызвать транзиторное состояние нейтропении, мышам вводили две дозы циклофосамида в дни -4 и -1: внутривенно 150 мг/кг и 100 мг/кг соответственно. Все процедуры были выполнены в соответствии с корпоративной политикой защиты животных с использованием процедур и руководств IACUC, а также стандартов OLAW. Штамм *P. aeruginosa* ARC 6347 (AmpC+, PoxB+) для заражения получали из ночной культуры на планшете. Часть планшета ресуспендировали в стерильном физиологическом растворе и доводили до OD 0,1 при 625 нм. Полученную бактериальную суспензию дополнительно разбавляли до целевого заражающего инокулята примерно $5,0 \times 10^5$ КОЕ/мышь. Проводили определение количества микроорганизмов чашечным методом для подтверждения концентрации инокулята. Мышей ин-

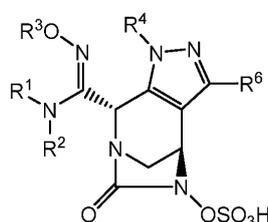
фицировали при помощи 100 мкл приготовленного бактериального инокулята в мышцы левого и правого бедра. Начиная с двух часов после заражения мышам вводили тестируемое изделие, положительный контрольный антибиотик (левофлоксацин) или носитель. Мышам, получившим пример 40, препарат сравнения 1 или носитель, подкожно вводили дозу 10 мл/кг, всего 8 доз с интервалом в 3 ч. Животным, получавшим левофлоксацин, вводили однократную дозу 160 мг/кг перорально через 2 ч после заражения.

Три животных получали дозу на группу/концентрацию. Одну группу из трех мышей умерщвляли в начале терапии (Т-Рх) и определяли КОЕ. Все оставшиеся мыши были умерщвлены через 26 ч после заражения. Оба бедра асептически удаляли, взвешивали, гомогенизировали до однородной консистенции, серийно разводили и высевали в среду для роста бактерий. КОЕ подсчитывали после инкубации в течение ночи.

Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературу, выданные патенты, опубликованные патентные заявки и одновременно находящиеся на рассмотрении патентные заявки), процитированные в настоящем изобретении, полностью включены в настоящее изобретение посредством ссылки. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, соответствуют значению, общеизвестному специалисту в данной области техники.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, OH, NH_2 , (C_1-C_6) алкокси или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный NH_2 , фенилом, замещенным NH_2 , или тиазолилом, замещенным NH_2 ;

R^2 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил;

R^3 представляет собой водород, $C(O)NR^dR^e$, SO_2NH_2 , SO_2OH или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_6)$ алкил NH_2 , $C(O)NH$ азетидинилом, $COOH$ или $C(O)NHOSO_2OH$;

R^4 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный NH_2 , $NHC(O)(C_1-C_6)$ алкилом, $C(O)NH_2$, $CH=NO(C_1-C_6)$ алкил NH_2 ;

R^6 представляет собой водород;

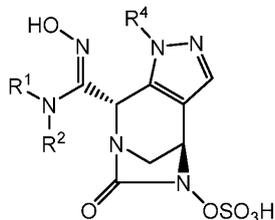
R^d представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил; и

R^e представляет собой OH, (C_1-C_6) алкокси, пирролидинил, азетидинил, пиперидинил, циклогексил, замещенный NH_2 , или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, выбранными из пирозолила, замещенного 1 или 2 (C_1-C_6) алкилом, пиперидинила, $C(O)NH_2$, NH_2 , OH, $COOH$, $C(O)O(C_1-C_6)$ алкила, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)(C_1-C_6)$ алкила и $NHC(O)$ галоген (C_1-C_6) алкила.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный амино.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где указанное соединение имеет формулу

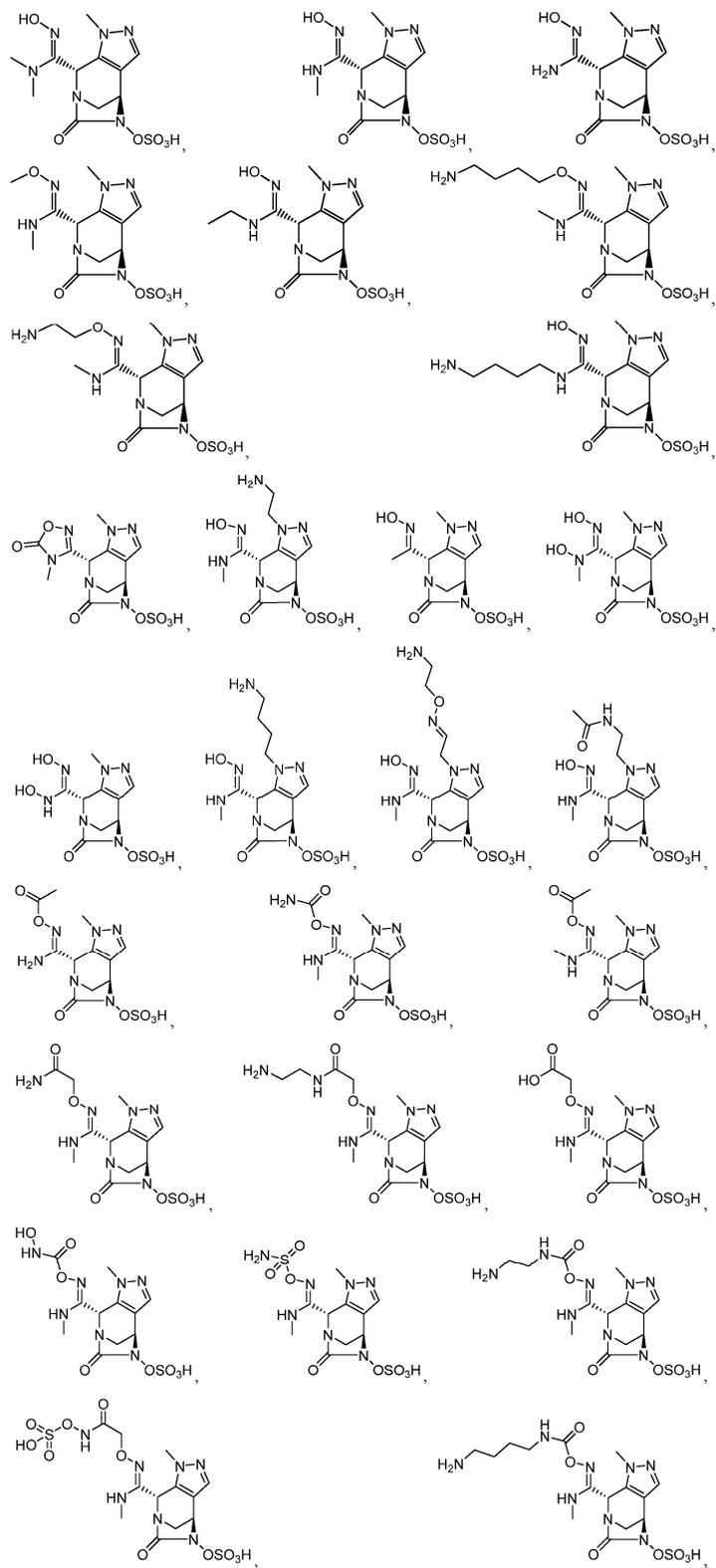


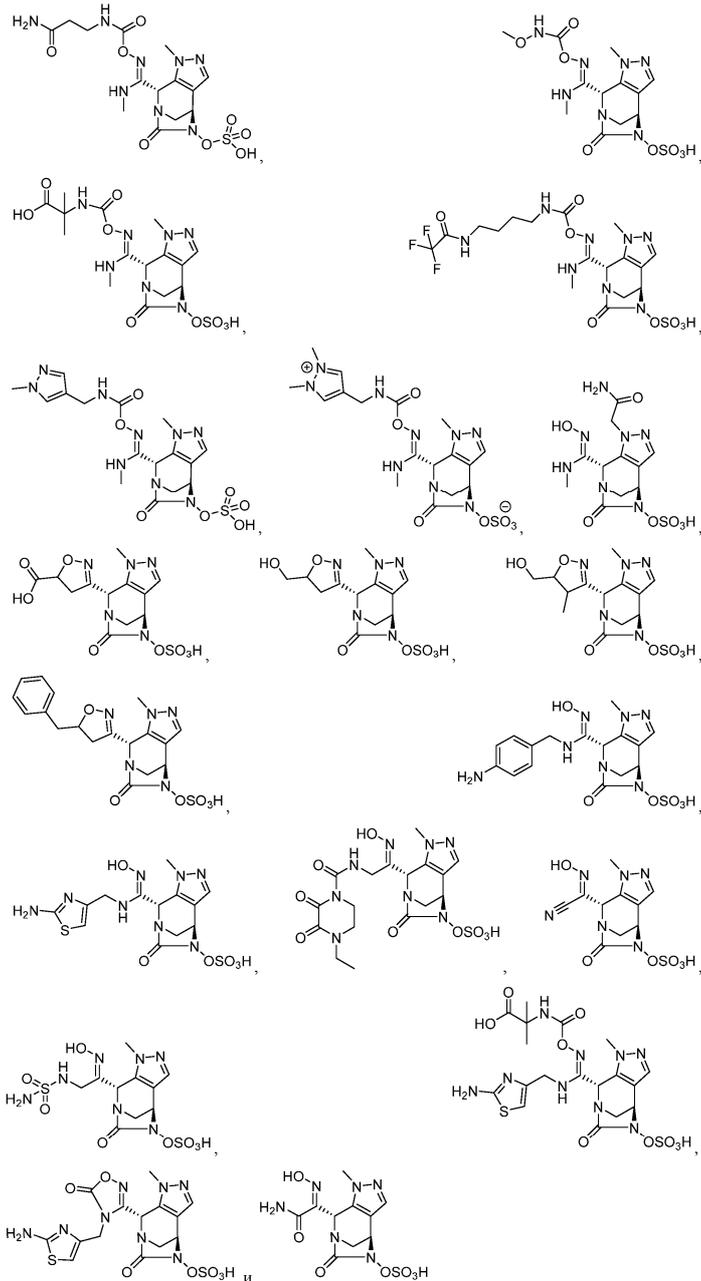
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой (C_1-C_6) алкил.

6. Соединение, выбранное из формул

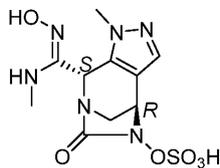
038393





или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных выше соединений.

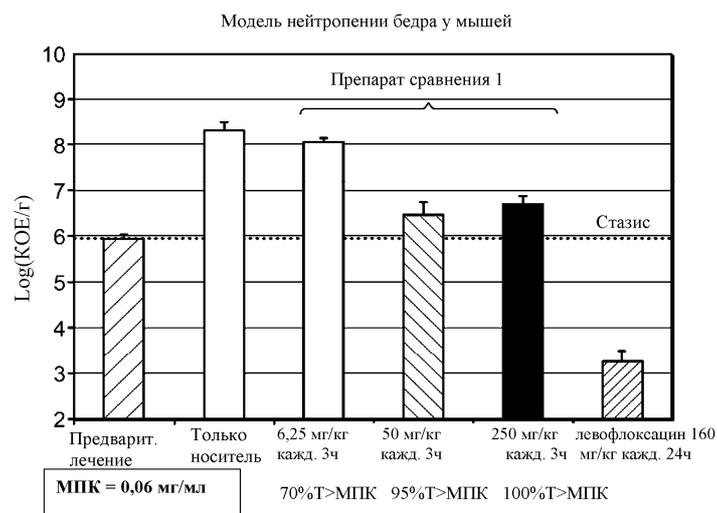
7. Соединение формулы



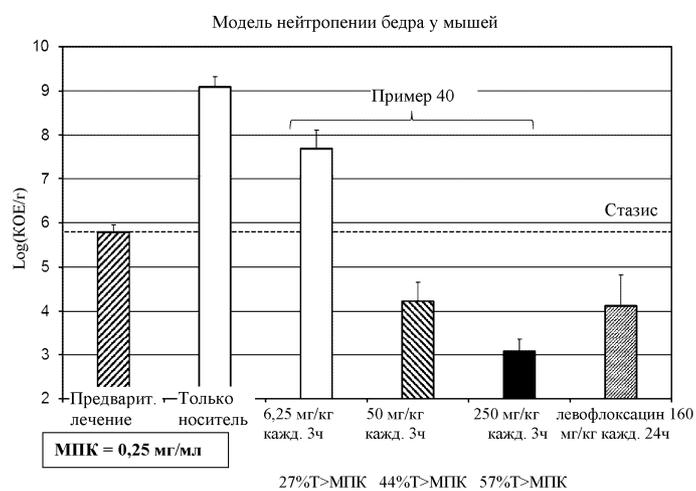
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Применение соединения по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции по п.8 для лечения бактериальной инфекции.



Фиг. 1



Фиг. 2

