

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044428

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.25

(51) Int. Cl. C07D 211/68 (2006.01)

(21) Номер заявки
202190617

(22) Дата подачи заявки
2017.09.15

(54) СОЕДИНЕНИЯ-ИНГИБИТОРЫ БЕТА-ЛАКТАМАЗ

(31) 62/395,464; 62/456,423

(32) 2016.09.16; 2017.02.08

(33) US

(43) 2021.06.30

(62) 201990738; 2017.09.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭНТАСИС ТЕРАПЕУТИКС
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Комита-Превуар Жанель, Дюран-
Ревий Тома Франсуа, Готье Лиз,
О'Доннелл Джон, Ромеро Ян, Томмаси
Рубен, Верхейен Ерун Кюнера, У
Франк, У Сяююнь, Чжан Цзин,
Басараб Грегори С. (US), Мосс Билл
(GB)

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

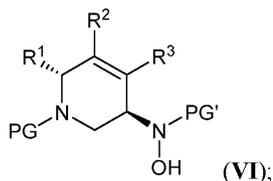
(56) WO-A1-2013150296

WO-A1-2014152996

FRAZIER C.P. et al.: Copper-Catalyzed
Aerobic Oxidation of Hydroxamic Acids Leads to
a Mild and Versatile Acylnitroso Ene Reaction,
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL
SOCIETY, 2011, vol.133, No. 27, pp. 10430-10433,
табл. 4, соединения 6, 10

ADAM W. et al.: L The Nitroso Ene
Reaction: A Regioselective and Stereoselective Allylic
Nitrogen Functionalization of Mechanistic Delight and
Synthetic Potential, CHEMICAL REVIEWS, 2003,
vol. 103, pp. 4131-4146, схемы 1, 5, 11, 18, табл. 3

(57) Изобретение относится к способу получения соединения формулы VI



или его соли, где значения R¹, R², R³, PG и PG' описаны в данном изобретении.

B1

044428

044428 B1

Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США № 62/395464, поданной 16 сентября 2016 г., и предварительной заявки США № 62/456423, поданной 8 февраля 2017 г., содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым пероральным ингибиторам бета-лактамаз, содержащим их фармацевтическим композициям и способам их применения. Кроме того, настоящее изобретение относится к терапевтическим способам лечения бактериальных инфекций, включая преодоление бактериальной устойчивости к антибиотикам.

Уровень техники

Международное сообщество по микробиологическим и инфекционным заболеваниям продолжает выражать серьезную обеспокоенность тем, что продолжающееся развитие устойчивости к антибактериальным препаратам может привести к появлению бактериальных штаммов, против которых доступные в настоящее время антибактериальные препараты будут неэффективны, что может привести к значительной заболеваемости и смертности. В целом, бактериальные патогены могут быть классифицированы как грамположительные или грамотрицательные патогены. Антибиотики, эффективные против как грамположительных, так и грамотрицательных патогенов, обычно считаются обладающими широким спектром активности.

В борьбе с бактериальной инфекцией необходимы бета-лактамы антибиотики. Бета-лактамы представляют собой широкий класс лекарственных средств, все из которых содержат бета-лактамы в основной молекулярной структуре и, как правило, демонстрируют эффективность против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, ингибируя синтез клеточной стенки бактерии. Поскольку у мишени лекарственного средства нет эукариотических аналогов, их токсичность является низкой и они, как правило, хорошо переносятся. Они остаются одними из наиболее широко назначаемых, безопасных и эффективных лекарственных средств, доступных для борьбы с бактериальной инфекцией. Однако их эффективность ограничена высоко устойчивыми инфекционными штаммами, такими как устойчивые к метициллину штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) и штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и другие *Enterobacteriaceae*. Такие устойчивые бактерии являются основными причинами заболеваемости и смертности пациентов. Helfand, β -lactams Against Emerging 'Superbugs': Progress and Pitfalls, *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 1(4):559-571 (2008).

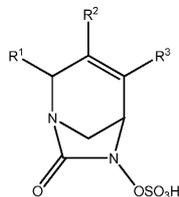
Бета-лактамы антибиотики, по отдельности и в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз, продолжают представлять собой важную часть антибактериальных средств, используемых для борьбы с заболеванием. Устойчивость к бета-лактаму при грамотрицательных инфекциях в основном обусловлена бета-лактамазной активностью, и значительная зависимость от бета-лактамов антибиотиков привела к диверсификации и увеличению распространенности бета-лактамаз. Эти бета-лактамазы вызывают устойчивость даже к самым новым бета-лактамовым антибиотикам. Llarrull, et al., The Future of Beta-Lactams, *Current Opinion in Microbiology*, 13:551-557 (2010).

Основной угрозой эффективности этих препаратов является растущая распространенность бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL). Бета-лактамазы - это ферменты, которые вырабатываются некоторыми бактериями и открывают кольцо бета-лактамовой части бета-лактамового антибиотика, тем самым дезактивируя его. В настоящее время существует четыре класса бета-лактамаз, обозначаемых как класс А, класс В, класс С и класс D. Бета-лактамазы класса А, класса С и класса D представляют собой сериновые бета-лактамазы, а бета-лактамазы класса В представляют собой металло-бета-лактамазы (МБЛ). Bush & Jacoby, Updated Functional Classification of β -Lactamases, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3):969-976 (март 2010 г.).

Для повышения эффективности бета-лактамовых антибиотиков были разработаны некоторые ингибиторы бета-лактамаз. Однако доступные в настоящее время ингибиторы бета-лактамаз во многих случаях недостаточны для противодействия постоянно растущему разнообразию бета-лактамаз. Три наиболее часто используемых в настоящее время агента против сериновых бета-лактамаз - клавулановая кислота, тазобактам и сульбактам - обладают активностью только против определенных ферментов класса А, что серьезно ограничивает их практическую ценность. Кроме того, новые ингибиторы бета-лактамаз, недавно одобренные или находящиеся в настоящее время в стадии клинических испытаний, такие как авибактам и МК-7655, доступны только для внутривенного применения и действуют преимущественно на ферменты класса А и С, с минимальной эффективностью против бета-лактамаз класса D. Bebrone, et al., Current Challenges in Antimicrobial Chemotherapy: Focus on β -Lactamase Inhibition, *Drugs*, 70(6):651-679 (2010). Хотя эти агенты представляют собой значительное улучшение по сравнению с доступными в настоящее время ингибиторами бета-лактамаз, для борьбы со значительной устойчивостью к бета-лактамам, наблюдаемой в настоящее время, желательны агенты, эффективно действующие против всех трех классов сериновых бета-лактамаз, с дополнительным преимуществом доступной пероральной эффективной лекарственной формы для применения за пределами больницы. В настоящее время не существует

одобренных ингибиторов бета-лактамаз, которые вводятся перорально и эффективны против бета-лактамаз класса С или класса D, в то время как уровни устойчивости к обычным антибиотикам продолжают расти.

Соединения, схожие с описанными в настоящем документе, также обладающие широкими профилями ингибирования бета-лактамаз (эффективные против большинства бета-лактамаз класса А, класса С и класса D), были описаны в WO 2013/150296. Эта патентная заявка относится к соединениям следующей формулы:



В то время как соединения, описанные в заявке WO 2013/150296, представляют собой значительное улучшение в спектре ингибиторов бета-лактамаз, в настоящее время доступных на рынке или в клинической практике, соединения, описанные в этой заявке, можно вводить только внутривенно (в/в), поскольку они не являются перорально биодоступными. Более того, раскрытые в ней соединения невозможно сделать перорально биодоступными путем использования пролекарства по сульфатной активирующей группе в молекуле. Следовательно, эти эффективные ингибиторы бета-лактамаз ограничены внутривенным или парентеральным введением, что обычно происходит только в условиях стационара. Соответственно, для пациентов с серьезными устойчивыми инфекциями, которые при этом в остальном здоровы и не нуждаются в госпитализации, или пациентов, которых можно было бы выписать из больницы, но которые получили бы пользу от антибактериального лечения в амбулаторных условиях (также известного как "ступенчатая терапия с переходом на пероральный путь введения"), существуют лишь ограниченные варианты лечения. Соединения, описанные в заявке WO 2013/150296, могут обеспечить пациентам более эффективное и более широкое ингибирование бета-лактамаз, чем любой из известных на настоящий момент препаратов, но указанные соединения в настоящее время требуют внутривенного введения в больничных условиях стационара.

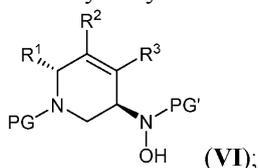
Существует острая необходимость в новом пероральном ингибиторе бета-лактамаз широкого спектра действия, который принес бы значительную пользу пациентам, инфицированным устойчивыми патогенами, которые могли бы проходить лечение за пределами больницы, или госпитализированным пациентам, которые могут не иметь надежного венозного доступа. У таких пациентов могут быть серьезные осложненные инфекции патогенов, продуцирующих одну или несколько бета-лактамаз, но им может не требоваться лечение в условиях стационара, или такие пациенты выздоравливают от инфекций, которые изначально успешно лечились комбинацией бета-лактама IV поколения/ингибитором бета-лактамаз, но получили бы пользу от дальнейшей комбинированной терапии бета-лактамом/ингибитором бета-лактамаз за пределами больницы, что было бы возможно только при применении перорально активного ингибитора бета-лактамаз широкого спектра действия, такого как описанный в настоящем документе.

Кроме того, пациентам с устойчивыми бактериальными инфекциями, которые требуют госпитализации для начального лечения, соединения согласно настоящему изобретению, как описано в формулах (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и (Va), могут быть введены внутривенно в условиях стационара, пока пациент не станет достаточно стабильным для продолжения лечения в амбулаторных условиях. После выписки пациент может продолжить терапию тем же лекарственным средством путем введения соединения согласно любой из формул (I), (II), (III), (IV) или (V) в амбулаторных условиях, продолжая при этом непрерывное лечение до тех пор, пока бактериальная инфекция не будет вылечена. В настоящее время не существует ингибиторов β -лактамаз классов А, С и D, которые можно было бы изначально вводить в/в с дополнительным преимуществом перорального введения, когда пациент почувствует себя достаточно хорошо, чтобы быть выписанным из больницы. Возможность для врача адаптировать лечение к потребностям пациента позволила бы раньше выписывать пациентов, нуждающихся в госпитализации, и значительно снизить затраты на лечение в целом, избегая длительного пребывания в больнице.

Существует острая необходимость в новых перорально активных ингибиторах бета-лактамаз, эффективных против более чем одной из бета-лактамаз класса А, С и D.

Краткое описание изобретения

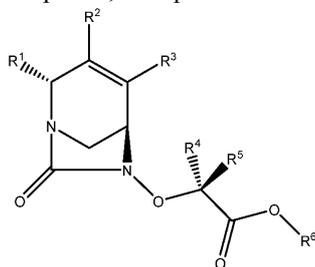
Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы VI



или его соли, где переменные R^1 , R^2 , R^3 , PG и PG' являются такими, как определено в подробном описании изобретения.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, представляющим собой перорально доступные ингибиторы бета-лактамаз. Соединения и их фармацевтически приемлемые соли в комбинации с бета-лактамными антибиотиками подходят для лечения бактериальных инфекций, включая инфекции, вызванные организмами, устойчивыми к лекарственным средствам, включая организмы с множественной лекарственной устойчивостью. Более конкретно, изобретение относится к соединениям формулы (I)



или их фармацевтически приемлемой соли, где

R^1 представляет собой $-C(O)NR^7R^8$, $-CN$, фенил, 5-7-членный гетероарил, $-C(O)NR^7NR^8C(O)R^9$, $-C(O)NR^7OR^{10}$ или C_1 - C_6 -алкильную группу, где алкильная группа замещена 1-3 группами, состоящими из галогена, C_1 - C_3 -алкокси, $-OH$, $-CN$, $-NR^7R^8$, $-NR^7COR^9$, 5-7-членного гетероарила и 5-7-членного гетероциклила, и где фенил и гетероарил, представленные среди R^1 , необязательно и независимо замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, $-OH$, C_1 - C_3 -алкокси, $-CN$, $-NR^7R^8$ и $-CONR^7R^8$;

R^2 и R^3 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода, галогена, $-CN$, $-CO_2R^9$, C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -галогеналкила;

R^6 представляет собой водород, C_1 - C_{12} -алкил, C_1 - C_4 -алкил- C_1 - C_3 -алкокси-(NR^7C_1 - C_6 -алкил)- C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_4 -алкил- C_1 - C_3 -алкокси- C_1 - C_3 -алкокси, C_2 - C_{12} -алкенил, C_3 - C_{10} -циклоалкил, 5-7-членный гетероарил и 5-7-членный гетероциклил, где алкил, алкенил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклил необязательно и независимо замещены 1-6 группами, выбранными из карбоксила, галогена, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкила и фенила. В качестве альтернативы, R^6 представляет собой C_1 - C_{12} -алкил, C_1 - C_4 -алкил- C_1 - C_3 -алкокси-(NR^7C_1 - C_6 -алкил)- C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_4 -алкил- C_1 - C_3 -алкокси- C_1 - C_3 -алкокси, C_2 - C_{12} -алкенил, C_3 - C_{10} -циклоалкил, 5-7-членный гетероарил и 5-7-членный гетероциклил, где алкил, алкенил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклил необязательно и независимо замещены 1-6 группами, выбранными из карбоксила, галогена, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкила и фенила;

каждый R^7 и R^8 независимо представляет собой водород, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -алкокси, фенил, C_3 - C_6 -циклоалкил, 4-7-членный гетероциклил или 5-7-членный гетероарил, где алкил, алкокси, фенил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, представленный R^7 или R^8 , необязательно и независимо замещен 1-6 группами, выбранными из 5-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или двумя атомами $-F$, карбоксилем или $-CO(OC_{1-6}$ алкилом), 5-6-членного гетероарила, $-CN$, $-OH$, C_1 - C_3 -алкила, необязательно замещенного $-NH_2$ или $-OH$, C_1 - C_3 -галогеналкила, C_1 - C_3 -галогеналкокси, C_1 - C_3 -алкокси $-NHCO(C_1$ - C_3 -алкила), $-NHCO(C_1$ - C_3 -алкокси), $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NHS(O)_2NR^7R^8$, $-NHS(O)_2(C_1$ - C_3 -алкила), $-NR^7R^8$ и $-C(O)NR^7R^8$; каждый R^9 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -галогеналкокси или C_1 - C_6 -алкокси;

каждый R^{10} представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, выбранными из 5-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или двумя атомами $-F$, карбоксилем или $-CO(OC_{1-6}$ алкилом), C_3 - C_6 -циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, $-CN$, $-OH$, $-NHCO(C_1$ - C_3 -алкила), $-NHCO(C_1$ - C_3 -алкокси), $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NHS(O)_2NR^7R^8$, $-NHS(O)_2(C_1$ - C_3 -алкила), $-NR^7R^8$ или $-C(O)NR^7R^8$; и

каждый R' и R'' ; независимо представляет собой водород, метил, этил или пропил; или R' и R'' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклил; при условии, что по меньшей мере один из R^2 и R^3 не представляет собой водород.

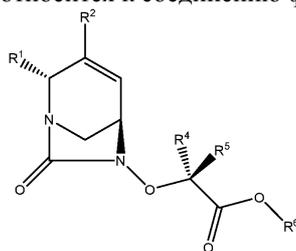
В одном из аспектов изобретение относится к соединению формулы (I), представляющему собой пероральный ингибитор бета-лактамаз, как описано выше.

В еще одном аспекте изобретения R^1 в формуле (I) представляет собой $-C(O)NR^7R^8$, $-CN$, фенил, 5-6-членный гетероарил, $-C(O)NR^7NR^8C(O)R^9$, $-C(O)NR^7OR^{10}$ или C_1 - C_6 алкильную группу, где алкильная группа замещена 1-3 группами, состоящими из галогена, C_1 - C_3 -алкокси, $-OH$, $-CN$, $-NR^7R^8$, $-NR^7COR^9$, 5-6-членного гетероарила и 5-7-членного гетероциклила, и где фенил и гетероарил, представленные среди R^1 , необязательно и независимо замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, $-OH$, C_1 - C_3 -алкокси, $-CN$, $-NR^7R^8$ и $-CONR^7R^8$;

R^6 представляет собой водород, C_1 - C_{12} -алкил, C_1 - C_4 -алкил- C_1 - C_3 -алкокси-(NR^7C_1 - C_6 -алкил)- C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_4 -алкил- C_1 - C_3 -алкокси- C_1 - C_3 -алкокси, C_2 - C_{12} -алкенил, C_3 - C_{10} -циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 5-7-членный гетероциклил, где алкил, алкенил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклил необязательно и независимо замещены 1-6 группами, выбранными из карбоксила, галогена, C_1 - C_6 -алкокси,

C₁-C₆-алкила и фенила (в качестве альтернативы, R⁶ представляет собой C₁-C₁₂-алкил, C₁-C₄-алкил-C₁-C₃-алкокси-(NR'C₁-C₆-алкил)-C₁-C₃-алкокси, C₁-C₄-алкил-C₁-C₃-алкокси-C₁-C₃-алкокси, C₂-C₁₂-алкенил, C₃-C₁₀-циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 5-7-членный гетероциклил, где алкил, алкенил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклил необязательно и независимо замещены 1-6 группами, выбранными из карбоксила, галогена, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкила и фенила); и каждый R⁷ и R⁸ независимо представляет собой водород, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-алкокси, фенил, C₃-C₆-циклоалкил, 4-7-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил, где алкил, алкокси, фенил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, представленный R⁷ или R⁸, необязательно и независимо замещен 1-6 группами, выбранными из 5-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или двумя атомами -F, карбоксилем или -CO(OC₁₋₆алкилом), 5-6-членного гетероарила, -CN, -OH, C₁-C₃-алкила, необязательно замещенного -NH₂ или -OH, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-галогеналкокси, C₁-C₃-алкокси -NHCO(C₁-C₃-алкила), -NHCO(C₁-C₃-алкокси), -S(O)₂NR'R", -NHS(O)₂NR'R", -NHS(O)₂(C₁-C₃-алкила), -NR'R" и -C(O)NR'R"; каждый R⁹ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-галогеналкокси или C₁-C₆-алкокси;

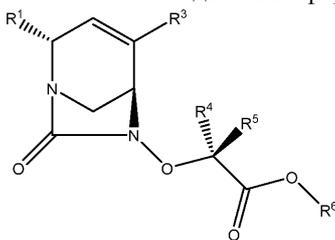
В еще одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемой соли, где переменные R¹, R², R⁴, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено для формулы (I).

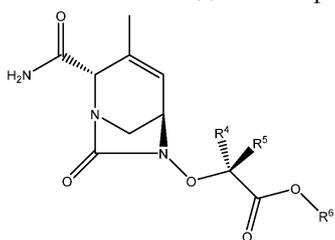
В одном из аспектов изобретение относится к соединению формулы (III)



(III)

или его фармацевтически приемлемой соли, где переменные R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено для формулы (I).

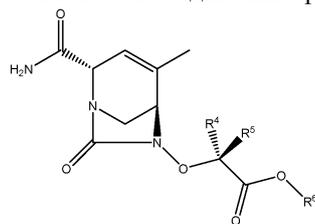
В еще одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (IV)



(IV)

или его фармацевтически приемлемой соли, где переменные R⁴, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено для формулы (I).

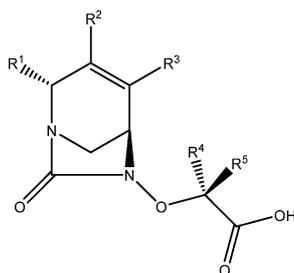
В еще одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (V)



(V)

или его фармацевтически приемлемой соли, где переменные R⁴, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено для формулы (I).

В еще одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (Ia)



или его фармацевтически приемлемой соли; где

R^1 представляет собой $-C(O)NR^7R^8$, $-CN$, фенил, 5-7-членный гетероарил, $-C(O)NR^7NR^8C(O)R^9$, $-C(O)NR^7OR^{10}$ или C_1 - C_6 -алкильную группу, где алкильная группа замещена 1-3 группами, состоящими из галогена, C_1 - C_3 -алкокси, $-OH$, $-CN$, $-NR^7R^8$, $-NR^7COR^9$, 5-7-членного гетероарила и 5-7-членного гетероциклила, и где фенил и гетероарил, представленные среди R^1 , необязательно и независимо замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, $-OH$, C_1 - C_3 -алкокси, $-CN$, $-NR^7R^8$ и $-CONR^7R^8$;

R^2 и R^3 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода, галогена, $-CN$, $-CO_2R^9$, C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -галогеналкила;

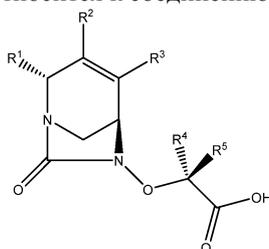
каждый R^7 и R^8 независимо представляет собой водород, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -алкокси, фенил, C_3 - C_6 -циклоалкил, 4-7-членный гетероциклил или 5-7-членный гетероарил, где алкил, алкокси, фенил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, представленный R^7 или R^8 , необязательно и независимо замещен 1-6 группами, выбранными из 5-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или двумя атомами $-F$, карбоксилем или $-CO(OC_{1-6}$ алкилом), 5-6-членного гетероарила, $-CN$, $-OH$, C_1 - C_3 -алкила, необязательно замещенного $-NH_2$ или $-OH$, C_1 - C_3 -галогеналкала, C_1 - C_3 -галогеналкокси, C_1 - C_3 -алкокси- $NHCO(C_1$ - C_3 -алкила), $-NHCO(C_1$ - C_3 -алкокси), $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NHS(O)_2NR^7R^8$, $-NHS(O)_2(C_1$ - C_3 -алкила), $-NR^7R^8$ и $-C(O)NR^7R^8$;

каждый R^9 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -галогеналкокси или C_1 - C_6 -алкокси;

каждый R^{10} представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, выбранными из 5-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или двумя атомами $-F$, карбоксилем или $-CO(OC_{1-6}$ алкилом), C_3 - C_6 циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, $-CN$, $-OH$, $-NHCO(C_1$ - C_3 -алкила), $-NHCO(C_1$ - C_3 -алкокси), $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NHS(O)_2NR^7R^8$, $-NHS(O)_2(C_1$ - C_3 -алкила), $-NR^7R^8$ или $-C(O)NR^7R^8$;

и каждый R^7 и R^8 независимо представляет собой водород, метил, этил или пропил; или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклил; при условии, что по меньшей мере один из R^2 и R^3 не представляет собой водород.

В еще одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (Ia)



или его фармацевтически приемлемой соли; где

R^1 представляет собой $-C(O)NR^7R^8$, $-CN$, фенил, 5-6-членный гетероарил, $-C(O)NR^7NR^8C(O)R^9$, $-C(O)NR^7OR^{10}$ или C_1 - C_6 алкильную группу, где алкильная группа замещена 1-3 группами, состоящими из галогена, C_1 - C_3 -алкокси, $-OH$, $-CN$, $-NR^7R^8$, $-NR^7COR^9$, 5-6-членного гетероарила и 5-7-членного гетероциклила, и где фенил и гетероарил, представленные среди R^1 , необязательно и независимо замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, $-OH$, C_1 - C_3 -алкокси, $-CN$, $-NR^7R^8$ и $-CONR^7R^8$;

R^2 и R^3 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода, галогена, $-CN$, $-CO_2R^9$, C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -галогеналкила;

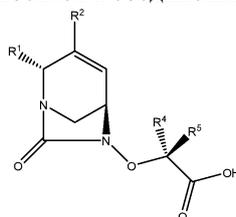
каждый R^7 и R^8 независимо представляет собой водород, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -алкокси, фенил, C_3 - C_6 -циклоалкил, 4-7-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил, где алкил, алкокси, фенил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, представленный среди R^7 или R^8 , необязательно и независимо замещен 1-6 группами, выбранными из 5-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или двумя атомами $-F$, карбоксилем или $-CO(OC_{1-6}$ алкилом), 5-6-членного гетероарила, $-CN$, $-OH$, C_1 - C_3 -алкила, необязательно замещенного $-NH_2$ или $-OH$, C_1 - C_3 -галогеналкила, C_1 - C_3 -галогеналкокси, C_1 - C_3 -алкокси- $NHCO(C_1$ - C_3 -алкила), $-NHCO(C_1$ - C_3 -алкокси), $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NHS(O)_2NR^7R^8$, $-NHS(O)_2(C_1$ - C_3 -алкила), $-NR^7R^8$ и $-C(O)NR^7R^8$;

алкила), $-NR'R''$ и $-C(O)NR'R''$;

каждый R^9 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -галогеналкокси или C_1 - C_6 -алкокси; каждый R^{10} представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, выбранными из 5-6-членного гетероцикла, необязательно замещенно одним или двумя атомами $-F$, карбоксилем или $-CO(OC_{1-6}$ алкилом), C_3 - C_6 -циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, $-CN$, $-OH$, $-NHCO(C_1-C_3$ -алкила), $-NHCO(C_1-C_3$ -алкокси), $-S(O)_2NR'R''$, $-NHS(O)_2NR'R''$, $-NHS(O)_2(C_1-C_3$ -алкила), $-NR'R''$ или $-C(O)NR'R''$; и

каждый R' и R'' независимо представляет собой водород, метил, этил или пропил; или R' и R'' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл; при условии, что по меньшей мере один из R^2 и R^3 не представляет собой водород.

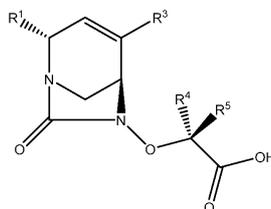
В еще одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (IIa)



(IIa)

или его фармацевтически приемлемой соли, где переменные R^1 , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы (Ia).

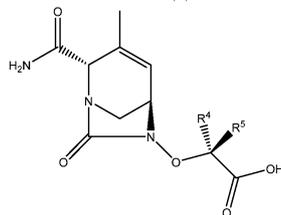
В одном из аспектов изобретение относится к соединению формулы (IIIa)



(IIIa)

или его фармацевтически приемлемой соли, где переменные R^1 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы (Ia).

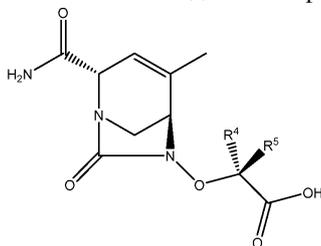
В еще одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (IVa)



(IVa)

или его фармацевтически приемлемой соли, где переменные R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы (Ia).

В еще одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (Va)



(Va)

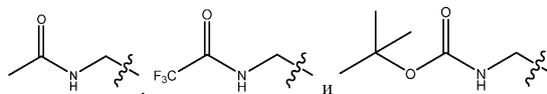
или его фармацевтически приемлемой соли, где переменные R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы (Ia).

В одном из аспектов изобретений, для формул (I), (Ia), (II) или (IIa), R^2 представляет собой C_1 - C_3 -алкил. В еще одном аспекте изобретения, для формул (I), (Ia), (II) или (IIa), R^2 представляет собой метил.

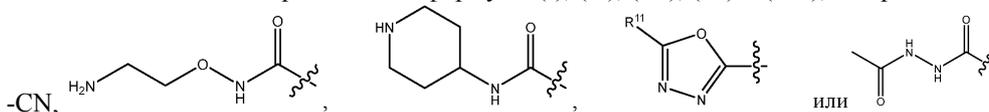
В одном из аспектов изобретения, для формулы (I), (Ia), (III) и (IIIa), R^3 представляет собой C_1 - C_3 -алкил. В еще одном аспекте изобретения, для формулы (I), (Ia), (III) и (IIIa), R^3 представляет собой метил.

В одном из аспектов изобретения, для формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (III) и (IIIa), R^1 выбран из оксадиазола, $-C(O)NHNHC(O)(C_1-C_3$ -алкила), $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCO(C_1-C_3$ -алкокси), $-CH_2NHCO(C_1-C_3$ -

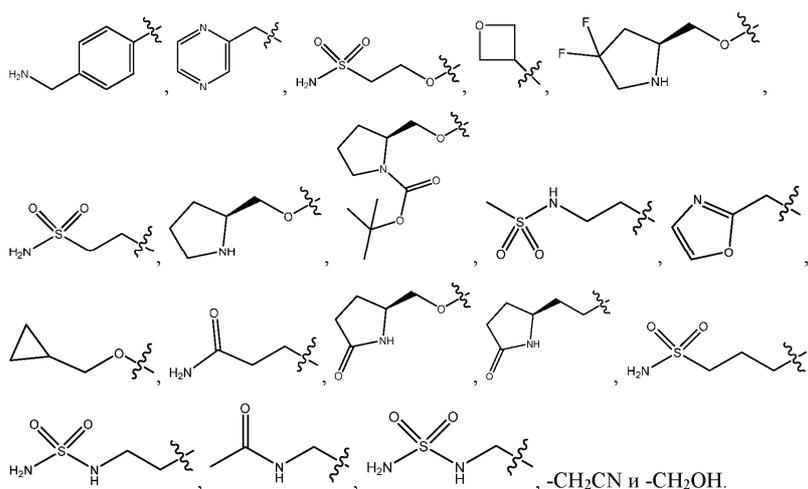
алкила) или $-\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-галогеналкила})$, где оксадиазол R^1 необязательно замещен $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкокси}$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$ или $-\text{CONR}^7\text{R}^8$. В одном из аспектов изобретения для формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (III) и (IIIa), R^1 выбран из $-\text{CH}_2\text{NH}_2$,



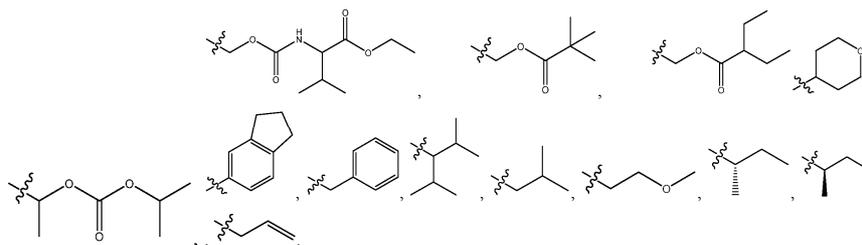
В еще одном аспекте изобретения для формулы (I), (Ia), (IIa), (III) и (IIIa), R^1 представляет собой



где R^{11} представляет собой водород или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. В одном из аспектов изобретения, для формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (III) и (IIIa), R^1 представляет собой $-\text{CN}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. В одном из аспектов изобретения, для формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (III) и (IIIa), R^1 представляет собой $-\text{CN}$. В одном из аспектов изобретения, для формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (III) и (IIIa), R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. В одном из аспектов изобретения, для формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (III) и (IIIa), R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$. В одном из аспектов изобретения, для формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (III) и (IIIa), когда R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, R^7 представляет собой водород и R^8 представляет собой 1) фенил, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкилом}$ или $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил-NH}_2$, 2) $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил}$ или 3) $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкокси}$, где каждый алкил или алкокси из представленных R^8 необязательно и независимо замещен $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкилом}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкилом})$, пиразинилом, окситанилол, оксазолилол или пирролидинилол, необязательно замещенным одним или более карбоксилом, фтором или $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилом})$. В одном из аспектов изобретения, для формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (III) и (IIIa), когда R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, R^7 представляет собой водород и R^8 выбран из группы, состоящей из



В одном из аспектов изобретения для любой из формул (I), (II), (III), (IV) или (V), R^6 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил}$. В одном из аспектов изобретения, для любой из формул (I), (II), (III), (IV) или (V), R^6 представляет собой этил, изопропил, 2-бутил или изопентил. В одном из аспектов изобретения, для любой из формул (I), (II), (III), (IV) или (V), R^6 представляет собой изопропил. В одном из аспектов изобретения, для любой из формул (I), (II), (III), (IV) или (V), R^6 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил-OC}(\text{O})\text{-(NHC}_1\text{-C}_6\text{-алкил)-C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил-OC}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$ или $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил-OC}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_3\text{-алкокси}$. В одном из аспектов изобретения для любой из формул (I), (II), (III), (IV) или (V), R^6 выбран из группы, состоящей из



метила, н-пропила, н-бутила, н-пентила, н-гексила, н-гептила, н-октила или н-нонила.

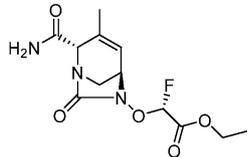
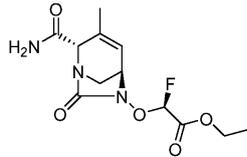
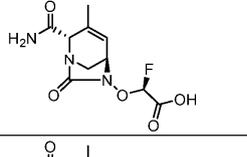
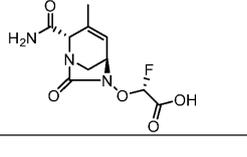
В одном из аспектов изобретения, для любой из формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), R^4 и R^5 независимо представляют собой H, метил или фтор. В еще одном аспекте изобретения, для любой из формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), один из R^4 и R^5 представляет

собой водород, а другой представляет собой фтор. В еще одном аспекте изобретения, для любой из формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), R⁴ представляет собой фтор и R⁵ представляет собой водород. В еще одном аспекте изобретения для любой из формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), R⁴ представляет собой водород и R⁵ представляет собой фтор. В еще одном аспекте изобретения для любой из формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), R⁴ и R⁵ оба представляют собой водород. В еще одном аспекте изобретения для любой из формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), R⁴ и R⁵ оба представляют собой фтор.

Любой вариант осуществления, описанный в настоящем документе, может быть объединен с любым другим подходящим вариантом осуществления, описанным в настоящем документе, с получением дополнительных вариантов осуществления. Например, когда в одном из вариантов осуществления по отдельности или совместно описаны возможные группы для R¹, а в другом варианте осуществления описаны возможные группы для R², подразумевается, что эти варианты осуществления могут быть объединены с получением дополнительного варианта осуществления, в котором используется любая из возможных групп для R¹ с любой из возможных групп для R². Аналогично изобретение охватывает любые варианты осуществления, относящиеся по отдельности к R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶, в сочетании с любыми отдельными вариантами осуществления, относящимися к каждой из оставшихся переменных.

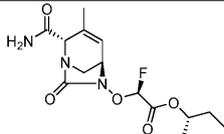
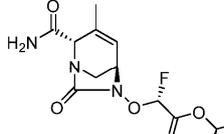
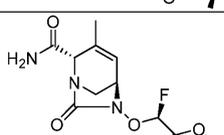
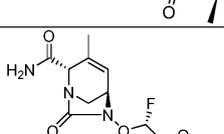
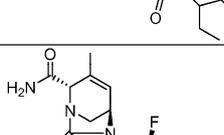
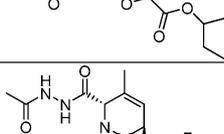
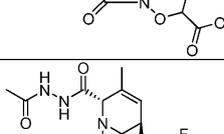
Соединения формул (I), (II), (III), (IV) и (V) и их фармацевтически приемлемые соли обладают эффективным спектром ингибирования бета-лактамаз и подходят для перорального введения. Соединения формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и (Va) и их фармацевтически приемлемые соли обладают эффективным спектром ингибирования бета-лактамаз и подходят для внутривенного, внутривенного, внутримышечного или подкожного введения, например, внутривенного введения. Как таковые, соединения формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и (Va) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть успешно использованы, когда пациент не может принимать антибиотики перорально, например, в условиях стационара, условиях пункта неотложной помощи или условиях дома престарелых. Как только состояние пациента улучшается достаточно, чтобы принимать антибиотики перорально, лечение можно сменить так, чтобы соединение формул (I), (II), (III), (IV) и (V) или его фармацевтически приемлемая соль вводилось пациенту перорально. Кроме того, соединения формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (I), (II), (III), (IV) и (V) и их фармацевтически приемлемые соли могут обладать полезными действенными, метаболическими, токсикологическими и/или фармакодинамическими свойствами.

Один из аспектов изобретения включает соединение согласно одному из примеров или его фармацевтически приемлемую соль, а именно

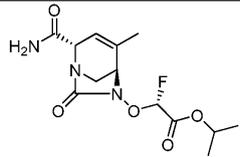
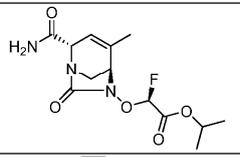
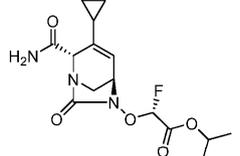
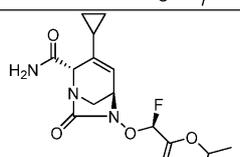
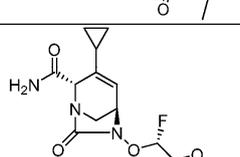
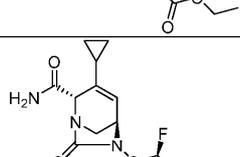
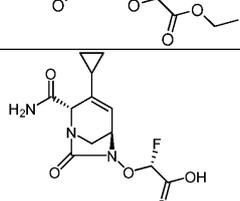
| Пример № | Структура | Название соединения |
|----------|---|--|
| 1 |  | (R)-этил- 2-((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторацетат |
| 2 |  | (S)-этил- 2-((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторацетат |
| 3 |  | (2S)-{[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(фтор)этановой кислоты литиевая соль |
| 4 |  | (2R)-{[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(фтор)этановой кислоты литиевая соль |

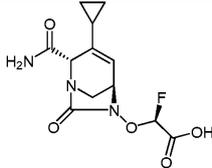
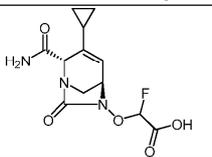
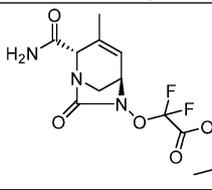
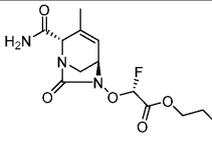
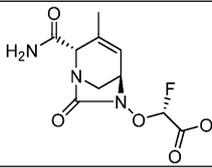
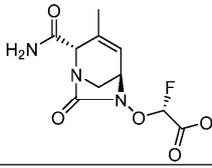
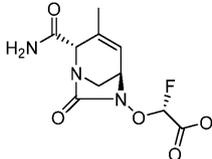
| | | |
|----|--|--|
| 5 | | {{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(фтор)уксусной кислоты литиевая соль |
| 6 | | этил-{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(фтор)ацетат |
| 7 | | этил-{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(дифтор)ацетат |
| 8 | | {{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(дифтор)уксусной кислоты литиевая соль |
| 9 | | этил-{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}ацетат |
| 10 | | {{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}уксусной кислоты литиевая соль |
| 11 | | 2-{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}-2-фторпропановой кислоты литиевая соль |
| 12 | | пропан-2-ил-(2R)-{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(фтор)этанат |

| | | |
|----|--|--|
| 13 | | пропан-2-ил-(2S)-{[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(фтор)этаноат |
| 14 | | 2,4-диметилпентан-3-ил-(2S)-{[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(фтор)этаноат |
| 15 | | 2,4-диметилпентан-3-ил-(2R)-{[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(фтор)этаноат |
| 16 | | тетрагидро-2H-пиран-4-ил-{[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(фтор)ацетат |
| 17 | | 2-метокси-{[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(фтор)ацетат |
| 18 | | 2-метокси-(2R)-{[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(фтор)этаноат |
| 19 | | 2-метокси-(2S)-{[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(фтор)этаноат |
| 20 | | (2R)-(S)-втор-бутил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат |

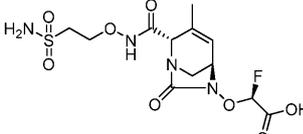
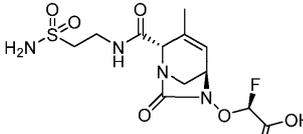
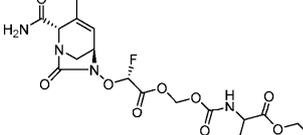
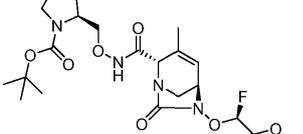
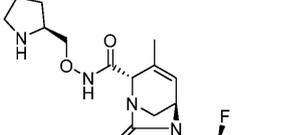
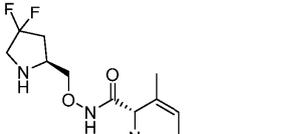
| | | |
|----|---|---|
| 21 |  | (2S)-(S)-втор-бутил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат |
| 22 |  | (2R)-(R)-втор-бутил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат |
| 23 |  | (2S)-(R)-втор-бутил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат |
| 24 |  | (R)-пентан-3-ил-2-((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторацетат |
| 25 |  | (S)-пентан-3-ил-2-((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторацетат |
| 26 |  | этил-2-(((2S,5R)-2-(2-ацетилгидразинкарбонил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат |
| 27 |  | 2-(((2S,5R)-2-(2-ацетилгидразинкарбонил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты литиевая соль |

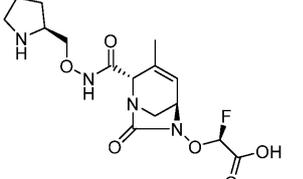
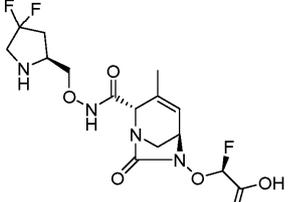
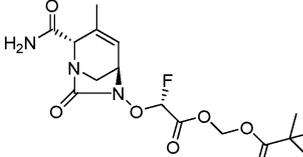
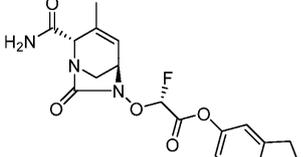
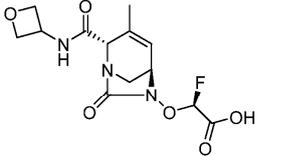
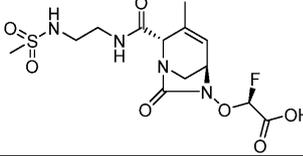
| | | |
|----|--|---|
| 28 | | (R)-2-((2S,5R)-2-(4-(аминометил)фенилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторуксусной кислоты TFA соль |
| 29 | | этил-2-фтор-2-(((2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-((пиразин-2-илметил)карбамоил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)ацетат |
| 30 | | 2-фтор-2-(((2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-((пиразин-2-илметил)карбамоил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)уксусной кислоты литиевая соль |
| 31 | | (2R)-этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат |
| 32 | | (2S)-этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат |
| 33 | | (2R)-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты литиевая соль |
| 34 | | (2S)-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты литиевая соль |

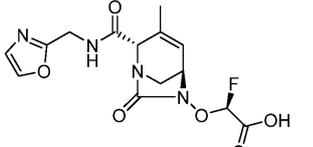
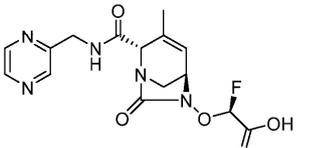
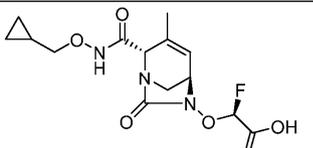
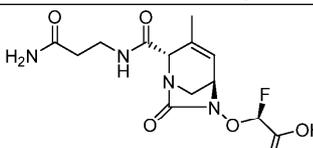
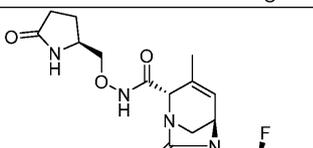
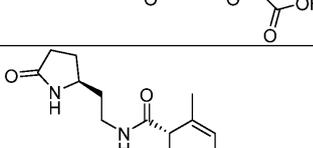
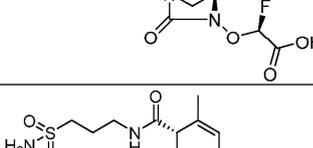
| | | |
|----|---|---|
| 35 |  | (2R)-изопропил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат |
| 36 |  | (2S)-изопропил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат |
| 37 |  | (2R)-изопропил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат |
| 38 |  | (2S)-изопропил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат |
| 39 |  | (2R)-этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат |
| 40 |  | (2S)-этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат |
| 41 |  | (2R)-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты литиевая соль |

| | | |
|----|---|---|
| 42 |  | (2R)-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты литиевая соль |
| 43 |  | 2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты литиевая соль |
| 44 |  | (1-изопропил-2-метилпропил) 2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2,2-дифтор-ацетат |
| 45 |  | октил-(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-ацетат |
| 46 |  | метил-(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-ацетат |
| 47 |  | аллил-(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-ацетат |
| 48 |  | пропил-(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-ацетат |

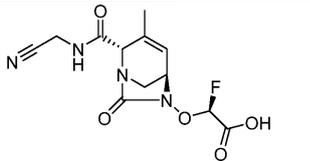
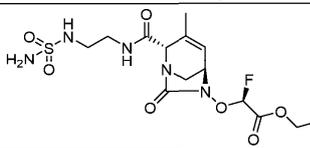
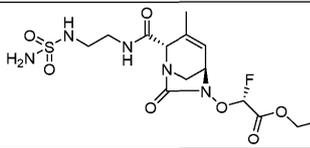
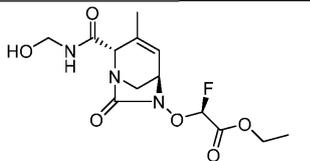
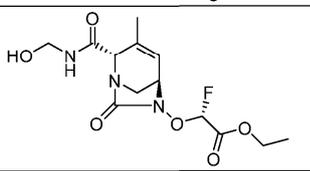
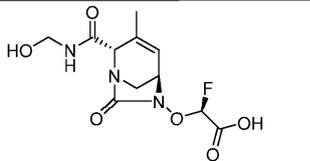
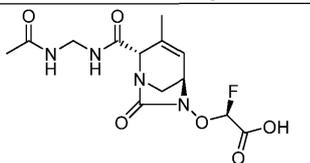
| | | |
|----|--|--|
| 49 | | изобутил-(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-ацетат |
| 50 | | бутил-(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-ацетат |
| 51 | | пентил-(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-ацетат |
| 52 | | гексил-(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-ацетат |
| 53 | | 1-изопропоксикарбонилоксиэтил-(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-ацетат |
| 54 | | (2R)-бензил-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат |
| 55 | | 2-[[[(2S,5R)-2-(5-карбамоил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-уксусной кислоты литиевая соль |

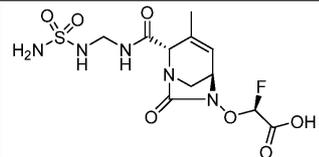
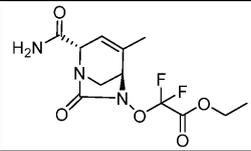
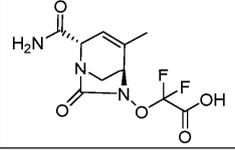
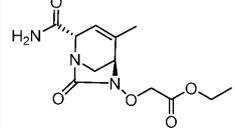
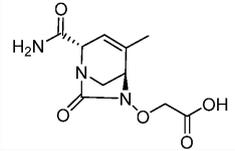
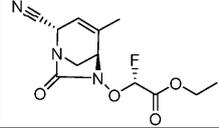
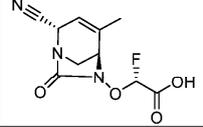
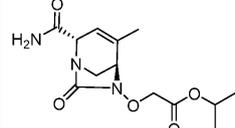
| | | |
|----|---|--|
| 56 |  | (2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(2-сульфамойлэтоксикарбамойл)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль |
| 57 |  | (2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(2-сульфамойлэтилкарбамойл)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль |
| 58 |  | этил-2-[[[(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамойл-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-ацетил]оксиметоксикарбониламино]-3-метилбутаноат |
| 59 |  | трет-бутил-(2S)-2-(((2S,5R)-6-((S)-2-этоксид-1-фтор-2-оксоэтоксид)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамидо)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат |
| 60 |  | этил-(2S)-2-фтор-2-(((S)-пирролидин-2-ил)метокси)карбамойл-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетата TFA соль |
| 61 |  | этил-(2S)-2-(((2S,5R)-2-(((S)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси)карбамойл)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси)-2-фторацетата TFA соль |

| | | |
|----|---|---|
| 62 |  | (2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[[[(2S)-пирролидин-2-ил]метокси]карбамойл]-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты TFA соль |
| 63 |  | (2S)-2-(((2S,5R)-2-(((S)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси)карбамойл)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты TFA соль |
| 64 |  | [(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамойл-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-ацетил]оксиметил-2,2-диметилпропаноат |
| 65 |  | индан-5-ил-(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамойл-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат |
| 66 |  | (2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-2-(оксетан-3-илкарбамойл)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль |
| 67 |  | (2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-[2-(метансульфонамидо)этилкарбамойл]-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль |

| | | |
|----|---|---|
| 68 |  | (2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль |
| 69 |  | (2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(пирозин-2-илметилкарбамоил)-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль |
| 70 |  | (2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(циклопропилметоксикарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-уксусной кислоты литиевая соль |
| 71 |  | (2S)-2-[[[(2S,5R)-2-[(3-амино-3-оксопропил)карбамоил]-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-уксусной кислоты литиевая соль |
| 72 |  | (2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[(5-оксопирролидин-2-ил)метоксикарбамоил]-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль |
| 73 |  | (2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[2-(5-оксопирролидин-2-ил)этилкарбамоил]-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль |
| 74 |  | (2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(3-сульфамонилпропилкарбамоил)-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль |

| | | |
|----|--|---|
| 75 | | (2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[2-(сульфамонламино)этилкарбамонил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль |
| 76 | | (2S)-2-[[[(2S,5R)-2-[(трет-бутоксикарбонилламино)метил]-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-уксусной кислоты литиевая соль |
| 77 | | (2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(аминометил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-уксусной кислоты |
| 78 | | (2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(ацетамидометил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фтор-уксусной кислоты литиевая соль |
| 79 | | (2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[[[(2,2,2-трифторацетил)амино]метил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль |
| 80 | | этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(цианометилкарбамонил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат |
| 81 | | этил-(2R)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(цианометилкарбамонил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат |

| | | |
|----|---|---|
| 82 |  | (2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(цианометилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль |
| 83 |  | этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(цианометилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат |
| 84 |  | этил-(2R)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(цианометилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат |
| 85 |  | этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(гидроксиметилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат |
| 86 |  | этил-(2R)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(гидроксиметилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат |
| 87 |  | (2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(гидроксиметилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль |
| 88 |  | (2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(ацетамидометилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль |

| | | |
|----|---|--|
| 89 |  | (2S)-2-фтор-2-[[((2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[(сульфамоиламино)метилкарбамоил]-1,6-диазобикакло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси]уксусной кислоты литиевая соль |
| 90 |  | этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазобикакло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2,2-дифторацетат |
| 91 |  | 2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазобикакло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2,2-дифторуксусной кислоты литиевая соль |
| 92 |  | этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазобикакло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)ацетат |
| 93 |  | 2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазобикакло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)уксусной кислоты литиевая соль |
| 94 |  | этил-(2R)-2-(((2S,5R)-2-циано-4-метил-7-оксо-1,6-диазобикакло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат |
| 95 |  | (2R)-2-(((2S,5R)-2-циано-4-метил-7-оксо-1,6-диазобикакло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты литиевая соль |
| 96 |  | изопропил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазобикакло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)ацетат |

Соединения согласно изобретению включают соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (Va) в форме свободного основания (незаряженной), а также их фармацевтически приемлемые соли.

Алкил - в контексте настоящего документа термин "алкил" относится к насыщенным углеводородным радикалам с линейной и разветвленной цепью, имеющим указанное число атомов углерода. Ссылки на отдельные алкильные группы, такие как "пропил", характеризуют только вариант с линейной цепью, а ссылки на отдельные алкильные группы с разветвленной цепью, такие как "изопропил" и "3-пентил", характеризуют только вариант с разветвленной цепью. В одном из аспектов "алкил" представляет собой метил.

Галоген - в контексте настоящего документа подразумевается, что термин "галоген" включает фтор, хлор, бром и иод. В одном из аспектов "галоген" может относиться к фтору, хлору и бромю. В еще одном аспекте "галоген" может относиться к фтору или хлору. В еще одном аспекте "гало" может относиться к фтору. В еще одном аспекте "галоген" может относиться к хлору.

Галогеналкил - в контексте настоящего документа представляет собой "алкильный" фрагмент, как определено выше, замещенный одним или более атомами галогена. В одном из аспектов "галогеналкил" может представлять собой $-CHF_2$, $-CH_2F$ или $-CF_3$.

Циклоалкил - в одном из аспектов "циклоалкил" относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, одна или более групп $-CH_2-$ которого могут быть необязательно заменены соответствующим числом групп $-C(O)-$. Иллюстративные примеры "циклоалкила" включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклопентенил. В одном из аспектов "3-5-членный карбоциклил" может представлять собой циклопропил.

5-7-членный гетероциклил - термин "5-7-членный гетероциклил" относится к насыщенному или частично насыщенному неароматическому моноциклическому кольцу, содержащему от 5 до 7 атомов

кольца, по меньшей мере один из которых выбран из азота, серы и кислорода, и группа $-CH_2-$ которого может быть необязательно заменена группой $-C(O)-$. Аналогично, "5-6-членный гетероцикл" относится к насыщенному или частично насыщенному неароматическому моноциклическому кольцу, содержащему от 5 до 6 атомов кольца, по меньшей мере один из которых выбран из азота, серы и кислорода, и группа $-CH_2-$ которого может быть необязательно заменена группой $-C(O)-$. Если не указано иное, "5-7-членные гетероциклические" и "5-6-членные гетероциклические" группы могут быть связаны углеродом или азотом. Кольцевые атомы азота могут быть необязательно окислены с образованием N-оксида. Кольцевые атомы серы могут быть необязательно окислены с образованием S-оксидов или сульфонов. Иллюстративные примеры "5-7-членного гетероцикла" и "5-6-членного гетероцикла" включают, не ограничиваясь перечисленным, азетидинил, диоксидотетрагидротиофенил, 2,4-диоксоимидазолидинил, 3,5-диоксопиперидинил, фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксетанил, оксоимидазолидинил, 3-оксо-1-пиперазинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксотетрагидрофуранил, оксо-1,3-тиазолидинил, пиперазинил, пиперидил, 2H-пиранил, пиразолил, пиридинил, пирролил, пирролидинил, пиримидинил, пиразинил, пирозолил, пиридазинил, 4-пиридонил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиазолидинил, тиоморфолинил, тиофенил, 4H-1,2,4-триазолил, пиридин-N-оксидил, тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиразинил, триазинил и гомопиперидинил. В одном из вариантов осуществления термины "5-7-членный гетероцикл" и "5-6-членный гетероцикл" включают сидерофоры из 5-7 или 5-6 членов, содержащие по меньшей мере один гетероатом.

5- или 6-членный гетероарил - термин "5-6-членный гетероарил" относится к моноциклическому ароматическому гетероциклическому кольцу, содержащему 5 или 6 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых выбран из азота, серы и кислорода. Если не указано иное, "5-6-членные гетероарильные" группы могут быть связаны углеродом или азотом. Кольцевые атомы азота могут быть необязательно окислены с образованием N-оксида. Кольцевые атомы серы могут быть необязательно окислены с образованием S-оксидов. Иллюстративные примеры "5-6-членного гетероарила" включают фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазол, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиримидинил, пиридинил, пирролил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, тиофенил и триазолил.

Необязательно замещенный - в контексте настоящего документа выражение "необязательно замещенный" указывает на то, что замещение является необязательным, и, следовательно, указанная группа может быть замещенной или незамещенной. В случае необходимости замещения соответствующее количество атомов водорода в указанной группе может быть заменено выборкой из указанных заместителей при условии, что нормальная валентность атомов в конкретном заместителе не превышена и что замещение приводит к получению стабильного соединения.

В одном из аспектов, когда конкретная группа обозначена как необязательно замещенная одним или более заместителями, эта конкретная группа может быть незамещенной. В еще одном аспекте конкретная группа может нести один заместитель. В еще одном аспекте конкретный заместитель может нести два заместителя. В еще одном аспекте конкретная группа может нести три заместителя. В еще одном аспекте конкретная группа может нести четыре заместителя. В дополнительном аспекте конкретная группа может нести один или два заместителя. В еще одном дополнительном аспекте конкретная группа может быть незамещенной или может нести один или два заместителя.

Фармацевтически приемлемый - в контексте настоящего документа выражение "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения, подразумевающего контакт с тканями человека и животных, без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соответствующего разумному соотношению риск/польза.

Пролекарство - в контексте настоящего документа термин "пролекарство" относится к химически модифицированному варианту фармакологически активного агента, который претерпевает превращение *in vivo* с высвобождением активного лекарственного средства. (См. Rautio, J., et al., *Prodrugs: Design and Clinical Applications*, Nature Rev., vol. 7, page 255 (март 2008 г.)). В настоящем изобретении пролекарства используются для того, чтобы сделать активные соединения-ингибиторы бета-лактамаз перорально биодоступными после всасывания из желудочно-кишечного тракта.

Эффективное количество - в контексте настоящего документа выражение "эффективное количество" означает количество соединения или композиции, достаточное для значительного и положительного изменения симптомов и/или состояний, подлежащих лечению (например, для обеспечения положительного клинического ответа). Эффективное количество активного ингредиента для использования в фармацевтической композиции будет варьировать в зависимости от конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, продолжительности лечения, характера сопутствующей терапии, конкретного используемого активного ингредиента(ов), конкретного используемого фармацевтически приемлемого эксципиента(ов)/носителя(ей) и аналогичных факторов в пределах знаний и опыта лечащего врача.

Соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) и (Va) могут образовывать стабильные фармацевтически приемлемые соли с кислотами или основаниями, и в таких случаях может быть целесообразным введение соединения в виде соли. Примеры кислотно-аддитивных солей включают ацетат, адипат, аскорбат, бензоат, бензолсульфонат, бикарбонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфор-

сульфонат, холин, цитрат, циклогексилсульфамат, диэтилендиамин, этансульфонат, fumarат, глутамат, гликолят, гемисульфат, 2-гидроксиэтилсульфонат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, гидроксималеат, лактат, малат, малеат, метансульфонат, меглюмин, 2-нафталинсульфонат, нитрат, оксалат, памоат, персульфат, фенилацетат, фосфат, дифосфат, пикрат, пивалат, пропионат, хинат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфамат, сульфанилат, сульфат, тартрат, тозилат (п-толуолсульфонат), трифторацетат и ундеканоат. Примеры основных солей включают соли аммония; соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли алюминия, кальция и магния; соли с органическими основаниями, такими как соли дициклогексиламина и N-метил-D-глюкамина; и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин, орнитин и так далее. Также основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы такими агентами, как: низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилгалогениды; диалкилсульфаты, такие как диметил, диэтил, дибутил; диамильсульфаты; галогениды с длинной цепью, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилгалогениды; арилалкилгалогениды, такие как бензилбромид, и другие. Нетоксичные физиологически приемлемые соли являются предпочтительными, хотя другие соли также могут найти применение, например, для выделения или очистки продукта.

Соли могут быть получены общепринятыми способами, такими как взаимодействие продукта в форме свободного основания с одним или более эквивалентами соответствующей кислоты в растворителе или среде, в которой соль нерастворима, или в растворителе, таком как вода, которая удаляется в вакууме или путем лиофилизации, или путем обмена анионов существующей соли на другой анион на подходящей ионообменной смоле.

Когда соединение, раскрытое в данном документе, описано с помощью названия или структуры и имеет один или более хиральных центров, и когда название или структура охватывает более одного стереоизомера, например, не обозначена стереохимия одного или более хирального центра, подразумевается, что название или структура охватывает все такие стереоизомеры и их смеси.

Синтез оптически активных форм может быть осуществлен стандартными методами органической химии, хорошо известными в данной области техники, например, путем синтеза из оптически активных исходных веществ или разделения рацемической формы. Рацематы могут быть разделены на отдельные энантиомеры с использованием известных методов (см., например, *Advanced Organic Chemistry: 3rd Edition*: author J March, p104-107). Подходящий метод включает образование диастереомерных производных путем взаимодействия рацемического вещества с хиральным вспомогательным веществом с последующим разделением, например хроматографическим, диастереомеров и затем отщеплением вспомогательных веществ. Аналогичным образом вышеупомянутая активность может быть оценена с использованием стандартных лабораторных методик, упомянутых ниже.

Сtereoизомеры могут быть разделены с помощью обычных методик, например, хроматографии или фракционной кристаллизации. Энантиомеры могут быть выделены путем разделения рацемата, например, путем фракционной кристаллизации, разделения или ВЭЖХ. Диастереоизомеры могут быть выделены разделением благодаря различным физическим свойствам диастереоизомеров, например, путем фракционной кристаллизации, ВЭЖХ или флэш-хроматографии. В качестве альтернативы, конкретные стереоизомеры могут быть получены путем хирального синтеза из хиральных исходных веществ в условиях, которые не вызывают рацемизацию или эпимеризацию, или путем дериватизации с хиральным реагентом.

Когда конкретный стереоизомер обозначен, структурно или названием, он предпочтительно отделен или по существу выделен из других стереоизомеров того же соединения. В одном из аспектов смесь, содержащая конкретный стереоизомер соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), может содержать менее 30 мас.%, в частности, менее 20 мас.% и, в частности, менее 10 мас.% других стереоизомеров того же соединения. В еще одном аспекте смесь, содержащая конкретный стереоизомер соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), может содержать менее 6 мас.%, в частности менее 3 мас.% и, в частности, менее 2 мас.% других стереоизомеров этого соединения. В еще одном аспекте смесь, содержащая конкретный стереоизомер соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), может содержать менее 1 мас.%, в частности менее 0,5 мас.% и, в частности, менее 0,3 мас.%, в частности, менее 0,1 мас.% других стереоизомеров этого соединения.

В одном из аспектов термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к гинекологической инфекции. В еще одном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к инфекции дыхательных путей (ИДП). В еще одном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к заболеванию, передаваемому половым путем. В еще одном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к неосложненной инфекции мочевыводящих путей (ИМП). В еще одном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к осложненной инфекции мочевыводящих путей (оИМП). В дополнительном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к острому приступу хронического бронхита (ОПХБ). В еще одном дополнительном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к острому отиту среднего уха. В одном из аспектов термины "инфекция" и "бактериаль-

ная инфекция" могут относиться к острому синуситу. В еще одном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к инфекции, вызываемой лекарственно-устойчивыми бактериями. В еще одном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к сепсису, обусловленному катетером. В еще одном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к шанкроиду. В дополнительном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к хламидии. В еще одном дополнительном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к внебольничной пневмонии (ВБП). В еще одном дополнительном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к осложненной инфекции кожи и кожных структур. В одном из аспектов термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к неосложненной инфекции кожи и кожных структур (ИККС). В еще одном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к эндокардиту. В еще одном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к фебрильной нейтропении. В еще одном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к гонококковому цервициту. В дополнительном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к гонококковому уретриту. В еще одном дополнительном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к нозокомиальной пневмонии (НП). В еще одном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к остеомиелиту. В дополнительном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к сепсису. В еще одном дополнительном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к сифилису. В дополнительном аспекте термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к интраабдоминальной инфекции (ИАИ). В одном из аспектов изобретения термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" могут относиться к инфекции, выбранной из группы, состоящей из осложненной инфекции мочевыводящих путей, неосложненной инфекции мочевыводящих путей, инфекции почек, инфекции нижних дыхательных путей, нозокомиальной бактериальной пневмонии, пневмонии, острому бактериальному простатиту, острой бактериальной инфекции кожи и мягких тканей, сепсису, интраабдоминальной инфекции и инфекции, связанной с диабетической стопой.

В одном из вариантов осуществления изобретения термины "инфекция" и "бактериальная инфекция" относятся к инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями, также называемой "грамотрицательной инфекцией". В одном из аспектов этого варианта осуществления грамотрицательная инфекция представляет собой инфекцию, устойчивую к одному или более антибиотикам. В одном из аспектов этого варианта осуществления грамотрицательная инфекция представляет собой инфекцию с множественной лекарственной устойчивостью. В одном из аспектов этого варианта осуществления грамотрицательная инфекция вызвана одним или более патогенами *Enterobacteriaceae* spp. В одном из аспектов этого варианта осуществления один или более патогенов *Enterobacteriaceae* spp. включают один или более из *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *S. freundii*, *S. koseri*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *M. morgani* и/или *S. marcescens*. В одном из аспектов этого варианта осуществления один или более патогенов *Enterobacteriaceae* spp. включает один или более патоген из *E. coli* или *K. pneumoniae*. В еще одном аспекте этого варианта осуществления грамотрицательная инфекция вызвана одним или более несущими биологическую угрозу патогенами. В одном из аспектов этого варианта осуществления один или более несущих биологическую угрозу патогенов представляют собой *Burkholderia* spp., *Y. pestis* и/или *F. tularensis*. В любом из этих аспектов варианта осуществления один или более грамотрицательных патогенов могут экспрессировать один или более ферментов сериновых бета-лактамаз. В одном из аспектов этого варианта осуществления один или более ферментов сериновых бета-лактамаз включают одну или более бета-лактамаз класса А, класса С и/или класса D.

Все вышеупомянутые инфекции могут быть вызваны различными бактериями, которые потенциально могут поддаваться лечению заявленными агентами по отдельности или в комбинации с ингибиторами пенициллин-связывающего белка. Один из вариантов осуществления изобретения относится к способу лечения одной или более перечисленных выше инфекций, включающий введение субъекту, страдающему бактериальной инфекцией, эффективного количества соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или их фармацевтически приемлемой соли в комбинации с дополнительным антибиотиком. В одном из аспектов этого варианта осуществления дополнительный антибиотик представляет собой бета-лактаманый антибиотик. В одном из аспектов этого варианта осуществления дополнительный антибиотик представляет собой ингибитор пенициллин-связывающего белка.

В одном из аспектов предложено применение соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), или (Va) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для достижения эффекта ингибирования бактериального пептидогликана, по отдельности или в комбинации с ингибитором пенициллин-связывающего белка, у теплокровного животного, такого как человек.

В еще одном аспекте предложено применение соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), или (Va) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции у теплокровного животного, такого как человек. В одном из аспектов соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевти-

чески приемлемую соль вводят в комбинации с дополнительным антибиотиком, таким как бета-лактамы. В одном из аспектов этого варианта осуществления дополнительный антибиотик представляет собой ингибитор пенициллин-связывающего белка. В одном из аспектов этого варианта осуществления дополнительный антибиотик представляет собой бета-лактамы. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы выбран из цефподоксима, цефуроксима, тигемонама, лоракарбефа, цефиксима, цефалексина, цефадроксила, цефетамета, цефпрозила, цефтибутена, цефдиторена, фаропенема, тебипенема, амоксициллина, карбенициллина, цефдинира, ампициллина, цефдиторена или их пролекарства. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы представляет собой цефподоксима проксетил. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы представляет собой цефуроксима аксетил. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы представляет собой цефподоксим или его пролекарство. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы представляет собой цефуроксим или его пролекарство.

В еще одном аспекте предложено применение соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства для лечения осложненной инфекции мочевыводящих путей, неосложненной инфекции мочевыводящих путей, инфекции почек, инфекции нижних дыхательных путей, нозокомиальной бактериальной пневмонии, пневмонии, острого бактериального простатита, острой бактериальной инфекции кожи и мягких тканей, сепсиса, интраабдоминальной инфекции и инфекций, связанных с диабетической стопой, у теплокровного животного, такого как человек. Один из аспектов изобретения относится к применению соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей. В одном из аспектов двух предшествующих вариантов осуществления соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) вводят в комбинации с дополнительным антибиотиком. В одном из аспектов этого варианта осуществления дополнительный антибиотик представляет собой ингибитор пенициллин-связывающего белка. В одном из аспектов этого варианта осуществления дополнительный антибиотик представляет собой бета-лактамы. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы выбран из цефподоксима, цефуроксима, тигемонама, лоракарбефа, цефиксима, цефалексина, цефадроксила, цефетамета, цефпрозила, цефтибутена, цефдиторена, фаропенема, тебипенема, амоксициллина, карбенициллина, цефдинира, ампициллина, цефдиторена и их пролекарств. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы представляет собой цефподоксима проксетил. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы представляет собой цефуроксима аксетил. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы представляет собой цефподоксим или его пролекарство. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы представляет собой цефуроксим или его пролекарство.

В еще одном аспекте предложен способ достижения эффекта ингибирования бактериального пептидогликана, по отдельности или в комбинации с ингибитором пенициллин-связывающего белка, у теплокровного животного, такого как человек, где указанный способ включает введение указанному животному эффективного количества соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте предложен способ лечения бактериальной инфекции у теплокровного животного, такого как человек, включающий введение указанному животному эффективного количества соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или их фармацевтически приемлемой соли. В одном из аспектов этого варианта осуществления соединения представляет собой такое, как описано для формул (I), (II), (III), (IV) или (V), или его фармацевтически приемлемую соль. В одном из аспектов этого варианта осуществления для соединения формул (I), (II), (III), (IV) или (V) соединения вводят перорально. В еще одном аспекте этого варианта осуществления соединения формул (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с дополнительным антибиотиком. В одном из аспектов этого варианта осуществления дополнительный антибиотик представляет собой ингибитор пенициллин-связывающего белка. В одном из аспектов дополнительный антибиотик представляет собой бета-лактамы. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы выбран из цефподоксима, цефуроксима, тигемонама, лоракарбефа, цефиксима, цефалексина, цефадроксила, цефетамета, цефпрозила, цефтибутена, цефдиторена, фаропенема, тебипенема, амоксициллина, карбенициллина, цефдинира, ампициллина, цефдиторена и их пролекарств. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы представляет собой цефподоксима проксетил. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы представляет собой цефуроксима аксетил. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы представляет собой цефподоксим или его пролекарство. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы представляет собой цефуроксим или его пролекарство.

В дополнительном варианте осуществления предложен способ лечения бактериальной инфекции у

нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) или (Va) или его фармацевтически приемлемой соли внутривенно, внутривенно, внутримышечно или подкожно, предпочтительно внутривенно. Как таковое, соединение формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) или (Va) или его фармацевтически приемлемая соль преимущественно используются, когда пациент не может принимать лекарственные средства перорально, например в условиях стационара (например, в отделении интенсивной терапии, в отделении экстренной медицинской помощи, в кардиологическом отделении и т.п.), в условиях пункта неотложной помощи и условиях дома престарелых. В одном из аспектов этого варианта осуществления соединения формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) или (Va) или его фармацевтически приемлемую соль вводят внутривенно (в/в). В одном из аспектов этого варианта осуществления соединения формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) или (Va) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до тех пор, пока пациент не сможет принимать лекарственные средства перорально, например, в течение времени пребывания в больнице или пункте неотложной помощи, до тех пор, пока субъект не сможет быть выписан из больницы или пункта неотложной помощи, или до тех пор, пока состояние пациента не улучшится настолько, чтобы он мог принимать лекарственные средства перорально, например, до тех пор, пока пациент не сможет перорально принимать лекарственные средства в условиях дома престарелых. В одном из аспектов этого варианта осуществления соединения формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) или (Va) или его фармацевтически приемлемую соль вводят с бета-лактамым антибиотиком. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы антибиотик выбран из цефподоксима, цефуросима, тигемонама, лоракарбефа, цефиксима, цефалексина, цефадроксила, цефетамета, цефпрозила, цефтибутена, цефдиторена, фаропенема, тебиленема, амоксициллина, карбенициллина, цефдинира, ампициллина, цефдиторена и их пролекарства. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы антибиотик представляет собой цефподоксим или его пролекарство. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы антибиотик представляет собой цефуросим или его пролекарство. В еще одном аспекте этого варианта осуществления способ дополнительно включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой соли в амбулаторных условиях, после выписки из больницы или пункта неотложной помощи, или когда состояние пациента улучшилось достаточно, чтобы он мог принимать лекарственные средства перорально, например, в условиях дома престарелых. В одном из аспектов этого варианта осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в амбулаторных условиях. В одном из аспектов этого варианта осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с тем же бета-лактамым антибиотиком, с которым вводят соединения формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) или (Va) в условиях стационара, условиях пункта неотложной помощи или условиях дома престарелых. В одном из аспектов этого варианта осуществления после введения соединения формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) или (Va) осуществляют пероральное введение соединения формулы (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой соли, как только пациент сможет принимать лекарственные средства перорально, например, после того, как пациент был выписан из больницы или пункта неотложной помощи и находится в амбулаторных условиях, или как только состояние пациента в условиях дома престарелых улучшится достаточно, чтобы он мог принимать лекарственные средства перорально. Предпочтительно переход с внутривенного, внутривенного, внутримышечного или подкожного (соединения формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) или (Va)) на пероральное введение (соединения формул (I), (II), (III), (IV) или (V)) происходит без каких-либо перерывов в лечении пациента.

В еще одном дополнительном аспекте предложен способ лечения осложненной инфекции мочевыводящих путей, неосложненной инфекции мочевыводящих путей, инфекции почек, инфекции нижних дыхательных путей, нозокомиальной бактериальной пневмонии (НБП), пневмонии, острого бактериального простатита, острой бактериальной инфекции кожи и мягких тканей, сепсиса, интраабдоминальной инфекции и инфекций, связанных с диабетической стопой, у теплокровного животного, такого как человек, где указанный способ включает введение указанному животному эффективного количества соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевтически приемлемой соли. В еще одном дополнительном аспекте предложен способ лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей у теплокровного животного, такого как человек, включающий введение указанному животному эффективного количества соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из аспектов любого из предшествующих вариантов осуществления соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с дополнительным антибиотиком. В одном из аспектов этого варианта осуществления дополнительный антибиотик представляет собой ингибитор пенициллин-связывающего белка. В одном из аспектов дополнительный антибиотик представляет собой бета-лактамы антибиотик. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы антибиотик выбран из цефподоксима, цефуросима, тигемонама, лоракарбефа, цефиксима, цефалексина, цефадроксила, цефетамета, цефпрозила, цефтибутена, цефдиторена, фаропенема, тебиленема, амоксициллина, карбенициллина, цефдинира, ампициллина, цефдиторена и их пролекарств. В одном из аспектов

этого варианта осуществления бета-лактамыный антибиотик представляет собой цефподоксима проксетил. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамыный антибиотик представляет собой цефуросима аксетил. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамыный антибиотик представляет собой цефподоксим или его пролекарство. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамыный антибиотик представляет собой цефуросим или его пролекарство.

В еще одном дополнительном аспекте предложено соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), или (Va) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для достижения эффекта ингибирования бактериального пептидогликана, по отдельности или в комбинации с ингибитором пенициллин-связывающего белка, у теплокровного животного, такого как человек. В одном из аспектов предложено соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения грамотрицательных бактериальных инфекций, по отдельности или в комбинации с бета-лактамыным антибиотиком. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамыный антибиотик выбран из цефподоксима, цефуросима, тигемонама, лоракарбефа, цефиксима, цефалексина, цефадроксима, цефетамета, цефпрозила, цефтибутена, цефдиторена, фаропенема, тебипенема, амоксициллина, карбенициллина, цефдинира, ампициллина, цефдиторена и их пролекарств. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамыный антибиотик представляет собой цефподоксима проксетил. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамыный антибиотик представляет собой цефуросима аксетил. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамыный антибиотик представляет собой цефподоксим или его пролекарство. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамыный антибиотик представляет собой цефуросим или его пролекарство.

В одном из аспектов изобретения предложен способ ингибирования одного или более ферментов бета-лактамаз, включающий введение соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом животному. В дополнительном аспекте один или более ферментов бета-лактамаз представляют собой ферменты сериновые бета-лактамазы. В дополнительном аспекте один или более ферментов бета-лактамаз выбраны из группы, состоящей из класса А, класса С и класса D. В дополнительном аспекте один или более ферментов бета-лактамаз представляют собой фермент класса А. В дополнительном аспекте один или более ферментов бета-лактамаз представляют собой фермент класса С. В дополнительном аспекте один или более ферментов бета-лактамаз представляют собой фермент класса D. В дополнительном аспекте один или более ферментов бета-лактамаз представляют собой фермент класса D и один или более ферментов класса А и С. В дополнительном аспекте один или более ферментов бета-лактамаз представляют собой ферменты всех трех классов А, С и D.

Ингибиторы бета-лактамаз формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) могут быть введены в комбинации с любым бета-лактамыным антибиотиком, принадлежащим, не ограничиваясь перечисленным, к классам клавамов, карбапенемов, монобактамов, пенемов, пенициллинов и/или цефалоспоринов, или с любым другим соединением, восприимчивым к сериновым бета-лактамазам. В одном из аспектов изобретения соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) комбинируют с одним или более из пенициллина, метициллина, оксациллина, нафциллина, клоксациллина, диклоксациллина, флуклоксациллина, темоциллина, амоксициллина, ампициллина, ко-амоксиклава, азлоциллина, карбенициллина, тикарциллина, мезлоциллина, пиперациллина, цефалексина, цефалотина, СХА-101, цефазолина, цефаклора, цефуросима, цефамандола, цефотетана, цефокситина, цефтриаксона, цефотаксима, цефподоксима, цефиксима, цефтазидима, цефтобипрола медокарила, цефепима, цефпиромма, цефтаролина, имипенема, меропенема, эртапенема, фаропенема, сулопенема, дорипенема, PZ-601 (Protez Pharmaceuticals), ME1036 (Forest Labs), BAL30072, MC-1, томопенема, тебипенема, азтреонама, тигемонама, нокардицина А или табтоксинин-бета-лактама. В одном из аспектов изобретения соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) комбинируют с цефподоксимом, цефуросимом, тигемонамом, цефиксимом или фаропенемом. В одном из аспектов изобретения соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) комбинируют с антибактериальным соединением из группы, состоящей из пенициллина V, клоксациллина, диклоксациллина, нафциллина, оксациллина, амоксициллина, ампициллина, бакампициллина, амоксициллина-клавуланата, карбенициллина, цефадроксима, цефалексина, цефрадина, цефаклора, цефпрозила, цефуросима аксетила, цефдинира, лоракарбефа, цефиксима, цефподоксима и цефтибутена, или его пролекарством или солью. В одном из аспектов изобретения соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) комбинируют с антибактериальным соединением из группы, состоящей из цефподоксима, цефуросима, тигемонама, лоракарбефа, цефиксима, цефалексина, цефадроксима, цефетамета, цефпрозила, цефтибутена, цефдиторена, фаропенема, тебипенема, амоксициллина, карбенициллина, цефдинира, ампициллина, цефдиторена и их пролекарств. В одном из аспектов изобретения соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) комбинируют с цефподоксимом или его пролекарством, таким как цефподоксима проксетил. В одном из аспектов изобретения соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) комбинируют с цефуросимом или его пролекарством, таким как цефуросима аксетил.

В еще одном аспекте изобретения соединение формул (I), (II), (III) или (IV) вводят в комбинации с бета-лактамым антибиотиком и дополнительным антибиотиком и/или дополнительным ингибитором бета-лактамаз. В одном из аспектов изобретения дополнительный антибиотик выбран из одного из классов аминогликозидов, спектиномицинов, макролидов, кетолидов, стрептограмминов, оксазолидинонов, тетрациклинов, фторхинолонов, хинолонов, антибиотиков кумаринового ряда, гликопептидов, липогликопептидов, нитроимидазолов, анзамицинов, фениколов, мупироцина, фосфомицина, тобрамицина, линезолида, даптомицина, ванкомицина, бета-лактамов и классов, упомянутых в источнике ANTIMICROBIAL AGENTS (ASM Press, Ed: A. Bryskier (2005)).

В одном из аспектов изобретения соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) вводят в комбинации с бета-лактамым антибиотиком и вторым агентом, предназначенным для преодоления устойчивости к бета-лактамам. В одном из аспектов настоящего изобретения второй агент, предназначенный для преодоления устойчивости к бета-лактамам, может представлять собой ингибитор металло-бета-лактамаз (МБЛ), также известный как ингибитора класса В.

В одном из аспектов предложено соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), или (Va) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения бактериальной инфекции у теплокровного животного, такого как человек.

В еще одном аспекте предложено соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения осложненной инфекции мочевыводящих путей, неосложненной инфекции мочевыводящих путей, инфекции почек, инфекции нижних дыхательных путей, нозокомиальной бактериальной пневмонии, пневмонии, острого бактериального простатита, острой бактериальной инфекции кожи и мягких тканей, сепсиса, интраабдоминальной инфекции и инфекций, связанных с диабетической стопой, у теплокровного животного, такого как человек. В еще одном аспекте предложено соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), или (Va) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей у теплокровного животного, такого как человек.

В еще одном аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент. В одном из аспектов этого варианта осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит бета-лактамы антибиотик. В одном из аспектов этого варианта осуществления бета-лактамы антибиотик выбран из цефподоксима, цефуроксима, тигемонама, лоракарбефа, цефиксима, цефалексина, цефадроксила, цефетамета, цефпрозила, цефтибутена, цефдиторена, фаропенема, тебипенема, амоксициллина, карбенициллина, цефдинира, ампициллина, цефдиторена и их пролекарств.

Композиции согласно изобретению могут быть представлены в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, таблеток для рассасывания, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инсуффляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного или внутримышечного введения, или в виде суппозитория для ректального введения). В одном из аспектов изобретения соединение формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) или (Va) или его фармацевтически приемлемую соль вводят внутривенно. В еще одном аспекте изобретения соединение формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) или (Va) или его фармацевтически приемлемую соль вводят внутривенно в комбинации с одним или более другими антибактериальными препаратами. В одном из аспектов изобретения соединение формул (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. В еще одном аспекте изобретения соединение формул (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в комбинации с одним или более другими антибактериальными препаратами. В одном из аспектов любого из этих вариантов осуществления соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно с одним или более другими антибактериальными препаратами. В еще одном аспекте этого варианта осуществления соединение формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевтически приемлемую соль вводят последовательно с одним или более другими антибактериальными препаратами, такими как бета-лактамы антибиотик.

Один из вариантов осуществления изобретения относится к способу лечения бактериальной инфекции у нуждающегося в этом человека, включающий введение указанному человеку эффективного количества соединения одной из формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) или (Va) внутривенно в комбинации с одним или более дополнительными антибактериальными препаратами в амбулаторных условиях, условиях пункта неотложной помощи или условиях дома престарелых с последующим введением указанному человеку эффективного количества соединения одной из формул (I), (II), (III), (IV) или (V) перорально в комбинации с одним или более дополнительными антибактериальными препаратами вне, например, ам-

булаторных условий, условий пункта неотложной помощи или условий дома престарелых, как только пациент снова сможет принимать лекарственные средства перорально.

Один из вариантов осуществления изобретения относится к способу лечения бактериальной инфекции у нуждающегося в этом человека, включающий пероральное введение указанному человеку эффективного количества соединения одной из формул (I), (II), (III), (IV) или (V) в комбинации с одним или более дополнительными антибактериальными препаратами в качестве ступенчатой терапии с переходом на пероральный путь введения после введения указанному человеку эффективного количества одного или более антибактериальных препаратов, вводимых внутривенно, внутривенно, внутримышечно или подкожно, например, соединения формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) или (Va) или его фармацевтически приемлемой соли. Характер, доза и продолжительность антибактериальной терапии и сроки перехода с внутривенного, внутривенного, внутримышечного или подкожного пути введения на пероральное лекарственное средство обычно выбираются врачом и могут зависеть от состояния здоровья пациента, его или ее способности получать пероральное лечение и типа инфекции, от которых страдает указанный человек. Пациент может быть переведен с внутривенного, внутривенного, внутримышечного или подкожного на пероральное лечение, когда у пациента больше не обнаруживаются симптомы заболевания, он не имеет повышенной температуры или имеет слегка повышенную температуру (например, ниже 100,5°F (примерно 38°C), 100°F (примерно 37,8°C), 99,5°F (примерно 37,5°C) и т.п.), был снят с аппарата искусственной вентиляции легких или больше не нуждается во внутривенном введении жидкостей.

Композиции согласно изобретению могут быть получены обычными методами с использованием обычных фармацевтических эксципиентов, хорошо известных в данной области техники. Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для приготовления таблеток включают, например, инертные разбавители, такие как лактоза, карбонат натрия, фосфат кальция или карбонат кальция; гранулирующие и улучшающие распадаемость агенты, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, такие как крахмал; смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк; консерванты, такие как этил- или пропил-п-гидроксibenзоат; и антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота. Препараты в виде таблеток могут не иметь покрытия или быть покрыты оболочкой для изменения их распада и последующей абсорбции активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, либо для улучшения их стабильности и/или внешнего вида, в любом случае с использованием обычных агентов для нанесения покрытия и методов, хорошо известных в данной области техники.

Количество активного ингредиента, объединяемое с одним или более вспомогательными веществами с получением единичной лекарственной формы, будет варьировать по необходимости в зависимости от реципиента, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Например, препарат, предназначенный для перорального введения людям, обычно будет содержать, например, активный агент, смешанный с подходящим и удобным количеством эксципиентов, которое может варьировать от около 5 до около 98 мас.% относительно массы всей композиции. Единицы дозирования обычно содержат от около 100 до около 4000 мг активного ингредиента. Для перорального введения, например, соединения формул (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемых солей подходит от 0,1 до 10 г-экв активного ингредиента в сутки; а для внутривенного введения, например, соединения формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) или (Va) или их фармацевтически приемлемых солей подходит от 0,5 до 8 г-экв активного ингредиента в сутки.

Помимо соединений согласно настоящему изобретению фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может также содержать или вводиться совместно с (одновременно, последовательно или раздельно) одним или более известными лекарственными средствами, выбранными из других клинически пригодных классов антибактериальных препаратов (например, макролидов, хинолонов, бета-лактамов или аминогликозидов) и/или других противомикробных препаратов (например, противогрибкового триазола или амфотерицина). Они могут включать карбапенемы, например меропенем или имипенем, для расширения терапевтической эффективности. Соединения согласно настоящему изобретению могут также содержать или вводиться совместно с бактерицидными/повышающими проницаемость (BPI) белковыми продуктами или ингибиторами эффлюксного насоса для улучшения активности против грамотрицательных бактерий и бактерий, устойчивых к противомикробным препаратам.

Как указано выше, размер дозы, необходимой для терапевтического или профилактического лечения конкретного патологического состояния, будет варьироваться по необходимости в зависимости от реципиента, подлежащего лечению, способа введения и тяжести заболевания, подлежащего лечению. Соответственно, оптимальная дозировка может быть определена практикующим врачом, осуществляющим лечение любого конкретного пациента.

Соединения формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) могут быть получены несколькими путями. Процессы, показанные ниже, иллюстрируют способ синтеза соединений формулы (I) (где R¹, R² и R³, если не указано иное, являются такими, как определено выше). Реакции проводят в растворителях, соответствующих применяемым реагентам и веществам, и подходят для осуществляемых превращений. Кроме того, при описании способов синтеза, приведенных ниже, подразумевается, что все предложенные условия проведения реакций, включая выбор растворителей, атмосферу, в которой прово-

дится реакция, температуру проведения реакции, продолжительность эксперимента и методы обработки, выбраны в качестве условий, стандартных для данной реакции, что должно быть очевидно для специалиста в данной области техники. Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональные группы, присутствующие в различных частях молекулы, должны быть совместимы с предложенными реагентами и реакциями. Такие ограничения в отношении заместителей, совместимых с условиями проведения реакций, будут очевидны для специалиста в данной области техники, и в этом случае необходимо использовать альтернативные способы. Схемы и процессы не должны освещать исчерпывающий список способов получения соединений формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va); напротив, для синтеза соединений также могут быть использованы дополнительные методики, известные квалифицированному химику. Формула изобретения не ограничивается структурами, показанными на схемах и в процессах.

Также следует понимать, что в некоторых из реакций, показанных на схемах и в процессах, упомянутых в настоящем документе, может быть необходимо/желательно защитить любые чувствительные группы в соединениях. Специалистам в данной области техники известно, в каких случаях защита необходима или желательна, равно как и подходящие способы такой защиты. Обычные защитные группы могут быть использованы в соответствии со стандартной практикой (в качестве примера см. источник T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, опубликованный John Wiley and Sons, (1991)) и как описано выше в настоящем документе.

Квалифицированный химик сможет использовать и адаптировать информацию, содержащуюся в приведенных выше источниках, а также информацию, на которую в них имеются ссылки, и содержащуюся в прилагаемых к ним примерах, а также в примерах и схемах, приведенных в настоящем документе, для получения необходимых исходных веществ и продуктов.

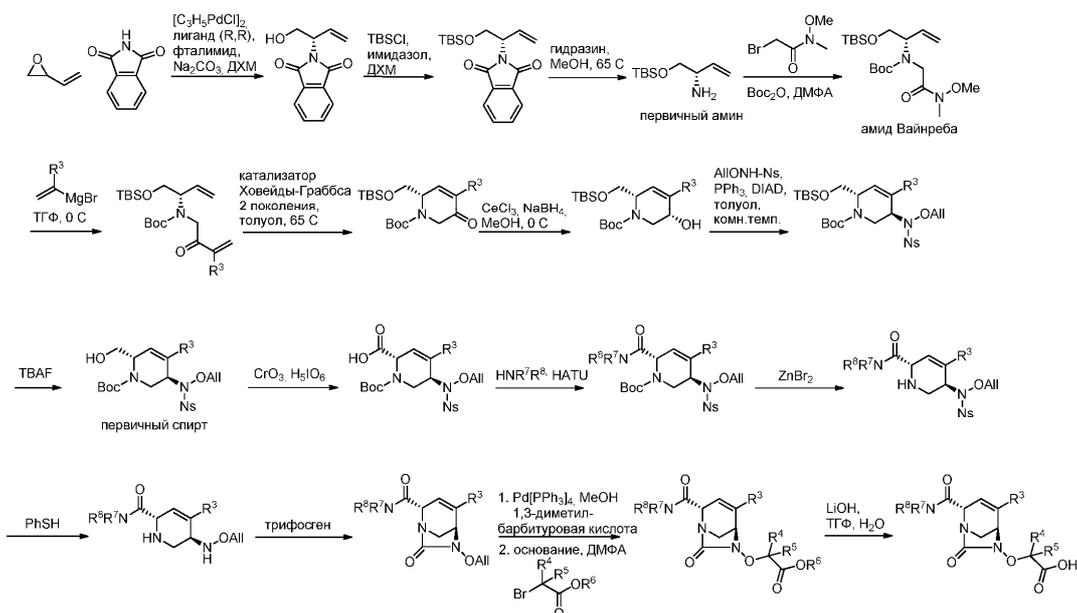
Необходимые исходные вещества для методов, таких как описанные в настоящем документе, в случае, если они коммерчески недоступны, могут быть получены с помощью методов, выбранных из стандартных методик органической химии, методик, аналогичных синтезу известных, структурно схожих соединений, или методик, аналогичных описанному методу или методам, описанным в примерах.

Отмечается, что многие из исходных веществ для способов синтеза, как описано в настоящем документе, являются коммерчески доступными и/или широко описаны в научной литературе, или могут быть получены из коммерчески доступных соединений с использованием адаптаций процессов, описанных в научной литературе. Далее читатель может обратиться к источнику *Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, за авт. Jerry March and Michael Smith, опубликованному John Wiley & Sons (2001), для общего руководства в отношении условий проведения реакций и реагентов.

Общие методики и схемы

В одном из аспектов соединения формул (I) и (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены способом, описанным на схеме 1. Из амида Вайнреба введение заместителей в положение R³ формул (I) и (Ia) может быть осуществлено с помощью реакции Гриньяра. Сложноэфирные фрагменты могут быть введены катализируемым палладием деалкилированием с последующим алкилированием бромацетатами. В результате гидролиза сложных эфиров получают кислоты. В качестве альтернативы, другие группы R¹ могут быть получены путем модификации первичного спирта.

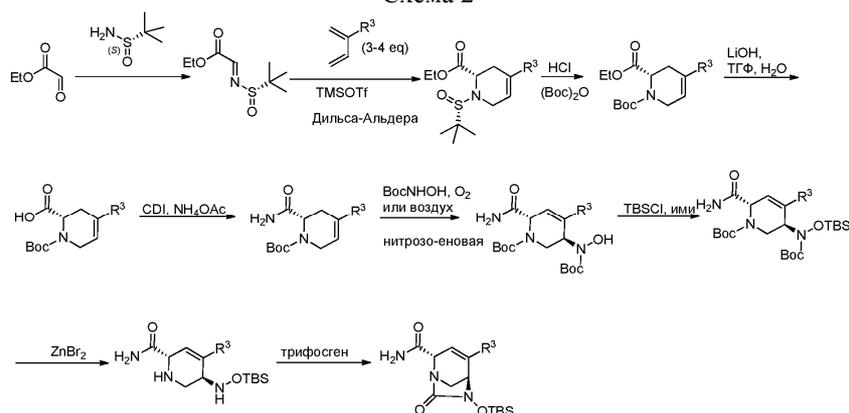
Схема 1



Альтернативные способы синтеза соединений с замещением при R³ показаны на схеме 2, где клю-

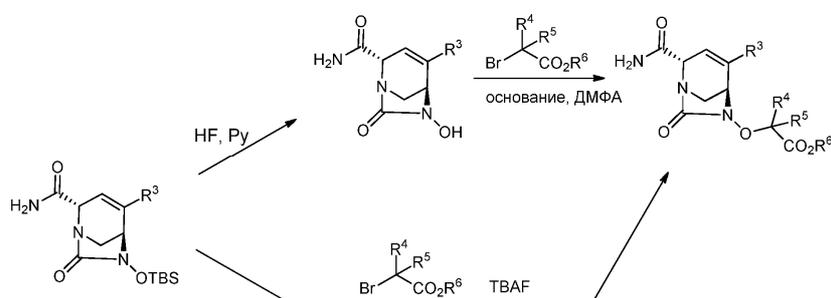
чевыми стадиями являются реакция Дильса-Альдера и нитрозоеновая реакция.

Схема 2



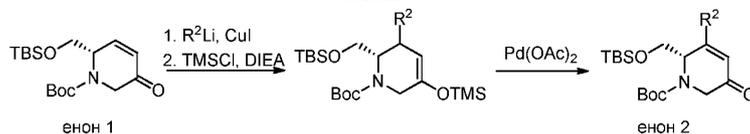
Ацетатные и сложноэфирные фрагменты могут быть введены за одну или две стадии в соответствии со схемой 3.

Схема 3



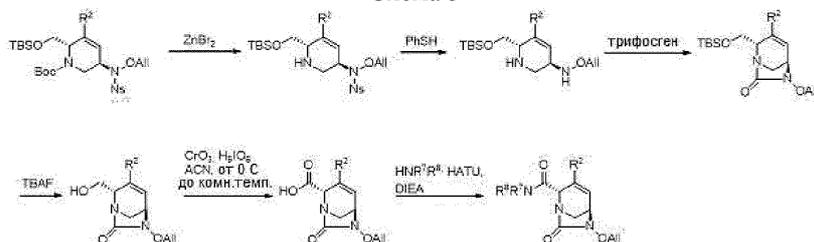
В еще одном аспекте соединения формул (I) и (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены способом, описанным на схеме 4, где замена при R^2 может быть введена посредством присоединения по реакции Михаэля к енону 1 с последующим окислением с получением енона 2, после чего синтез аналогичен описанному на схеме 1.

Схема 4



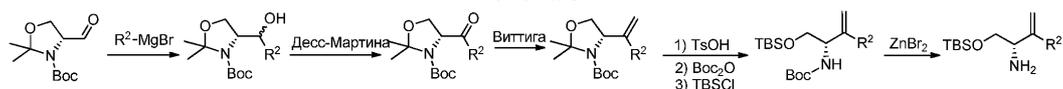
В качестве альтернативы, амид R^1 может быть введен после циклизации мочевины согласно схеме 5.

Схема 5



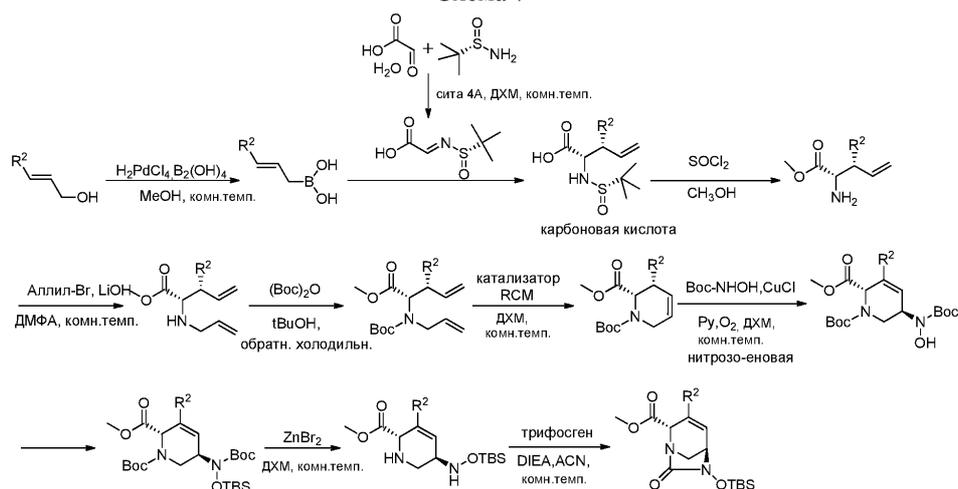
Соединения с замещением при R^2 также могут быть синтезированы из альдегида Гарнера, как показано на схеме 6. Путь от первичного амина к соединениям формул (I) или (Ia) аналогичен схеме 1.

Схема 6



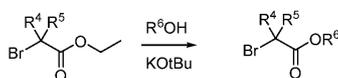
Кроме того, соединения с замещением при R^2 могут быть синтезированы согласно приведенной ниже схеме 7, где ключевой стадией является нитрозоеновая реакция. Амид также может быть введен на более ранней стадии синтеза из карбоновой кислоты и сохранен до конца синтеза.

Схема 7



Алкилбромацетаты для введения карбоновых кислот и сложноэфирных фрагментов могут быть получены переэтерификацией согласно схеме 8.

Схема 8

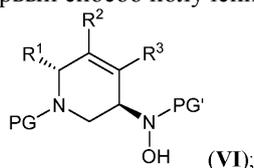


Хиральные бромфторацетаты для введения R- и S-фторкарбоновой кислоты и сложноэфирных фрагментов могут быть получены перекристаллизацией бромфторуксусной кислоты с хиральным фенилэтиламином с последующей эстерификацией согласно схеме 9.

Схема 9



В любой из вышеупомянутых фармацевтических композиций, процессов, способов, применений, лекарственных средств и особенностей производства согласно настоящему изобретению также применимы любые альтернативные варианты осуществления соединений согласно изобретению, описанные в настоящем документе. Например, дополнительные подробности и способ проведения нитрозоеновой реакции на различных субстратах являются такими, как описано ниже в разделе примеров. Эти подробности и способы включают, например, первый способ получения соединения формулы VI



или его соли, где

R^1 представляет собой $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)OR^7$, $-CH_2OR^7$, $-CN$, фенил, 5-7-членный гетероарил, $-C(O)NR^7NR^8C(O)R^9$, $-C(O)NR^7OR^{10}$ или C_1-C_6 алкильную группу, где алкильная группа замещена 1-3 группами, состоящими из галогена, C_1-C_3 -алкокси, $-OH$, $-CN$, $-NR^7R^8$, $-NR^7COR^9$, 5-7-членного гетероарила и 5-7-членного гетероциклила, и где фенил и гетероарил, представленные R^1 , необязательно и независимо замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, $-OH$, C_1-C_3 -алкокси, $-CN$, $-NR^7R^8$ и $-CONR^7R^8$;

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из водорода, галогена, алкила, C_1-C_3 -алкила и C_3-C_6 -циклоалкила, при условии, что по меньшей мере один из R^2 и R^3 не представляет собой водород;

каждый R^7 и R^8 независимо представляет собой водород, C_1-C_3 -алкил, C_1-C_3 -алкокси, фенил, C_3-C_6 -циклоалкил, 4-7-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил, где алкил, алкокси, фенил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, представленный R^7 или R^8 , необязательно и независимо замещен 1-6 группами, выбранными из 5-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или двумя атомами $-F$, карбоксилком или $-CO(OC_{1-6}$ алкилом), 5-6-членного гетероарила, $-CN$, $-OH$, C_1-C_3 -алкила, необязательно замещенного $-NH_2$ или $-OH$, C_1-C_3 -галогеналкила, C_1-C_3 -галогеналкокси, C_1-C_3 -алкокси $-NHCO(C_1-C_3$ -алкила), $-NHCO(C_1-C_3$ -алкокси), $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NHS(O)_2NR^7R^8$, $-NHS(O)_2(C_1-C_3$ -алкила), $-NR^7R^8$ и $-C(O)NR^7R^8$;

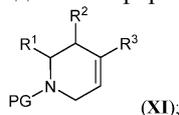
каждый R^9 представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -галогеналкил, C_1-C_6 -галогеналкокси или C_1-C_6 -алкокси;

каждый R' и R'' независимо представляет собой водород, метил, этил или пропил; или

R' и R'' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл;

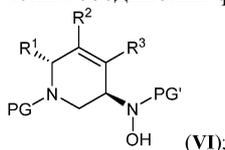
и

каждый из PG и PG' независимо представляет собой защитную группу для аминогруппы; где способ включает взаимодействие соединения формулы XI



(XI);

или его соли с PG'NHOH в присутствии окислителя с образованием соединения формулы VI; Также предложен второй способ получения соединения формулы VI



(VI);

или его соли, где

R¹ представляет собой -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)OR⁷, -CH₂OR⁷, -CN, фенил, 5-7-членный гетероарил, -C(O)NR⁷NR⁸C(O)R⁹, -C(O)NR⁷OR¹⁰ или C₁-C₆ алкильную группу, где алкильная группа замещена 1-3 группами, состоящими из галогена, C₁-C₃-алкокси, -OH, -CN, -NR⁷R⁸, -NR⁷COR⁹, 5-7-членного гетероарила и 5-7-членного гетероцикла, и где фенил и гетероарил, представленные R¹, необязательно и независимо замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH, C₁-C₃-алкокси, -CN, -NR⁷R⁸ и -CONR⁷R⁸;

каждый из R² и R³ независимо выбран из водорода, галогена, C₁-C₃-алкила и C₃-C₆-циклоалкила, при условии, что по меньшей мере один из R² и R³ не представляет собой водород;

каждый R⁷ и R⁸ независимо представляет собой водород, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-алкокси, фенил, C₃-C₆-циклоалкил, 4-7-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, где алкил, алкокси, фенил, циклоалкил, гетероцикл или гетероарил, представленный R⁷ или R⁸, необязательно и независимо замещен 1-6 группами, выбранными из 5-6-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или двумя атомами -F, карбоксилем или -CO(OC₁₋₆-алкилом), 5-6-членного гетероарила, -CN, -OH, C₁-C₃-алкила, необязательно замещенного -NH₂ или -OH, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-галогеналкокси, C₁-C₃-алкокси-NHCO(C₁-C₃-алкила), -NHCO(C₁-C₃-алкокси), -S(O)₂NR⁷R⁸, -NHS(O)₂NR⁷R⁸, -NHS(O)₂(C₁-C₃-алкила), -NR⁷R⁸ и -C(O)NR⁷R⁸;

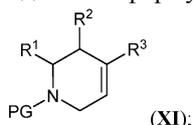
каждый R⁹ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-галогеналкокси или C₁-C₆-алкокси;

каждый R' и R'' независимо представляет собой водород, метил, этил или пропил; или

R' и R'' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл;

и

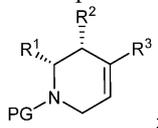
каждый из PG и PG' независимо представляет собой защитную группу для аминогруппы; где способ включает взаимодействие соединения формулы XI



(XI);

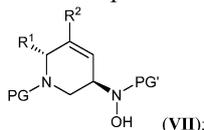
или его соли с PG'N=O с образованием соединения формулы VI.

В первом аспекте соединение формулы XI в первом или втором способе имеет формулу



или его соль.

Во втором аспекте соединение формулы VI в первом или втором способе имеет формулу VII

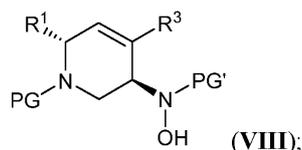


(VII);

или его соль.

В третьем аспекте R² в первом или втором способе или формула VII представляет собой C₁-C₃-алкил, при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом или втором аспекте. В качестве альтернативы R² в первом или втором способе или формула VII представляет собой метил, при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом или втором аспекте.

В четвертом аспекте соединение формулы VI в первом или втором способе имеет формулу VIII:



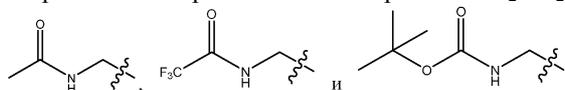
или его соль, при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом или втором аспекте.

В пятом аспекте R^3 в первом или втором способе или формула VII представляет собой C_1 - C_3 -алкил, при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или

втором способе и первом или втором аспекте. В качестве альтернативы, R^3 в первом или втором способе или формула VIII представляет собой метил, при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом или втором аспекте.

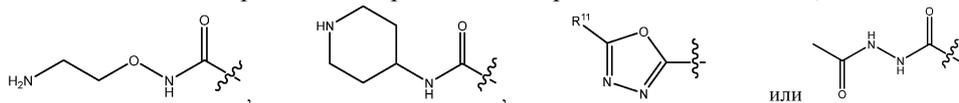
В шестом аспекте R^1 в первом или втором способе выбран из оксадиазола, $-C(O)NHNHC(O)(C_1-C_3$ -алкила), $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCO(C_1-C_3$ -алкокси), $-CH_2NHCO(C_1-C_3$ -алкила) или $-CH_2NHCO(C_1-C_3$ -галогеналкила), где оксадиазол R^1 необязательно замещен $-OH$, C_1-C_3 -алкокси, $-NR^7R^8$ или $-CONR^7R^8$; и при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом или пятом аспекте.

В седьмом аспекте R^1 в первом или втором способе выбран из $-CH_2NH_2$,



и при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом аспекте.

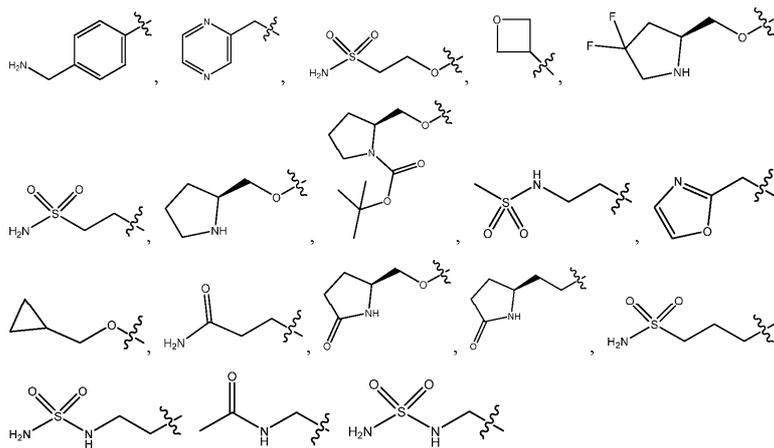
В восьмом аспекте R^1 в первом или втором способе представляет собой $-CN$,



где R^{11} представляет собой водород или $-C(O)NH_2$; и при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом или седьмом аспекте.

В девятом аспекте R^1 в первом или втором способе представляет собой $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)OR^7$ или $-CN$; и при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом аспекте. В качестве альтернативы R^1 в первом или втором способе представляет собой $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-CN$ или $-C(O)OC_1-C_6$ -алкил; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом способе. В еще одном альтернативном варианте R^1 в первом или втором способе представляет собой $-CN$ или $-C(O)NH_2$; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом аспекте. В еще одном альтернативном варианте R^1 в первом или втором способе представляет собой $-CN$; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом способе. В еще одном альтернативном варианте R^1 в первом или втором способе представляет собой $-C(O)NR^7R^8$; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом аспекте.

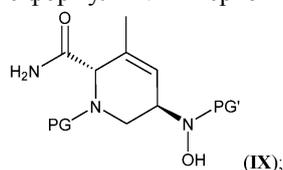
В десятом аспекте R^7 и R^8 в первом или втором способе оба представляют собой водород; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом или девятом аспекте. В качестве альтернативы, R^7 в первом или втором способе представляет собой водород, и R^8 представляет собой 1) фенил, необязательно замещенный C_1-C_3 -алкилом или C_1-C_3 -алкил- NH_2 , 2) C_1-C_3 -алкил или 3) C_1-C_3 -алкокси, где каждый алкил или алкокси из представленных R^8 необязательно и независимо замещен C_3-C_6 -циклоалкилом, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_3$ -алкилом), пирозинилом, окситанилом, оксазолилом или пирролидинилом, необязательно замещенным одним или более карбоксилем, атомом фтора или $-C(O)OC_1-C_6$ -алкилом); при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом или девятом аспекте. В еще одном альтернативном варианте R^7 в первом или втором способе представляет собой водород и R^8 выбран из группы, состоящей из



-CH₂CN и -CH₂OH;

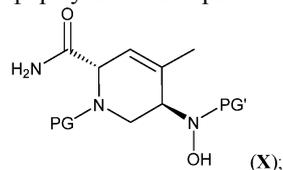
при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом или девятом аспекте.

В одиннадцатом аспекте соединение формулы VI в первом или втором способе имеет формулу IX



или его соль.

В двенадцатом аспекте соединение формулы VI в первом или втором способе имеет формулу X



или его соль.

В тринадцатом аспекте каждый из PG и PG' в первом или втором способе вместе с атомом азота амина, который они защищают, независимо образует карбамат, амид или N-бензил, или N-арил; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом или двенадцатом аспекте. В качестве альтернативы, каждый из PG и PG' в первом или втором способе независимо выбран из трет-бутилоксикарбонила (Boc), карбоксибензила (Cbz), флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонила (Troc), CF₃CO, ацетила (Ac), пара-толуолсульфонамида (Ts) и метилсульфонила (Ms); при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом или двенадцатом аспекте. В еще одном альтернативном варианте каждый из PG и PG' в первом или втором способе является одинаковым; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом или двенадцатом аспекте. В еще одном альтернативном варианте каждый из PG и PG' в первом или втором способе представляет собой трет-бутоксикарбонил; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом или двенадцатом аспекте.

В четырнадцатом аспекте первый способ дополнительно включает взаимодействие соединения формулы XI с PG'NHOH в присутствии металлического катализатора; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом аспекте. В качестве альтернативы металлический катализатор выбран из CuCl, CuBr, CuI, CuCN, CuSCN, CuBr·Me₂S, Cu(OAc)₂ и CuOTf; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом аспекте. В еще одном альтернативном варианте металлический катализатор включает соль меди; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом аспекте. В еще одном альтернативном варианте металлический катализатор включает соль галогенид меди; при этом остальные признаки являются

ются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом аспекте. В еще одном альтернативном варианте металлический катализатор представляет собой CuCl или $\text{CuBr-Me}_2\text{S}$; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом аспекте.

В пятнадцатом аспекте первый способ дополнительно включает взаимодействие соединения формулы XI с PG'NHOH в присутствии добавки амина; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом или четырнадцатом аспекте. В одном из аспектов добавка амина представляет собой пиридин, (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин, N,N'-диметилэтан-1,2-диамин, 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин, 1,10-фенантролин, транс-циклогексан-1,2-диамин, N1-(2-(диэтиламино)этил)-N2,N2-диэтилэтан-1,2-диамин, цис-циклогексан-1,2-диамин или N1,N1,N2,N2-тетраметилэтан-1,2-диамин; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом или четырнадцатом аспекте. В качестве альтернативы, амин выбран из пиридина, 2,6-лутидина, 4-диметиламинопиридина, пиколина, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена и N,N-диизопропилэтиламина; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом или четырнадцатом аспекте.

В шестнадцатом аспекте окислителем в первом или втором способе является O_2 , воздух, FeCl_3 , MnO_2 , мета-хлорпероксибензойная кислота (mCPBA), NaIO_4 , 2-иодоксибензойная кислота (IBX), (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил (TEMPO), бензоилпероксид (BPO), HIO_3 , мочевино- H_2O_2 , I_2 , N-хлорсукцинимид (NCS), периодинан Десс-Мартина (DMP), H_2O_2 или N-оксид N-метилморфолина (NMMO); при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом или пятнадцатом аспекте. В качестве альтернативы окислитель представляет собой мочевино- H_2O_2 , H_2O_2 или O_2 ; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом или пятнадцатом аспекте.

В семнадцатом аспекте реакцию в первом или втором способе проводят в полярном растворителе; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом аспекте. В качестве альтернативы реакцию проводят в ДХМ, ТГФ, МТБЭ, EtOAc, iPrOAc, MeCN, H_2O , MeOH, EtOH, i-PrOH, t-BuOH, n-BuOH, 2-метил-2-бутаноле, ДМФА, ДМСО, этиленгликоле, полиэтиленгликоле, сульфолане, смеси сульфолан/ H_2O , ДМФА/ H_2O , NMP/ H_2O , ДХМ/ H_2O , MeOH/ H_2O , EtOH/ H_2O , iPrOH/ H_2O или n-BuOH/ H_2O ; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом аспекте. В еще одном альтернативном варианте реакцию проводят в метилхлориде или сульфолане; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом аспекте.

В восемнадцатом аспекте реакция в первом или втором способе дополнительно включает добавление воды; при этом остальные признаки являются такими, как описано в первом или втором способе и первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом или семнадцатом аспекте.

Примеры

Изобретение далее будет дополнительно описано со ссылкой на следующие иллюстративные примеры, в которых, если не указано иное:

- (i) температура указана в градусах Цельсия ($^{\circ}\text{C}$); операции проводят при комнатной температуре или температуре окружающей среды, то есть в диапазоне 18-25 $^{\circ}\text{C}$;
- (ii) органические растворы сушили над безводным сульфатом магния; выпаривание органического растворителя осуществляли с использованием роторного испарителя при пониженном давлении (4,5-30 мм рт.ст.) и при температуре бани до 60 $^{\circ}\text{C}$;

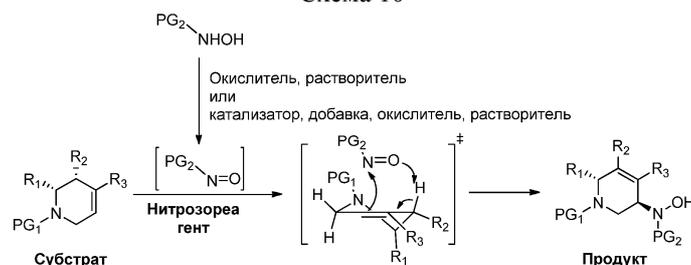
- (iii) хроматография означает флэш-хроматографию на силикагеле; тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на силикагелевых пластинках;
- (iv) обычно за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ или жидкостной хроматографии/масс-спектрологии (ЖХ/МС), и время реакции приведено только для примера;
- (v) конечные продукты имеют удовлетворительные спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектральные данные;
- (vi) выходы приведены только для примера и не обязательно представляют собой выходы, которые могут быть получены путем усердного развития процесса; подготовку повторяли, если требовалось больше исходных веществ;
- (vii) данные ЯМР, в случае, если они указаны, представлены в виде значений дельты для основных используемых для идентификации протонов, приведенных в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана (ТМС) в качестве внутреннего стандарта, определенных при 300 МГц в ДМСО-d₆, если не указано иное;
- (viii) химические символы имеют свои обычные значения;
- (ix) соотношение растворителей указано в единицах объем:объем (об./об.);
- (x) ISCO Combiflash относится к флэш-хроматографии на силикагеле с использованием системы разделения Isco Combiflash®: флэш-колонка с нормальной фазой RediSep, скорость потока 30-40 мл/мин;
- (xi) могут быть использованы следующие сокращения:
 АСН - ацетонитрил
 БИНАФ - 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
 Вос₂O - ангидрид трет-бутилоксикарбонила
 КДИ - N,N-карбонилдиимидазол
 DAST - трифторид диэтиламиносеры
 ДХМ - дихлорметан
 DIPEA/DIEA - N,N-диизопропилэтиламин
 DMAc - N,N-диметилацетамид
 ДМФА - N,N-диметилформамид
 ДМАП - 4-диметиламинопиридин
 ДМСО - диметилсульфоксид
 эи - энантиомерный избыток
 EtOAc/EА - этилацетат
 Et₂O - диэтиловый эфир
 ГХ - газовая хроматография
 НАТУ - О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
 Гекс - гексаны
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография
 час/ч - часы
 КО¹Bu - трет-бутилат калия
 ЖХМС - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
 LDA - диизопропиламин лития
 MeCN - ацетонитрил
 MeOH - метанол
 мин - минуты
 МТБЭ - метил-трет-бутиловый эфир
 в теч. ночи - в течение ночи
 Pd₂(dba)₃ - трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
 ПЭ - петролейный эфир
 iPrOH - изопропиловый спирт
 рац. - рацемической
 TBAF - фторид тетра-н-бутиламмония
 ТЭА - триэтиламин
 TFA - трифторуксусная кислота
 ТГФ - тетрагидрофуран
 ТМС - триметилсилан
 Тозил, Ts пара-толуолсульфонил
 СВЭЖХ-МС- сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

Условия проведения и испытания нитрозоеновой реакции

В некоторых аспектах нитрозоеновую реакцию используют для введения необходимой функциональной группы аллильного гидроксилamina. (Waldemar Adam and Oliver Krebs, Chem. Rev., 2003,103, 4131-4146; Charles P. Frazier, Jarred R. Engelking, and Javier Read de Alaniz, J. Am. Chem. Soc, 2011, 133 (27), 10430-10433; Leoni I. Palmer, Charles P. Frazier, Javier Read de Alaniz, Synthesis 2014, 46, 269-280). В присутствии окислителя гидроксилamina окисляются с образованием высокорекреакционноспособных нит-

розосоединений, которые взаимодействуют с аллильным субстратом, как показано на схеме 10. Окислителем может быть органический окислитель или комбинация окислителя, металлического катализатора и, необязательно, добавки амина. Нитрозосоединения могут быть образованы *in situ* (как в реакции с образованием соединения формулы VI) из гидроксилamina или получены отдельно и затем добавлены к субстрату, например, соединению формулы XI. В случае 1,2,3,6-тетрагидропиридинового остова с N-карбаматной функциональной группой полагают, что 1,3-аллильное напряжение в функциональной группе N-Вос заставляет заместитель R¹ принимать псевдоаксиальную ориентацию. Полагают, что он блокирует приближение нитрозореагента с этой стороны двойной связи. Следовательно, нитрозореагент реагирует регио- и диастереоселективно с противоположной стороны R¹ с образованием целевого продукта с высокой диастереоселективностью и региоселективностью. Энантиоселективность была измерена и во всех случаях оказалась высокой, более 99% эи, при анализе с помощью хиральной ВЭЖХ.

Схема 10



Параметры реакции, такие как окислитель, катализатор, лиганд, растворитель, стехиометрия реагентов, температура и время проведения реакции, могут влиять на результат реакции и были проверены и оптимизированы. Некоторые результаты обобщены в следующих таблицах (Н/О = не определено).

Проверка окислителя

| Запись | Субстрат | Реагенты и условия | Окислитель | Превращение (как определено по % площади пика ВЭЖХ) | |
|--------|---|--|--|---|-----------|
| | | | | Продукт | Исх. в-ва |
| 1 | PG ₁ =PG ₂ =Вос R ₁ =CONH ₂ R ₂ =Me, R ₃ =H | ВосNHOH (1,5 экв.) CuCl (0,05 экв.) Пиридин (0,013 экв.) ДХМ (10 об.), 17-25 °С, 20-60 ч | O ₂ , 1 атм | 84,5 | 5,9 |
| 2 | | | FeCl ₃ , 1,2 экв. | 15,3 | 43,2 |
| 3 | | | MnO ₂ , 1,2 экв. | 48,0 | 10,28 |
| 4 | | | NaIO ₄ , 2,2 экв. | 43,8 | 21,3 |
| 5 | | | m-CPBA, 2,2 экв. | 10,7 | 30,9 |
| 6 | | | BPO, 1,0 экв. TEMPO, 1,5 экв. | 32,3 | 19,6 |
| 7 | | | HIO ₃ , 1,2 экв. | 6,4 | 3,0 |
| 8 | | | I ₂ , 1,2 экв. | 5,8 | 24,6 |
| 9 | | | H ₂ O ₂ , 3,0 экв. | 78 | 8,9 |
| 10 | | | MnO ₂ , 1,2 экв. H ₂ O ₂ , 1 капля | 71,6 | 5,0 |
| 11 | | | IBX, 1,2 экв. | Н/О | |
| 12 | | | PhI(OAc) ₂ , 1,2 экв. | Н/О | |
| 13 | | | гидроперит, 1,2 экв. | 63,9 | 12,1 |
| 14 | | | NCS, 1,0 экв. | 59,9 | 12,5 |
| 15 | | | DMP, 1,0 экв. | Н/О | |

| | | | | | |
|----|---|--|--|--|-------|
| 16 | | | 3% H ₂ O ₂ , 1,2 экв. | 70 | 3,1 |
| 17 | | | 1,5% H ₂ O ₂ , 1,2 экв. | 64,4 | 4,1 |
| 18 | | | 6% H ₂ O ₂ , 1,2 экв. | 73,6 | 5,5 |
| 19 | | | NMМО, 1,0 экв. | 37,8 | 38,6 |
| 20 | PG ₁ =PG ₂ =Вос R ₁ =CO ₂ Me R ₂ =CH ₂ OPMB, R ₃ =H | ВосNHOH (1,5 экв.) CuCl (0,05 экв.) Пиридин (0,013 экв.) ДХМ (10 об.), 17~25 °С, 20-60 ч | O ₂ , 1 атм. | 36% выделенного продукта | |
| 21 | PG ₁ =PG ₂ =Вос R ₁ =CONH ₂ R ₂ =H, R ₃ =Me | ВосNHOH (1,5 экв.) CuCl (0,05 экв.) Пиридин (0,013 экв.) ДХМ (10 об.), 20~30 °С, 20 - 60 ч | O ₂ , 1 атм. | 46,08 | 10,28 |
| 22 | | | FeCl ₃ (1,2 экв.) | 1,33 | 71,43 |
| 23 | | | MnO ₂ (1,2 экв.) | 40,79 | 16,85 |
| 24 | | | NaIO ₄ (1,2 экв.) | 15,2 | 35,58 |
| 25 | | | m-CPBA (1,2 экв.) | 3,04 | 89,1 |
| 26 | | | HIO ₄ (1,2 экв.) | 0,52 | 46,47 |
| 27 | | | 30% H ₂ O ₂ (1,2 экв.) | 4,69 | 7,9 |
| 28 | | | I ₂ (1,2 экв.) | 1,39 | 52,85 |
| 29 | | | CaO ₂ (1,2 экв.) | 19,66 | 33,73 |
| 30 | | | ВосNHOH (3,0 экв.), CuCl (0,05 экв.), сульфолан (5 об.), H ₂ O (5 об.), Py (0,13 экв.), 0~5 °С, | H ₂ O ₂ (3%, 3 экв.), 16 ч | 54,3 |
| | H ₂ O ₂ (3%, 3 экв.), 96 ч | 38,8 | | 0,24 | |
| 31 | ВосNHOH (2,0 экв.), CuBr·Me ₂ S (0,05 экв.), сульфолан (5 об.), H ₂ O (0,5 об.), Py (0,13 экв.), 25~30 °С | H ₂ O ₂ (3%, 2 экв.), 64 ч | 70,0 | 4,1 | |

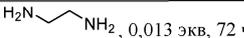
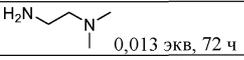
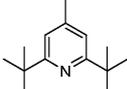
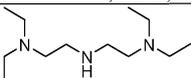
Проверка растворителя

| Запись | Субстрат | Реагенты и условия | Растворитель, время | Превращение (как определено по % площади пика ВЭЖХ) | |
|--------|---|---|--|---|-----------|
| | | | | Продукт | Исх. в-ва |
| 1 | PG ₁ =PG ₂ =Вос R ₁ =CONH ₂ R ₂ =Me, R ₃ =H | ВосNHOH (1,5 экв.) CuCl (0,05 экв.) Пиридин (0,013 экв.), 15 °С, воздух | 5% ТГФ в ДХМ (10 об.), 90 ч | 77,6 | 5,0 |
| 2 | | | 10% ТГФ в ДХМ (10 об.), 90 ч | 77,5 | 4,7 |
| 3 | | | 20% ТГФ в ДХМ (10 об.), 90 ч | 68,8 | 19,4 |
| 4 | | | ДХМ (10 об.), 68 ч | 65,8 | 20,4 |
| 5 | | | ТГФ (10 об.), 20 ч | 81,9 | 7,8 |
| 6 | | | EtOAc (10 об.), 68 ч | 69,5 | 19,0 |
| 7 | | | Ацетон (10 об.), 68 ч | 87,3 | 3,6 |
| 8 | PG ₁ =PG ₂ =Вос R ₁ =CONH ₂ R ₂ =H, R ₃ =Me | ВосNHOH (1,5 экв.) CuCl (0,05 экв.) Пиридин (0,013 экв.), 20-30 °С, воздух, 60 ч | ДХМ (10 об.) | 35,2 | 20,6 |
| 9 | | | ДХМ/Н ₂ O 1:1 (10 об.) | 38,0 | 18,7 |
| 10 | | | MeOH (10 об.) | 50,0 | 21,8 |
| 11 | | | MeOH/Н ₂ O 1:1 (10 об.) | 45,7 | 28,3 |
| 12 | | | EtOH (10 об.) | 47,5 | 15,9 |
| 13 | | | <i>i</i> -PrOH (10 об.) | 43,3 | 10,0 |
| 14 | | | 2-метил-2-бутанол (10 об.) | 48,0 | 16,6 |
| 15 | | | Этиленгликоль (10 об.) | 14,1 | 76,4 |
| 16 | | | Полиэтиленгликоль 2000/Н ₂ O (5 г/5 об.) | 9,3 | 96,9 |
| 17 | | | сульфолан/Н ₂ O 1:1 (10 об.) | 57,0 | 14,7 |
| 18 | | | сульфолан/Н ₂ O 9:1 (10 об.) | 55,58 | 17,5 |
| 19 | | | сульфолан/Н ₂ O 3:7 (10 об.) | 23,3% | 66,7 |
| 20 | | | сульфолан/Н ₂ O 1:1 (5 об.) | 62,3 | 5,9 |
| 21 | | | ВосNHOH (1,5 экв.) CuCl (0,05 экв.) Пиридин (0,013 экв.), 15-30 °С, O ₂ (1 атм.), 48 ч | DMF/Н ₂ O 5 об./5 об. | 58,11 |
| 22 | NMP/Н ₂ O 5 об./5 об. | 44,18 | | 0,43 | |

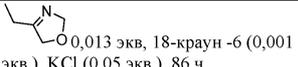
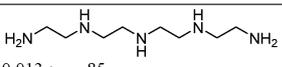
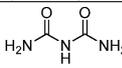
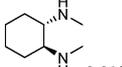
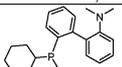
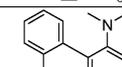
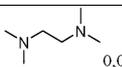
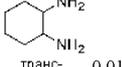
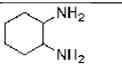
Проверка катализатора

| Запись | Субстрат | Реагенты и условия | Катализатор | Превращение (как определено по % площади пика ВЭЖХ) | |
|--------|---|---|---|---|-----------|
| | | | | Продукт | Исх. в-ва |
| 1 | PG ₁ =PG ₂ =Вос R ₁ =CONH ₂ R ₂ =H, R ₃ =Me | ВосNHON (1,5 экв.) CuCl (0,05 экв.) Пиридин (0,013 экв.) ДХМ (10 об.), 20-30 °С, O ₂ (1 атм), 65 ч | CuCl, 0,05 экв. | 35,2 | 20,6 |
| 2 | | | CuBr, 0,05 экв. | 30,7 | 25,2 |
| 3 | | | CuI, 0,05 экв. | 21,5 | 43,1 |
| 4 | | | Cu(OAc) ₂ , 0,05 экв. | 33,0 | 28,5 |
| 5 | | | сульфолан/H ₂ O 5 об./5 об., 24 ч | 58,49 | 1,30 |
| 6 | | | сульфолан/H ₂ O 5 об./5 об., 96 ч | 38,83 | 0,24 |
| 7 | | | HOAc/H ₂ O 5 об./5 об., 96 ч | 7,95 | 71,02 |
| 8 | | ВосNHON (1,5 экв.), пиридин (0,013 экв.), сульфолан (5 об.), H ₂ O (5 об.), O ₂ , 20-30 °С, | CuCl, 0,05 экв., 24 ч | 58,49 | 1,30 |
| 9 | | | CuCl, 0,05 экв., 96 ч | 38,83 | 0,24 |
| 10 | | | CuBr, 0,05 экв. 72 ч | 63,42 | 7,31 |
| 11 | | | CuI, 0,05 экв. | 67,49 | 7,35 |
| 12 | | | CuSCN (0,05 экв.), 72 ч | 32,98 | 47,05 |
| 13 | | | Cu(OAc) ₂ (0,05 экв.), 72 ч | 59,69 | 15,94 |
| 14 | | | CuBr-SMe ₂ (0,05 экв.), 72 ч | 68,71 | 3,36 |
| 15 | | | CuCN (0,05 экв.), 84 ч | 5,60 | 5,32 |
| 16 | | | Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (0,05 экв.), 84 ч | 61,56 | 14,07 |
| 17 | | | Cu(OTf)-толуол (0,05 экв.), 84 ч | 66,24 | 9,31 |
| 18 | | | CuCl (0,05 экв.) 2-этилоксазолин (0,05 экв.), 84 ч | 59,03 | 15,20 |
| 19 | | | CuCl (0,05 экв.) TBAI (0,05 экв.), 89 ч | 49,9 | 26,26 |

Проверка добавок

| Запись | Субстрат | Реагенты и условия | Лиганд | Превращение (как определено по | |
|--------|---|---|--|--------------------------------------|--------------|
| | | | | % площади пика ВЭЖХ) | |
| | | | | Продукт | Исх. в-ва |
| 1 | PG ₁ =PG ₂ = Вос R ₁ =CONH ² R ₂ =H, R ₃ =Me | ВосNHO H (1,5 экв.) CuCl (0,05 экв.) ДХМ (10 об.), 20-30 °С, O ₂ (1 атм), 65 ч | Пиридин (0,013 экв.) | 35,2 | 20,6 |
| 2 | | | Этан-1,2-диамин (0,013 экв.) | 31,8 | 29,0 |
| 3 | | | (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-циклогексан-1,2- диамин (0,013 экв.) | 36,3 | 30,1 |
| 4 | | | <i>N</i> 1, <i>N</i> 1'-диметилэтан-1,2- диамин (0,013 экв.) | 35,0 | 21,5 |
| 5 | | | 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин (0,013 экв.) | 31,5 | 34,0 |
| 6 | | | 1,10-о-фенантролин (0,013 экв.) | Н/О | |
| 7 | | | Без лиганда | 24,8 | 47,4 |
| 8 | | ВосNHO H (1,5 экв.), CuCl (0,05 экв.), сульфола н (5 об.), H ₂ O (5 об.), O ₂ (1 атм), 20- 30 °С |  H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂ , 0,013 экв, 72 ч | 37,73 | 27,4 9 |
| 9 | | |  H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂ , 0,013 экв, 72 ч | 5,60 | 5,32 |
| 10 | | | 1,10-о-фенантролин (0,013 экв.), 72 ч | 64,45 | 5,14 |
| 11 | | |  0,013 экв. 96 ч | 69,09 | 0,94 |
| 12 | | |  транс- 0,013 экв. 96 ч | 69,11 | 0,93 |
| 13 | | | Пиридин (0,013 экв.), 24 ч | 58,49 | 1,30 |
| 14 | | | Пиридин (0,013 экв.), 96 ч | 38,83 | 0,24 |
| 15 | | | Пиридин (0,065 экв.), 84 ч | 74,1 | 7,1 |
| 16 | | | Пиридин (0,13 экв.), 24 ч | 73,80 | 5,57 |
| 17 | | |  транс- 0,013 экв, 65 ч | 66,63 | 5,09 |
| 18 | | |  транс- 0,13 экв, 48 ч | 9,48 | 86,4 7 |
| 19 | | |  0,013 экв. 72 ч | 62,64 | 10,4 5 |

| | | | | | |
|----|--|---|---|-----------------|-------|
| 20 | | | 0,013 экв., 72 ч | 64,43 | 9,24 |
| 21 | | | 0,013 экв., 72 ч | 66,21 | 7,52 |
| 22 | |  | 0,013 экв., 72 ч | 65,09 | 6,79 |
| 23 | | | 0,013 экв., 130 ч | 71,2 | 10,0 |
| 24 | | | 0,013 экв., 130 ч | 66,3 | 12,0 |
| 25 | | | 0,013 экв., 130 ч | 15,0 | 61,8 |
| 26 | | | DMAP, 0,03 экв., 60 ч | 70,88 | 5,91 |
| | | | 0,013 экв., 60 ч | 71,56 | 4,93 |
| 27 | | | 0,013 экв., 89 ч | 57,34 | 11,85 |
| 28 | | | 0,013 экв., 89 ч | 61,04 | 14,65 |
| 29 | | | 18-краун-6 (0,001 экв.), KCl (0,05 экв.), 36 ч | 73,67 | 5,53 |
| 30 | | | L-аскорбат натрия (0,1 экв.), 36 ч | Следовое кол-во | 98,72 |
| 31 | | | 18-краун-6 (0,001 экв.), KCl (0,05 экв.), R _u (0,013 экв.), 86 ч | 75,8 | 4,8 |
| 32 | | | 0,013 экв, 18-краун-6 (0,001 экв.), KCl (0,05 экв.), 86 ч | 74,0 | 10,6 |

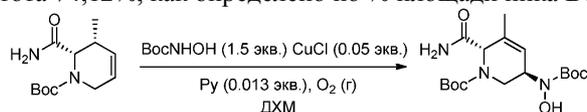
| | | | | |
|----|---|---|-------|-------|
| 33 | |  | 60,6 | 22,5 |
| 34 | ВосNHОН (1,5 экв.), CuCl (0,05 экв.), сульфола н (5 об.), H ₂ O (5 об.), воздух, 20-30 °С | Рy (0,013 экв.), 85 ч | 46,74 | 24,55 |
| 35 | |  | 54,08 | 16,81 |
| 36 | |  | 51,32 | 18,78 |
| 37 | |  | 53,35 | 17,1 |
| 38 | |  | 51,11 | 18,21 |
| 39 | |  | 55,61 | 14,39 |
| 40 | ВосNHОН (1,5 экв.), CuBr- Me ₂ S (0,05 экв.), сульфола н (5 об.), H ₂ O (5 об.), O ₂ , 20-30 °С | Пиридин (0,013 экв.), 72 ч | 68,71 | 3,36 |
| 41 | | DMAP (0,013 экв.), 86 ч | 66,99 | 10,88 |
| 42 | |  | 3,01 | 96,57 |
| 43 | |  | 71,53 | 6,53 |
| 44 | ВосNHОН (3 экв.), CuCl (0,05 экв.), сульфола н (5 об.), H ₂ O (5 об.), H ₂ O ₂ (3%, 3 экв.), 20-30 °С |  | 74,3 | 8,7 |
| | | | | |

После проверки наилучшими условиями для субстрата с PG₁=PG₂=Вос, R₁=CONH₂, R₂=Me, R₃=H оказались: ВосNHОН (1,5 экв.), CuCl (0,05 экв.), Рy (0,013 экв.), ДХМ (10 об.), O₂ (1 атм.), 15-25°С. Для субстрата с PG₁=PG₂=Вос, R₁=CONH₂, R₂=H, R₃=Me, наилучшими условиями оказались: ВосNHОН (1,5 экв.), CuCl (0,05 экв.), Рy (0,013 экв.), сульфолан (5 об.), H₂O (5 об.), O₂ (1 атм.), 15-25°С или ВосNHОН (2 экв.), CuBr-Ме₂S (0,05 экв.), Рy (0,13 экв.), сульфолан (5 об.), H₂O (0,5 об.), H₂O₂ (3% в воде, 2-3 экв.), 15-25°С.

Следующие экспериментальные процедуры приведены в иллюстративных целях.



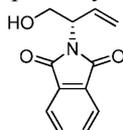
К смеси исходного вещества (1 экв.), ВосNHОН (2 экв.), CuBr₂-SMe₂ (0,05 экв.) добавляли сульфолан (5 об.) и H₂O (0,5 об.), пиридин (0,13 экв.). Смесь перемешивали 30-40 мин при 15-25°С. По каплям добавляли 3% H₂O₂ (2 экв.) в течение 24-30 ч. После того, как реакцию считали завершённой, добавляли раствор ЭДТА-2Na (0,31-0,32 мас. экв.) в воде (3-3,2-кратную массу) и МТБЭ (7,7-кратную массу). Полученную смесь перемешивали в течение 20-30 мин и давали отстояться в течение 20-30 мин. Две фазы разделяли. Водную фазу трижды экстрагировали МТБЭ (4х-кратной массой). Объединенный органический раствор сушили над Na₂SO₄ и фильтровали, концентрировали и анализировали с помощью метода анализа. Выход 47,5%, чистота 74,12%, как определено по % площади пика ВЭЖХ.



К неочищенному раствору субстрата с предыдущей стадии в ДХМ добавляли CuCl (0,05 экв.), Вос-

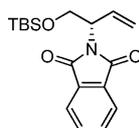
ННОН (1,5 экв.) и Ру (0,013 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере O_2 при $20 \pm 5^\circ C$ до тех пор, пока количество исходного вещества не составляло $\leq 5\%$, как определено по % площади пика ВЭЖХ. Загружали раствор ЭДТА-2Na (5,0 об.) и перемешивали полученную смесь в течение по меньшей мере 4 ч при $25 \pm 5^\circ C$. Две фазы разделяли. Водную фазу дважды экстрагировали ДХМ (3,0 об.). Органические фазы объединяли и однократно промывали водой (5,0 об.), концентрировали в вакууме при $< 40^\circ C$ до около 3,0 исходных объемов. В реактор загружали *i*-PrOAc (5,0 об.) и концентрировали смесь в вакууме при $< 40^\circ C$ до около 4,0 исходных объемов. Этот процесс повторяли еще один раз. В реактор добавляли *n*-гептан (5,0 об.) при $40 \pm 5^\circ C$. Полученную смесь постепенно охлаждали до $20 \pm 5^\circ C$. Твердое вещество получали путем центрифугирования и промывали *i*-PrOAc/*n*-гептаном (1:1,2 об.), и сушили в вакууме при $35 \pm 5^\circ C$ в течение по меньшей мере 12 ч. Выход за 2 стадии: 71,68%, чистота 99,7%, как определено по % площади пика ВЭЖХ.

Промежуточное соединение 1: (S)-2-(1-гидроксибут-3-ен-2-ил)изоиндолин-1,3-дион



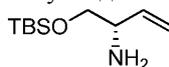
Реакционную колбу объемом 2 л, содержащую якорь магнитной мешалки и карбонат натрия (1,981 г, 18,69 ммоль), помещали в высокий вакуум и сушили с помощью струйной воздушной сушилки в течение десяти минут. После охлаждения колбу заполняли азотом. В нее добавляли димер хлорида аллилпалладия (0,553 г, 1,53 ммоль), (1R,2R)-(+)-1,2-диаминоциклогексан-N,N'-бис(2-дифенилфосфино-1-нафтоил) (CAS 174810-09-4) (3,36 г, 4,25 ммоль) и фталимид (50 г, 339,83 ммоль). Затем колбу продували азотом в течение 10 мин. Затем добавляли 1,4 л метиленхлорида, прошедшего предварительную дегазацию азотом в течение десяти минут. Эту суспензию помещали в атмосферу азота; ее поочередно перемешивали и обрабатывали ультразвуком в течение десяти минут для облегчения сольватации. В этот момент она представляла собой желтый или светло-оранжевый раствор, содержащий белое твердое вещество. К этой смеси добавляли 2-винилоксиран (24,06 г, 343,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре окружающей среды в течение приблизительно 48 ч. Анализ с помощью ЖХМС и ТСХ (1:1 гексаны:этилацетат) в ходе этого процесса указал на развитие реакции, а окончательные анализы с использованием этих способов указали на полное превращение исходного вещества в один основной продукт. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Желтую вязкую жидкость впрыскивали в колонку с силикагелем объемом 330 г: для разбавления неочищенного вещества использовали минимальный объем метиленхлорида. Хроматографию на силикагеле (15-75% этилацетата в гексанах, 40 мин, колонка 330 г) использовали для выделения целевого продукта в виде вязкой желтой жидкости, которая стала бледно-желтовато-белым твердым веществом (69,6 г, 94%) в течение нескольких часов при пониженном давлении. Оптическое вращение: (2,02 г/100 мл, метиленхлорид) литературное значение = -72,2, полученное значение = -71.

Промежуточное соединение 2: (S)-2-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)бут-3-ен-2-ил)изоиндолин-1,3-дион



К перемешиваемому раствору (S)-2-(1-гидроксибут-3-ен-2-ил)изоиндолин-1,3-диона (Промежуточное соединение 1, 69,4 г, 319,49 ммоль) и имидазола (26,1 г, 383,39 ммоль) в метиленхлориде (160 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (55,4 г, 367,41 ммоль) в виде твердого вещества. Это добавление проводили в течение приблизительно десяти минут. В ходе этого добавления наблюдалось нагревание смеси. После двухчасового перемешивания раствор выливали в насыщенный раствор водного бикарбоната натрия (приблизительно 150 мл); эту двухфазную смесь встряхивали и отделяли органический слой. Водный слой трижды подвергали экстракции, каждый раз используя по 200 мл метиленхлорида. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Целевой продукт получали в виде бледно-желтого твердого вещества после сушки в течение ночи в высоком вакууме (107 г, 101%).

Промежуточное соединение 3: (S)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)бут-3-ен-2-амин

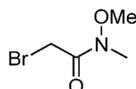


К перемешиваемому раствору (S)-2-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)бут-3-ен-2-ил)изоиндолин-1,3-диона (Промежуточное соединение 2, 108,28 г, 326,65 ммоль) в метаноле (1 л) при температуре окружающей среды в атмосфере азота добавляли гидразин (35,9 мл, 1143,29 ммоль). Желтый раствор нагревали до $65^\circ C$. Через 30 мин после достижения температуры проведения реакции в реакционной смеси наблюдался белый осадок; это твердое вещество быстро стало основной массой смеси, и в это время к

реакционной смеси добавляли воду (около 150 мл). Перемешивание реакционной смеси продолжали без перерыва, и в течение нескольких минут твердое вещество растворилось. После полного превращения, как определено с помощью анализа ЖХМС (как исходное вещество, так и продукт дают интенсивные УФ-сигналы и легко идентифицируются посредством ЖХМС), нагрев прекращали и добавляли больше воды (общее количество воды 600 мл). Смеси давали достигнуть температуры окружающей среды.

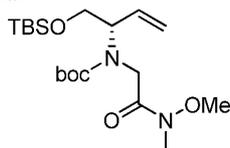
Метанол удаляли в вакууме при 35°C (умеренно низкое давление); вакуум убирали и нагревали водный раствор до приблизительно 50°C, а затем экстрагировали 4×200 мл метиленхлорида. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным бикарбонатом натрия (водн.), промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме при температуре не выше 30°C. Целевой продукт получали в виде желтой жидкости (58,5 г, 94%).

Промежуточное соединение 4: 2-бром-N-метокси-N-метилацетамид



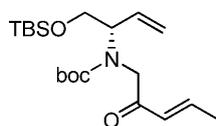
Готовили перемешиваемый раствор карбоната калия (343 г, 2,48 моль) в воде (около 800 мл) и охлаждали на ледяной бане в течение 15 мин в атмосфере азота. К нему добавляли гидрохлорид O,N-диметилгидроксиламина (110 г, 1,13 моль) и диэтиловый эфир (около 800 мл). Затем к этой смеси добавляли бромиддиметиламмоний (273 г, 1,35 моль) с помощью капельной воронки в течение 20 мин. Ледяную баню убирали и смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 2 ч. Слои разделяли и водный слой экстрагировали простым эфиром (около 350 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Целевой продукт получали в виде желтой жидкости (143 г, 70%).

Промежуточное соединение 5: (S)-трет-бутил-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)бут-3-ен-2-ил(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)карбамат



Готовили суспензию (S)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)бут-3-ен-2-ина (Промежуточное соединение 3, 60,4 г, 300 ммоль) и карбоната цезия (103 г, 315 ммоль) в ацетонитриле (около 700 мл) и воде (около 120 мл) и ее перемешивали на ледяной бане в атмосфере азота в течение 5 мин. Смесь была двухфазной и оставалась таковой во время реакции. Затем к этой смеси добавляли 2-бром-N-метокси-N-метилацетамид (Промежуточное соединение 4, 57,0 г, 285 ммоль) с помощью капельной воронки в течение 10 мин. Смесь перемешивали в течение двух дней, поддерживая температуру около 0°C. Смесь выдерживали в морозильной камере в течение ночи. Добавляли еще 0,05 экв электрофила. К смеси добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (165 мл, 2 М раствор в ТГФ). Органический слой отделяли от водного (ТСХ показала, что в водном слое не осталось продукта) и концентрировали органический слой в вакууме. После проведения хроматографии на силикагеле (5-55% этилацетат в гексанах), разделенной на 3 партии, получали целевой продукт в виде бледно-желтого масла (80 г, 66%).

Промежуточное соединение 6: (S)-трет-бутил-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)бут-3-ен-2-ил(2-оксопент-3-енил)карбамат

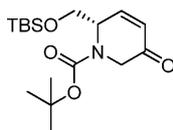


К раствору (S)-трет-бутил-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)бут-3-ен-2-ил(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (Промежуточное соединение 5, 32,5 г, 80,73 ммоль) в ТГФ (400 мл) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли проп-1-енилмагнийбромид (323 мл, 161,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем останавливали реакцию добавлением 400 мл 10% лимонной кислоты, дополнительно разбавляли 100 мл воды и экстрагировали простым эфиром. Органические вещества концентрировали и растворяли полученное масло в простом эфире, и промывали водой и рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (5-20% этилацетат/гексаны) получали целевой продукт в виде бесцветного масла (27 г, 87%).

МС: 384 ES+ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

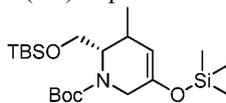
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 0,05 (2, 6H); 0,88 (s, 9H); 1,39-1,47 (m, 9H); 1,90 (m, 3H); 3,80 (m, 2H); 4,05-4,18 (m, 2H); 4,43-4,76 (m, 1H); 5,22 (m, 2H); 5,86 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 6,91 (m, 1H).

Промежуточное соединение 7: (S)-трет-бутил-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5-оксо-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



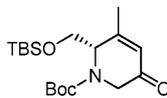
(S)-трет-бутил-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)бут-3-ен-2-ил(2-оксопент-3-енил)карбамат (Промежуточное соединение 6, 27,0 г, 70,39 ммоль) растворяли в толуоле (650 мл). Раствор продували азотом в течение 15 мин перед добавлением катализатора Ховейды-Граббса 2-го поколения (0,885 г, 1,41 ммоль). Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 65°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. После проведения хроматографии на силикагеле (10-35% этилацетат/гексаны) получали целевой продукт в виде твердого вещества (17,0 г, 70%). Оптическое вращение: 0,1 г/дл, метил-ленхлорид = -175

Промежуточное соединение 8: (6S)-трет-бутил-6-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5-метил-3-(триметилсилилокси)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



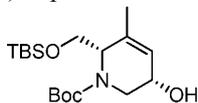
К суспензии иодида меди(I) (22,31 г, 117,12 ммоль) в диэтиловом эфире (250 мл) при 0°C через канюлю добавляли метиллитий (1,6 М в простом эфире) (146 мл, 234,25 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 45 мин при 0°C. К суспензии по каплям добавляли раствор (S)-трет-бутил-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-оксо-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 7, 20 г, 58,56 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) при 0°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при 0°C. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли хлортриметилсилан (1 М в ТГФ) (117 мл, 117,12 ммоль), а затем триэтиламин (16,28 мл, 117,12 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и трижды промывали ледяным насыщенным раствором бикарбоната натрия (добавляемым с большой осторожностью), а затем рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла.

Промежуточное соединение 9: (S)-трет-бутил-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-метил-5-оксо-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



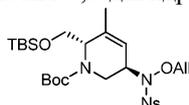
К раствору (6S)-трет-бутил-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метил-3-((триметилсилил)окси)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 8, 24,1 г, 56,08 ммоль) в ацетонитриле (280 мл) при комнатной температуре добавляли ацетат палладия(II) (12,59 г, 56,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение около 40 ч, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали на силикагеле. После проведения хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетат/гексаны) получали (S)-трет-бутил-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метил-5-оксо-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (12,95 г, 65%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 10: (2S,5S)-трет-бутил-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5-гидрокси-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



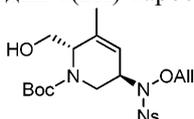
К суспензии хлорида церия(III) (8,98 г, 36,42 ммоль) и (S)-трет-бутил-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метил-5-оксо-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 9, 12,95 г, 36,42 ммоль) в метаноле (200 мл) при 0°C по частям добавляли борогидрид натрия (1,387 г, 36,42 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь разбавляли насыщенным хлоридом аммония (100 мл) и водой (100 мл), затем дважды экстрагировали простым эфиром. Органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетат/гексаны) получали (2S,5S)-трет-бутил-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-гидрокси-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (9,79 г, 75%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 11: (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



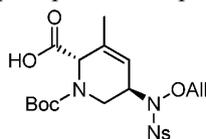
К раствору (2S,5S)-трет-бутил-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-гидрокси-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 10, 9,79 г, 27,38 ммоль) в толуоле (100 мл) при комнатной температуре добавляли трифенилфосфин (8,58 г, 32,86 ммоль), N-(аллилокси)-2-нитробензолсульфонамид (7,07 г, 27,38 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (6,47 мл, 32,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали и концентрировали. Полученное масло дважды очищали путем промывки гексанами и фильтровали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетат/гексаны) получали (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (10,75 г, 66%) в виде светло-желтой пены.

Промежуточное соединение 12: (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(гидроксиметил)-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



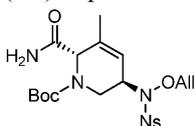
К раствору (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 11, 10,75 г, 17,98 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C добавляли фторид тетрабутиламмония (1 M в ТГФ) (23,38 мл, 23,38 ммоль). Реакционная смесь превращалась из желтой в зеленовато-коричневую. Реакционную смесь перемешивали в течение приблизительно 2 ч, затем концентрировали на силикагеле. После проведения хроматографии на силикагеле (0-70% этилацетат/гексаны) получали (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(гидроксиметил)-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (7,72 г, 89%) в виде коричневато-бежевой пены.

Промежуточное соединение 13: (2S,5R)-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоновая кислота



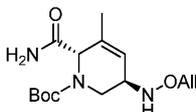
К раствору иодной кислоты (1,588 г, 8,27 ммоль) во влажном ацетонитриле (20 мл) (0,75 об.% воды) при комнатной температуре добавляли оксид хрома(VI) (0,019 г, 0,19 ммоль). Смесь перемешивали до полного растворения. К раствору (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(гидроксиметил)-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 12, 2 г, 4,14 ммоль) во влажном ацетонитриле (20 мл) (0,75 об.% при 0°C по каплям добавляли полученный ранее раствор иодной кислоты/оксида хрома (20 мл, 2 экв.) и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали 10% лимонной кислотой (50 мл) и дважды рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневато-бежевой пены (1,9 г, 92%).

Промежуточное соединение 14: (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-карбамоил-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



К раствору (2S,5R)-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 13, 1,9 г, 3,82 ммоль) в ДМФА (9,5 мл) при 0°C по каплям добавляли НАТУ (2,178 г, 5,73 ммоль), хлорид аммония (0,613 г, 11,46 ммоль) и DIEA (2,67 мл, 15,28 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным бикарбонатом натрия и смесью рассола и воды в соотношении 1:1. После проведения хроматографии на силикагеле (0-70% этилацетат/гексаны) получали (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(гидроксиметил)-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,270 г, 67%) в виде светло-оранжевой пены.

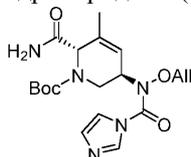
Промежуточное соединение 15: (2S,5R)-трет-бутил-5-((аллилокси)амино)-2-карбамоил-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



К раствору (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-карбамоил-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 14, 3,63 г, 7,31 ммоль) в

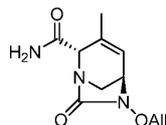
ацетонитриле (100 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (5,05 г, 36,55 ммоль) и тиофенол (3,75 мл, 36,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали путем промывки ДХМ и фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали на диоксиде кремния и очищали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-90% этилацетат/гексаны) получали (2S,5R)-трет-бутил-5-((аллилокси)амино)-2-карбамоил-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,49 г, 65%) в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 16: (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-1H-имидазол-1-карбоксамидо)-2-карбамоил-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



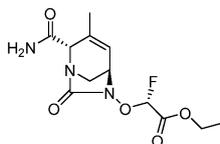
К раствору (2S,5R)-трет-бутил-5-((аллилокси)амино)-2-карбамоил-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 15, 1,49 г, 4,79 ммоль) в ТГФ (30 мл) при комнатной температуре добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,5 мл, 14,36 ммоль) и N,N-карбонилдимидазол (2,328 г, 14,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение около 2 ч при комнатной температуре. Добавляли еще один эквивалент CDI и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли еще один эквивалент CDI и перемешивали реакционную смесь в течение еще одного часа. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и четырежды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1, затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением грязно-белой пены, 1,86 г.

Промежуточное соединение 17: (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид

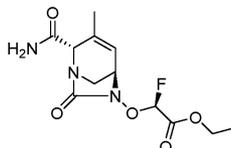


К раствору (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-1H-имидазол-1-карбоксамидо)-2-карбамоил-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 16, 1,86 г, 4,59 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (3,53 мл, 45,88 ммоль). Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Масло повторно растворяли в ДХМ и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой однократно экстрагировали около 10% MeOH/ДХМ. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-30% ацетон/дихлорметан) получали (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (0,83 г, 76%) в виде светло-желтого масла.

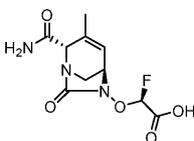
Пример 1. (R)-Этил-2-((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторацетат



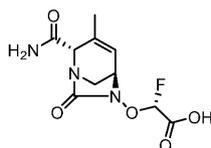
Пример 2. (S)-Этил-2-((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторацетат



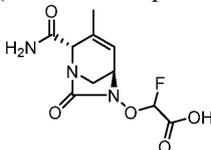
Пример 3. (2S)-{[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(фтор)этановой кислоты литиевая соль



Пример 4. (2R)-{[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси}(фтор)этановой кислоты литиевая соль



Пример 5. $\{[(2S,5R)\text{-}2\text{-Карбамоил-}3\text{-метил-}7\text{-оксо-}1,6\text{-диазабикакло[}3.2.1\text{]окт-}3\text{-ен-}6\text{-ил}]\text{окси}\}$ (фтор)уксусной кислоты литиевая соль (смесь диастереомеров)



Примеры 1-2.

К раствору (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабикакло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 17, 100 мг, 0,42 ммоль) в метаноле (3 мл) при комнатной температуре добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (132 мг, 0,84 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (48,7 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением оранжевой пленки. Оранжевую пленку растворяли в ДМФА (3 мл) и добавляли карбонат калия (175 мг, 1,26 ммоль) и этилбромфторацетат (0,299 мл, 2,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего разбавляли этилацетатом и фильтровали через 0,45 мкм фильтр для удаления твердого карбоната калия. Фильтрат дважды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-70% этилацетат/гексаны) получали этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабикакло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат (97 мг, 76%) в виде смеси диастереомеров примера 1 и примера 2, в виде оранжевой пены. МС: 198 ES⁺ (C₈H₁₁N₃O₃)

Примеры 3-5.

К раствору этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабикакло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетата (Примеры 1-2, 97 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воде (1 мл) при -5°C добавляли гидроксид лития (9,25 мг, 0,39 ммоль) в виде водного раствора (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин, давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. pH реакционной смеси доводили до значения pH=7 с помощью 0,5 М HCl. ТГФ выпаривали, после чего оставшуюся водную фазу замораживали и лиофилизировали.

Очистка примеров 1-5.

Смесь, полученную в результате реакции, описанной в примерах 3-5, очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Synergi Polar RP 21,2 мм × 100 мм, 4 мкм, сопряженной с YMC C30 20 мм × 150 мм, 5 мкм; 0-50% ацетонитрила в воде, 10 мин; 20 мл/мин) с получением:

Примера 1: этил-{{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабикакло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил}окси}}(фтор)ацетат (первый элюируемый сложный эфир): 4,4 мг, 4,5% МС: 302 ES⁺ (C₁₂H₁₆FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,21 (t, 3H); 1,62 (s, 3H); 3,05 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,20 (m, 3H); 6,01 (m, 1H); 6,13-6,31 (d, 1H); 7,36 (bs, 1H); 7,81 (bs, 1H).

Примера 2: (S)-этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабикакло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторацетат (второй элюируемый сложный эфир): 4,2 мг, 4,3% МС: 302 ES⁺ (C₁₂H₁₆FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,26 (t, 3H); 1,63 (s, 3H); 3,08 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,27 (q, 2H); 6,03 (m, 1H); 6,24-6,50 (d, 1H); 7,37 (bs, 1H); 7,83 (bs, 1H).

Примера 3: (2S)-{{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабикакло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил}окси}}(фтор)этановая кислота (первая элюируемая кислота): 7,7 мг, 8,8%. МС: 274 ES⁺ (C₁₀H₁₂FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,61 (s, 3H); 3,05 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,96 (m, 1H); 4,13 (m, 1H); 5,12-5,33 (d, 1H); 6,03 (m, 1H); 7,31 (bs, 1H); 7,80 (bs, 1H).

Примера 4: (2R)-{{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабикакло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил}окси}}(фтор)этановая кислота (вторая элюируемая кислота): 9,9 мг, 11% МС: 274 ES⁺ (C₁₀H₁₂FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,61 (s, 3H); 3,05 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,13 (m, 1H); 5,15-5,37 (d, 1H); 6,01 (m, 1H); 7,31 (bs, 1H); 7,78 (bs, 1H).

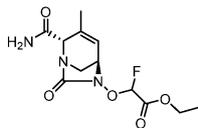
Примера 5: {{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабикакло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил}окси}}(фтор)уксусная кислота (смесь диастереомеров): 20,4 мг, 23% МС: 274 ES⁺ (C₁₀H₁₂FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,62 (s, 6H); 3,06 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 4,01 (m, 2H); 4,14 (m, 2H); 5,14-5,35 (d, 1H); 5,18-5,40 (d, 1H); 6,03 (m, 2H); 7,32 (bs, 2H); 7,80 (bs, 2H).

Абсолютную стереохимию для всех соединений определяли путем определения характеристик структуры сокристалла примера 4 в комплексе с AmpC. Второму диастереомеру, примеру 3, присваивали противоположную абсолютную стереохимию при фторацетатном атоме углерода. Стереохимию каждому из сложных эфиров присваивали путем гидролиза каждого из сложных эфиров до соответствующей ки-

слоты и сравнения времен удерживания в СВЭЖХ с временами удерживания примеров 3 и 4.

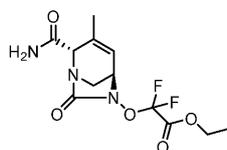
Пример 6. Этил-{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил}окси}(фтор)ацетат (смесь диастереомеров)



Согласно методике для примеров 1 и 2, (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 17, 0,506 г, 2,13 ммоль) превращали в 70 мг Примера 6 после проведения ВЭЖХ (Synergi Polar RP 21,2 мм × 100 мм, 4 мкм, сопряженная с УМС С30 20 мм × 150 мм, 5 мкм; 20-60% ацетонитрила в воде, 10 мин; 20 мл/мин) и лиофилизации. МС: 302 ES+ (C₁₂H₁₆FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,22 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 1,63 (s, 6H); 3,07 (m, 2H); 3,76 (m, 2H); 3,94 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,20 (m, 2H); 4,26 (m, 4H); 6,03 (m, 2H); 6,06-6,24 (d, 1H); 6,14-6,32 (d, 1H); 7,37 (bs, 1H); 7,83 (bs, 1H).

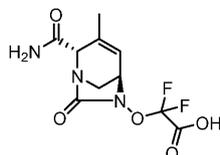
Пример 7. Этил-{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил}окси}(дифтор)ацетат



(2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 17, 204,2 мг, 0,86 ммоль) превращали в соответствии с методикой для примеров 1 и 2, используя этилбромдифторацетат (0,441 мл, 3,44 ммоль), с получением 130 мг (47%) указанного в заголовке соединения в виде оранжевой пены. В результате обращенно-фазовой хроматографии на 40 мг (Synergi Polar RP 21,2 мм × 100 мм, 4 мкм, сопряженная с УМС С30 20 мм × 150 мм, 5 мкм; 20-40% ацетонитрила в воде, 10 мин; 20 мл/мин) получали указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (21 мг). МС: 320 ES+ (C₁₂H₁₅F₂N₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,30 (t, 3H); 1,65 (s, 3H); 3,19 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 4,26 (m, 1H); 4,39 (q, 2H); 6,05 (m, 1H); 7,42 (bs, 1H); 7,87 (bs, 1H).

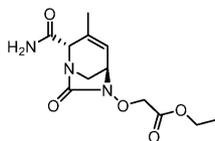
Пример 8. {{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил}окси}(дифтор)уксусной кислоты литиевая соль



Этил 2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2,2-дифторацетат (пример 7, 113,7 мг, 0,36 ммоль) превращали в соответствии с методикой для примеров 3-5. После проведения ВЭЖХ (Synergi Polar RP 21,2 мм × 100 мм, 4 мкм, сопряженная с УМС С30 20 мм × 150 мм, 5 мкм; 100% воды, 10 мин; 20 мл/мин) и лиофилизации получали белое твердое вещество, 36,7 мг. МС: 292 ES+ (C₁₀H₁₁F₂N₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,63 (s, 3H); 3,13 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 6,04 (m, 1H); 7,34 (bs, 1H); 7,83 (bs, 1H).

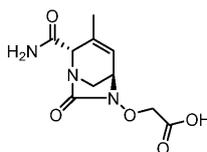
Пример 9. Этил-{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил}окси}ацетат



(2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (промежуточное вещество 17, 0,198 г, 0,83 ммоль) превращали в соответствии с методикой для примеров 1-2, используя этилбромацетат (0,592 мл), с получением 147 мг (62%) в виде оранжевого твердого вещества. В результате обращенно-фазовой хроматографии на 41,5 мг (Synergi Polar RP 21,2 мм × 100 мм, 4 мкм, сопряженная с УМС С30 20 мм × 150 мм, 5 мкм; 10%-50% ацетонитрила в воде, 10 мин; 20 мл/мин) получали указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (32 мг). МС: 284 ES+ (C₁₂H₁₇N₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,22 (t, 3H); 1,61 (s, 3H); 3,00 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,13 (m, 1H); 4,16 (q, 2H); 4,37-4,65 (m, 2H); 6,05 (m, 1H); 7,33 (bs, 1H); 7,77 (bs, 1H).

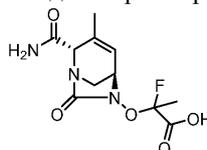
Пример 10. $\{[(2S,5R)\text{-}2\text{-Карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло}[3.2.1]\text{окт-3-ен-6-ил}]\text{окси}\}$ уксусной кислоты литиевая соль



Этил 2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)ацетат (пример 9, 105,5 мг, 0,37 ммоль) подвергали гидролизу в соответствии с методикой для примеров 3-5, с получением 34 мг (37%) указанного в заголовке соединения после проведения ВЭЖХ (Synergi Polar RP 21,2 мм \times 100 мм, 4 мкм; 0-20% ацетонитрила в воде, 10 мин; 20 мл/мин) и лиофилизации. МС: 256 ES+ ($C_{10}H_{13}N_3O_5$)

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,60 (s, 3H); 2,96 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 3,87 (m, 2H); 4,05 (m, 1H); 4,27 (m, 1H); 6,08 (m, 1H); 7,27 (bs, 1H); 7,74 (bs, 1H).

Пример 11. 2- $\{[(2S,5R)\text{-}2\text{-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло}[3.2.1]\text{окт-3-ен-6-ил}]\text{окси}\}$ -2-фторпропановой кислоты литиевая соль (смесь диастереомеров)



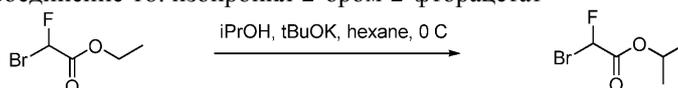
(2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (промежуточное соединение 17, 0,101 г, 0,43 ммоль) превращали в соответствии с методикой для примеров 1-2, используя метил-2-бром-2-фторпропанат (0,315 г, 1,70 ммоль), с получением метил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторпропаноата (0,105 г, 82%) в виде оранжевой пены. В результате обращенно-фазовой хроматографии (Synergi Polar RP 21,2 мм \times 100 мм, 4 мкм, сопряженная с УМС C30 20 мм \times 150 мм, 5 мкм; 100% воды, 10 мин; 20 мл/мин) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (19,1 мг, 19%). МС: 302 ES+ ($C_{12}H_{16}FN_3O_5$)

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,67 (m, 6H); 3,04 (m, 1H); 3,72 (m, 4H); 3,80 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 6,02 (m, 1H); 7,36 (bs, 1H); 7,81 (bs, 1H).

В результате гидролиза в соответствии с методикой для примеров 3-5, получали 19,1 мг примера 11 в виде белого твердого вещества после очистки с помощью обращенно-фазовой хроматографии (Synergi Polar RP 21,2 мм \times 100 мм, 4 мкм, сопряженная с УМС C30 20 мм \times 150 мм, 5 мкм; 100% воды, 10 мин; 20 мл/мин). МС: 288 ES+ ($C_{11}H_{14}FN_3O_5$)

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,45 (m, 3H); 1,61 (s, 3H); 3,02 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,92-4,09 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 6,04 (m, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,80 (m, 1H).

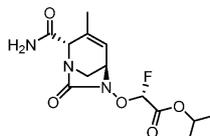
Промежуточное соединение 18: изопропил-2-бром-2-фторацетат



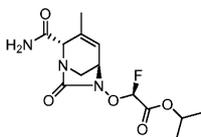
К раствору этил-2-бром-2-фторацетата (0,639 мл, 5,41 ммоль) в гексанах (70 мл) и изопропанол (7 мл) при 0°C добавляли трет-бутилат калия (0,091 г, 0,81 ммоль) двумя равными частями, с интервалом 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Реакцию останавливали добавлением концентрированной HCl (7 мл) и разделяли слои. Органические вещества дважды промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при 0°C с получением бесцветного масла (0,88 г, 4,42 ммоль, 82%). Продукт, содержащий следовые количества гексанов, идентифицировали с помощью ЯМР. Продукт использовали на следующей стадии в исходном виде.

^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$ - d) δ : 1,34 (m, 6H); 5,18 (m, 1H); 6,45-6,62 (d, 1H). Ссылка: Tet. Lett. (2000) 791.

Пример 12. Пропан-2-ил-(2R)- $\{[(2S,5R)\text{-}2\text{-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло}[3.2.1]\text{окт-3-ен-6-ил}]\text{окси}\}$ (фтор)этанат



Пример 13. Пропан-2-ил-(2S)- $\{[(2S,5R)\text{-}2\text{-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло}[3.2.1]\text{окт-3-ен-6-ил}]\text{окси}\}$ (фтор)этанат



Примеры 12-13.

(2S,5R)-6-(Аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 17, 0,103 г, 0,43 ммоль) превращали в соответствии с методикой для примеров 1-2, используя изопропил-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 18, 0,518 г, 2,60 ммоль). В результате проведения ВЭЖХ и лиофилизации получали по 34 каждого диастереомера (Synergi Polar RP 21,2 мм × 100 мм, 4 мкм, сопряженная с УМС С30 20 мм × 150 мм, 5 мкм; 25%-50% ацетонитрила в воде, 10 мин; 20 мл/мин). Стереохимию сложному эфиру присваивали путем гидролиза каждого из сложных эфиров до соответствующей кислоты и сравнения времен удерживания в СВЭЖХ с временами удерживания примеров 3 и 4.

Пример 12: (первый элюируемый сложный эфир) 33,4 мг, 24%

МС: 316 ES+ (C₁₃H₁₈FN₃O₅)

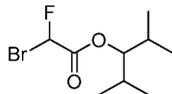
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,22 (m, 6H); 1,63 (s, 3H); 3,03 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,19 (m, 1H); 5,00 (m, 1H); 6,01 (m, 1H); 6,11-6,29 (d, 1H); 7,37 (bs, 1H); 7,81 (bs, 1H).

Пример 13: (второй элюируемый сложный эфир) 33,6 мг, 25%

МС: 316 ES+ (C₁₃H₁₈FN₃O₅)

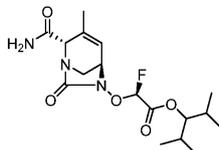
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,27 (m, 6H); 1,63 (s, 3H); 3,07 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 5,05 (m, 1H); 6,03 (m, 1H); 6,02-6,21 (d, 1H); 7,37 (bs, 1H); 7,82 (bs, 1H).

Промежуточное соединение 19: 2,4-диметилпентан-3-ил-2-бром-2-фторацетат

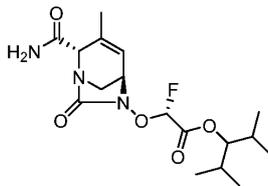


Методом, приведенным для промежуточного соединения 18, используя этил-2-бром-2-фторацетат (0,639 мл, 5,41 ммоль) и 2,4-диметил-3-пентанол (7,05 мл, 50,27 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (0,988 г, 3,87 ммоль, 71,6%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ: 0,94 (m, 12H); 2,01 (m, 2H); 4,73 (m, 1H); 6,52-6,69 (d, 1H).

Пример 14. 2,4-Диметилпентан-3-ил-(2S)--{[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси} (фтор)этанат



Пример 15. 2,4-Диметилпентан-3-ил-(2R)--{[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси} (фтор)этанат



Примеры 14-15.

(2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 17, 0,097 г, 0,41 ммоль) превращали в соответствии с методикой для примеров 1-2, используя 2,4-диметилпентан-3-ил-2-бром-2-фторацетат (0,626 г, 2,45 ммоль), с получением по 35 мг каждого диастереомера (23% для каждого, 46% в общем) после проведения ВЭЖХ (Synergi Polar RP 21,2 мм × 100 мм, 4 мкм, сопряженная с УМС С30 20 мм × 150 мм, 5 мкм; 40-70% ацетонитрила в воде, 10 мин; 20 мл/мин) и лиофилизации. Стереохимию сложному эфиру присваивали путем гидролиза каждого из сложных эфиров до соответствующей кислоты и сравнения времен удерживания в СВЭЖХ с временами удерживания примеров 3 и 4.

Пример 14: (второй элюируемый пик) 34,5 мг, 23%

МС: 372 ES+ (C₁₇H₂₆FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,86 (m, 12H); 1,63 (s, 3H); 1,94 (m, 2H); 3,07 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 6,04 (m, 1H); 6,15-6,34 (d, 1H); 7,38 (bs, 1H); 7,81 (bs, 1H).

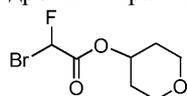
Пример 15: (первый элюируемый пик) 35,2 мг, 23%

МС: 372 ES+ (C₁₇H₂₆FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,84 (m, 12H); 1,63 (s, 3H); 1,93 (m, 2H); 3,03 (m, 1H); 3,78 (m, 1H);

4,07 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 4,60 (m, 1H); 5,99 (m, 1H); 6,27-6,45 (d, 1H); 7,37 (bs, 1H); 7,83 (bs, 1H).

Промежуточное соединение 20: тетрагидро-2H-пиран-4-ил-2-бром-2-фторацетат

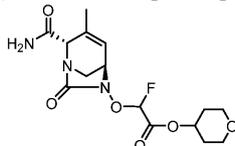


Методом, приведенным для Промежуточного соединения 18, используя этил-2-бром-2-фторацетат (0,319 мл, 2,70 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-ол (2,333 мл, 24,33 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (0,15 г, 0,62 ммоль, 29%).

МС: ES+ 241,2 для C₇H₁₀BrFO₃

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 1,47-1,81 (m, 2H) 1,84-2,13 (m, 2H) 3,39-3,68 (m, 2H) 3,75-4,07 (m, 2H) 4,37 (q, J=7,18 Гц, 1H) 6,37-6,74 (m, 1H)

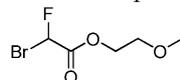
Пример 16. Тетрагидро-2H-пиран-4-ил-{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил}окси}(фтор)ацетат (смесь диастереомеров)



Методом, приведенным для примеров 1-2, используя (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 17, 40 мг, 0,17 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-ил-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 20, 312 мг, 1,29 ммоль), получали указанное в заголовке соединение после очистки обращенно-фазовой ISCO (15,5 г C18 Gold, 0-80% ацетонитрил/вода), представлявшее собой светло-оранжевое твердое вещество, в виде смеси диастереомеров. (5,5 мг, 9%) МС: ES+ 358,1 для C₁₅H₂₀FN₃O₆

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,15-1,42 (m, 2H) 1,60 (br. s., 2H) 1,92 (s, 3H) 3,14-3,45 (m, 2H) 3,56 (d, J=11,52 Гц, 1H) 3,88-4,13 (m, 2H) 4,20-4,50 (m, 2H) 5,09 (br. s., 1H) 5,35-5,58 (m, 1H) 5,63-5,96 (m, 1H) 6,09 (br. s., 1H)

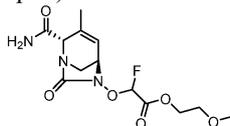
Промежуточное соединение 21: 2-метоксиэтил-2-бром-2-фторацетат



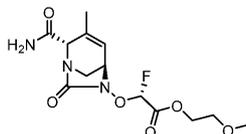
В соответствии с методом, приведенным для Промежуточного соединения 18, используя этил-2-бром-2-фторацетат (1,278 мл, 10,81 ммоль) и 2-метоксиэтанол (13,94 мл, 183,79 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (1,04 г, 4,84 ммоль, 44,7%). Спектр ЯМР указывал на смесь продукта и исходного вещества в соотношении 3:1, которую использовали на следующей стадии в исходном виде.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,27 (s, 3H); 3,57 (m, 2H); 4,35 (m, 2H); 7,22-7,38 (d, 1H).

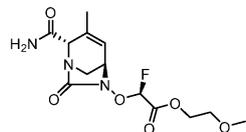
Пример 17. 2-Метоксиэтил-{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил}окси}(фтор)ацетат (смесь диастереомеров)



Пример 18. 2-Метоксиэтил-(2R)-{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил}окси}(фтор)этанолат



Пример 19. 2-Метоксиэтил-(2S)-{{(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил}окси}(фтор)этанолат



Пример 17-19.

В соответствии с методикой для примеров 1-2, (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 17, 0,101 г, 0,43 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение, используя 2-метоксиэтил-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 21, 0,549 г, 2,55 ммоль). В результате проведения ВЭЖХ (Synergi Polar RP 21,2 мм ×

100 мм, 4 мкм, сопряженная с УМС С30 20 мм × 150 мм, 5 мкм; 30-50% ацетонитрила в воде, 10 мин; 20 мл/мин) и лиофилизации получали следующие продукты (где стереохимию сложным эфирам присваивали путем гидролиза каждого из сложных эфиров до соответствующей кислоты и сравнения времен удерживания в СВЭЖХ с временами удерживания примеров 3 и 4):

Пример 17: смесь диастереомеров: 14,3 мг, 10,1% МС: 332 ES+ (C₁₃H₁₈FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,63 (s, 6H); 3,07 (m, 2H); 3,26 (s, 3H); 3,27 (s, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,59 (m, 2H); 3,73 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,19 (m, 1H); 4,32 (m, 4H); 6,02 (m, 2H); 6,11-6,30 (d, 1H); 6,17-6,35 (d, 1H); 7,37 (bs, 2H); 7,81 (bs, 2H).

Пример 18: (первый элюируемый сложный эфир): 22 мг, 15,6%,

МС: 332 ES+ (C₁₃H₁₈FN₃O₅)

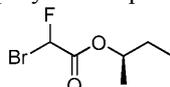
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,63 (s, 3H); 3,06 (m, 1H); 3,27 (s, 3H); 3,55 (m, 2H); 3,77 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,30 (m, 2H); 6,02 (m, 1H); 6,18-6,36 (d, 1H); 7,37 (bs, 1H); 7,82 (bs, 1H).

Пример 19: (второй элюируемый сложный эфир): 22,8 мг, 16,1%

МС: 332 ES+ (C₁₃H₁₈FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,62 (s, 3H); 3,07 (m, 1H); 3,27 (s, 3H); 3,59 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,34 (m, 2H); 6,03 (m, 1H); 6,11-6,30 (d, 1H); 7,37 (bs, 1H); 7,83 (bs, 1H).

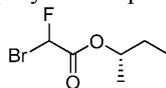
Промежуточное соединение 22: (S)-втор-бутил-2-бром-2-фторацетат



К раствору этил-2-бром-2-фторацетата (0,319 мл, 2,70 ммоль) и (S)-бутан-2-ола (3,72 мл, 40,54 ммоль) в гексане (35 мл) при 0°C добавляли трет-бутилат калия (0,061 г, 0,54 ммоль) двумя равными частями с интервалом 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C, затем в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением насыщенного раствора хлорида аммония и разделяли слои. Органические вещества трижды промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при 0°C с получением бесцветного масла, 0,550 г, 96%.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,88 (m, 3H); 1,25 (m, 3H); 1,61 (m, 2H); 4,91 (m, 1H); 7,16-7,33 (m, 1H).

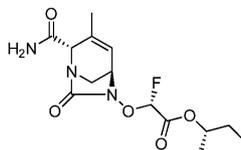
Промежуточное соединение 23: (R)-втор-бутил-2-бром-2-фторацетат



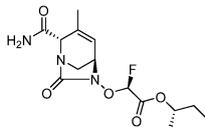
К раствору этил-2-бром-2-фторацетата (0,319 мл, 2,70 ммоль) и (R)-бутан-2-ола (3,72 мл, 40,54 ммоль) в гексане (35 мл) при 0°C добавляли трет-бутилат калия (0,061 г, 0,54 ммоль) двумя равными частями с интервалом 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем снова добавляли (R)-бутан-2-ол (3,72 мл, 40,54 ммоль), а затем еще 0,1 экв. трет-бутилата калия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Каждые 2 ч в течение 6 ч добавляли 0,1 экв. трет-бутилата калия. Реакцию останавливали добавлением насыщенного раствора хлорида аммония и разделяли слои. Органические вещества четырежды промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при 0°C с получением бесцветного масла, 422 мг, 73%.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,88 (m, 3H); 1,25 (m, 3H); 1,61 (m, 2H); 4,91 (m, 1H); 7,16-7,33 (m, 1H).

Пример 20. (2R)-(S)-втор-бутил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат



Пример 21. (2S)-(S)-втор-бутил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат



Пример 20-21.

Получали в соответствии с методикой для примеров 1-2. К раствору (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксиамида (Промежуточное соединение 17, 0,196 г, 0,83 ммоль) в метаноле (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (0,258 г, 1,65 ммоль) и тетраакс(трифенилфосфин)палладий(0) (0,095 г, 0,08 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали с получением оранжевой пленки. Оранжевую пленку растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли карбонат калия (0,343 г, 2,48 ммоль) и (S)-втор-бутил-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 22, 0,528 г, 2,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение около 5 ч при комнатной температуре, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через 0,45 мкм фильтр для удаления твердого карбоната калия. Фильтрат трижды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-65% этилацетат/гексаны) получали (S)-втор-бутил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат (0,218 г, 80%) в виде светло-желтой пены, смесь диастереомеров с соотношением около 1:1. Разделение диастереомеров проводили с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Atlantis T3 19 мм × 150 мм, 30-50% ацетонитрила в воде, 20 мл/мин, 15 мин). Стереохимию сложным эфирам присваивали путем гидролиза каждого из сложных эфиров до соответствующей кислоты и сравнения времен удерживания в СВЭЖХ с временами удерживания примеров 3 и 4.

Пример 20: (первый элюируемый пик) 84 мг, 31%

МС: 330 ES+ (C₁₄H₂₀FN₃O₅)

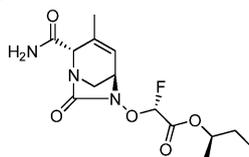
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,84 (t, 3H); 1,22 (d, 3H); 1,55 (m, 2H); 1,63 (s, 3H); 3,03 (m, 1H); 3,76 (d, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,19 (s, 1H); 4,86 (m, 1H); 6,01 (m, 1H); 6,13-6,31 (m, 1H); 7,37 (bs, 1H); 7,82 (bs, 1H).

Пример 21: (второй элюируемый пик) 85 мг, 31%.

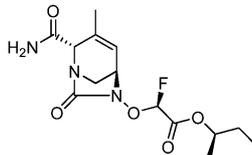
МС: 330 ES+ (C₁₄H₂₀FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,84 (t, 3H); 1,22 (d, 3H); 1,55 (m, 2H); 1,63 (s, 3H); 3,03 (m, 1H); 3,76 (d, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,19 (s, 1H); 4,86 (m, 1H); 6,01 (m, 1H); 6,13-6,31 (m, 1H); 7,37 (bs, 1H); 7,82 (bs, 1H).

Пример 22. (2R)-(R)-втор-Бутил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат



Пример 23. (2S)-(R)-втор-Бутил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат



Пример 22-23.

Примеры 22-23 получали в соответствии с методикой для примеров 1-2. К раствору (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксиамида (Промежуточное соединение 17, 0,202 г, 0,85 ммоль) в метаноле (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (0,266 г, 1,70 ммоль) и тетраакс(трифенилфосфин)палладий(0) (0,098 г, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением оранжевой пленки. Оранжевую пленку растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли карбонат калия (0,353 г, 2,55 ммоль) и (R)-втор-бутил-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 23, 0,421 г, 1,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через 0,45 мкм фильтр для удаления твердого карбоната калия. Фильтрат трижды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-65% этилацетат/гексаны) получали (R)-втор-бутил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат (0,220 г, 78%) в виде оранжевой пены, смесь диастереомеров в соотношении 1:1. Разделение диастереомеров проводили с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Atlantis T3 19 мм × 150 мм, 30-50% ацетонитрила в воде, 20 мл/мин, 15 мин). Стереохимию сложным эфирам присваивали путем гидролиза каждого из сложных эфиров до соответствующей кислоты и сравнения времен удерживания в СВЭЖХ с временами удерживания примеров 3 и 4.

Пример 22: (первый элюируемый пик) 90 мг, 32%

МС: 330 ES+ (C₁₄H₂₀FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,87 (t, 3H); 1,17 (d, 3H); 1,59 (m, 2H); 1,63 (s, 3H); 3,03 (m, 1H); 3,76 (d, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,19 (s, 1H); 4,86 (m, 1H); 6,02 (m, 1H); 6,16-6,34 (m, 1H); 7,37 (bs, 1H); 7,82 (bs, 1H).

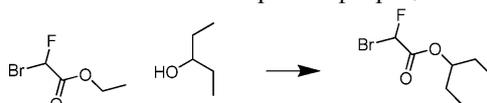
Пример 23: (второй элюируемый пик) 87 мг, 31%

МС: 330 ES+ (C₁₄H₂₀FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,88 (t, 3H); 1,24 (d, 3H); 1,61 (m, 2H); 1,63 (s, 3H); 3,08 (m, 1H); 3,76

(d, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,21 (s, 1H); 4,89 (m, 1H); 6,04 (m, 1H); 6,03-6,22 (m, 1H); 7,38 (bs, 1H); 7,82 (bs, 1H).

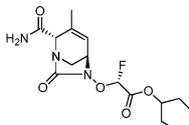
Промежуточное соединение 24: пентан-3-ил-2-бром-2-фторацетат



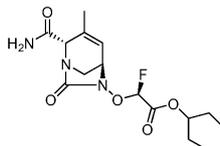
Этил 2-бром-2-фторацетат (0,639 мл, 5,41 ммоль) добавляли к смеси сухого пентан-3-ола (4,68 мл, 43,25 ммоль) и гексана (20 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли K₂CO₃ (0,091 г, 0,81 ммоль) и оставляли смесь перемешиваться в течение 16 ч при 25°C. Затем реакцию останавливали добавлением 1н. HCl (30 мл), промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (20 г силикагель, 0-100% Et₂O в гексане, 25 мин) с получением пентан-3-ил-2-бром-2-фторацетата (0,754 г, 61,4%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0,96 (td, J=7,46, 2,08 Гц, 6H) 1,60-1,76 (m, 4H) 4,93 (dt, J=12,28, 6,33 Гц, 1H) 6,50 (s, 0,5H) 6,67 (s, 0,5H)

Пример 24. (R)-Пентан-3-ил-2-((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторацетат



Пример 25. (S)-Пентан-3-ил-2-((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторацетат



Пример 24-25.

Примеры 24-25 получали в соответствии с методикой для примеров 1-2. К раствору (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 17, 272 мг, 1,15 ммоль) в метаноле (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (358 мг, 2,29 ммоль) и Pd(Ph₃P)₄ (132 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За массой целевого продукта наблюдали с помощью СВЭЖХ, исходное вещество не обнаруживалось. Реакционную смесь концентрировали с получением оранжевой пленки. Оранжевую пленку растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли K₂CO₃ (475 мг, 3,44 ммоль) и пентан-3-ил-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 24, 751 мг, 3,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через 0,45 мкм фильтр для удаления твердого карбоната калия. Фильтрат дважды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-70% этилацетат/гексаны) получали пентан-3-ил-2-((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторацетат (320 мг, 81%) в виде светло-желтой пены. С помощью СВЭЖХ и ЯМР подтвердили, что он представлял собой смесь диастереомеров в соотношении 1:1. Диастереомеры разделяли с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Atlantis T3 4,6 мм × 50 мм 5 мкм колонка, 30-50% ACN в воде в течение 5 мин, скорость потока 1 мл/мин).

Пример 24: 125 мг, 32%

СВЭЖХ ЖХМС время удерживания, метод 2min_Acid_CV10, кислые условия: 0,86 мин, 344 (M+H)⁺

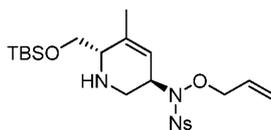
¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0,92 (td, J=7,46, 3,21 Гц, 6H) 1,61-1,75 (m, 4H) 1,93 (s, 3H) 3,21-3,35 (m, 2H) 4,07 (dd, J=4,91, 2,64 Гц, 1H) 4,36 (s, 1H) 4,91 (quin, J=6,18 Гц, 1H) 5,47 (br. s., 1H) 5,77 (s, 0,5H) 5,94 (s, 0,5H) 6,07-6,12 (m, 1H) 6,59 (br. s., 1H)

Пример 25: 125 мг, 32%

СВЭЖХ ЖХМС время удерживания, метод 2min_Acid_CV10, кислые условия: 0,91 мин, 344 (M+H)⁺

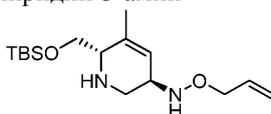
¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0,93 (t, J=7,46 Гц, 3H) 0,95 (t, J=7,46 Гц, 3H) 1,63-1,74 (m, 4H) 1,93 (s, 3H) 3,20-3,38 (m, 2H) 4,02 (dd, J=5,00, 2,55 Гц, 1H) 4,35 (s, 1H) 4,92 (quin, J=6,18 Гц, 1H) 5,56 (br. s., 1H) 5,69 (s, 0,5H) 5,89 (s, 0,5H) 6,07-6,14 (m, 1H) 6,64 (br. s., 1H)

Промежуточное соединение 25: N-[(3R,6S)-6-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-ил]-2-нитро-N-(проп-2-ен-1-илокси)бензол-1-сульфонамид



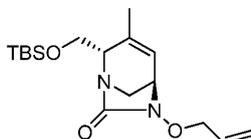
В круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор трет-бутил-(3R,6S)-6-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-5-метил-3-[N-(проп-2-ен-1-илокси)(2-нитробензол)сульфонамидо]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 11, 13,6 г, 22,75 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (100 мл). Затем добавляли $ZnBr_2$ (10,2 г, 45,29 ммоль, 2 экв.) несколькими партиями. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 500 мл дихлорметана. Полученную смесь промывали 2×200 мл бикарбоната натрия (водн.) и 2×200 мл NH_4Cl (водн.). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате получали 12 г (неочищенного продукта) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. МС: 498 ES+ ($C_{22}H_{35}N_3O_6SSi$)

Промежуточное соединение 26: (3R,6S)-6-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-5-метил-N-(проп-2-ен-1-илокси)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-амин



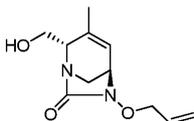
В круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор N-[(3R,6S)-6-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-ил]-2-нитро-N-(проп-2-ен-1-илокси)бензол-1-сульфонамида (Промежуточное соединение 25, 12 г, 24,11 ммоль, 1 экв.) в N,N-диметилформамиде (100 мл), 2-сульфанилуксусной кислоте (4,4 г, 47,77 ммоль, 2 экв.). Затем добавляли LiOH (5,8 г, 242,17 ммоль, 10 экв.), частями. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем разбавляли 500 мл воды и экстрагировали 5×200 мл этилацетата, и объединяли органические слои. Органическую смесь промывали 3×200 мл рассола и 2×200 мл бикарбоната натрия (водн.). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате получали 8,4 г (неочищенного продукта) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. МС 313 ES+ ($C_{16}H_{32}N_2O_2Si$)

Промежуточное соединение 27: (2S,5R)-2-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-3-метил-6-(проп-2-ен-1-илокси)-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор (3R,6S)-6-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-5-метил-N-(проп-2-ен-1-илокси)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-амин (Промежуточное соединение 26, 8,4 г, 26,88 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (1,6 л) и N,N-диизопропилэтиламин (14,2 г, 109,87 ммоль, 4 экв.). Затем по каплям при перемешивании добавляли раствор дитрихлорметилкарбоната (2,9 г, 9,77 ммоль, 0,4 экв.) в ацетонитриле (100 мл) при $-15^\circ C$ в течение 3 ч. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт разбавляли 500 мл этилацетата. Полученную смесь промывали 2×400 мл NH_4Cl (водн.) и 2×400 мл рассола, затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали на силикагелевой колонке этилацетатом/петролевым эфиром (1:10). В результате получали 3,9 г (43%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. МС: 339 ES+ ($C_{17}H_{30}N_2O_3Si$)

Промежуточное соединение 28: (2S,5R)-2-(гидроксиметил)-3-метил-6-(проп-2-ен-1-илокси)-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он

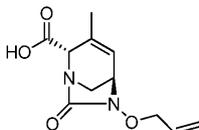


В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали тетрагидрофуран (30 мл) и (2S,5R)-2-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-3-метил-6-(проп-2-ен-1-илокси)-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он (Промежуточное соединение 27, 3,2 г, 9,45 ммоль, 1 экв.) и охлаждали раствор до $0^\circ C$, затем по каплям добавляли TBAF (14,2 мл 1н. в ТГФ, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при $0^\circ C$ на водяной/ледяной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали на силикагелевой колонке этилацетатом/петролевым эфиром (1:5-1:2). В результате получали 1,6 г (75%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

МС: 225 ES+ ($C_{11}H_{16}N_2O_3$)

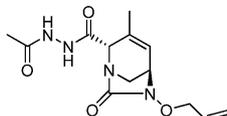
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,63 (3H, d), 3,20 (2H, d), 3,62-3,84 (2H, m), 3,85-3,90 (2H, m), 4,35-4,48 (2H, m), 5,28-5,39 (2H, m), 5,95-6,08 (2H, m).

Промежуточное соединение 29: (2S,5R)-3-метил-7-оксо-6-(проп-2-ен-1-илокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновая кислота



К раствору H₅IO₆ (12,93 г, 56,71 ммоль) во влажном CH₃CN (150 мл, 0,75 об.% H₂O) при комн. темп. добавляли CrO₃ (128 мг, 1,28 ммоль). Смесь перемешивали до полного растворения. В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали влажный ацетонитрил (35 мл) и (2S,5R)-2-(гидроксиметил)-3-метил-6-(проп-2-ен-1-илокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он (Промежуточное соединение 28, 740 мг, 3,30 ммоль, 1 экв.) и охлаждали ее до 0°C. Затем по каплям добавляли вышеуказанный раствор окислителей (35 мл, 3 экв.) в течение 30 мин при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C на водяной/ледяной бане. Затем реакционную смесь разбавляли 200 мл хлороформа и 50 мл раствора лимонной кислоты (25%). Органический слой отделяли и затем промывали 3×50 мл рассола, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате получали 0,70 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. МС: 239 ES⁺ (C₁₁H₁₆N₂O₄)

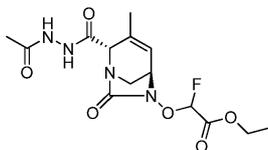
Промежуточное соединение 30: (2S,5R)-N'-ацетил-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбогидразид



К раствору (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 29, 195,7 мг, 0,82 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид гидрохлорид (236 мг, 1,23 ммоль), гидрат 1-гидроксибензотриазола (219 мг, 1,23 ммоль) и моноацетилгидразин (101 мг, 1,23 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли DIEA (0,715 мл, 4,11 ммоль). Реакционной смеси давали подогреться до комн. темп. и перемешивали ее при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли этилацетатом и дважды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Водные промывочные растворы содержали некоторое количество продукта и были дважды подвергнуты экстракции этилацетатом и один раз около 5% метанола в дихлорметане. Объединенные органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0%-5% метанол/дихлорметан) получали указанное в заголовке соединение в виде белой пены (45,5 мг, 19%, чистота около 50%). МС: 295 ES⁺ (C₁₃H₁₈N₄O₄)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,62 (s, 3H); 1,86 (m, 3H); 2,88 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,38 (m, 2H); 5,32 (m, 2H); 5,94 (m, 1H); 6,11 (m, 1H); 9,86 (s, 1H); 10,24 (bs, 1H).

Пример 26. Этил-2-(((2S,5R)-2-(2-ацетилгидразинкарбонил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторацетат

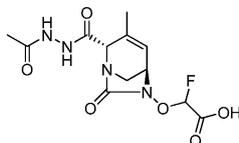


К раствору (2S,5R)-N'-ацетил-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбогидразида (Промежуточное соединение 30, 22,75 мг, 0,08 ммоль) в метаноле (3 мл) при комнатной температуре добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (48,3 мг, 0,31 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (17,87 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали с получением оранжевой пленки. Оранжевую пленку растворяли в ДМФА (3 мл). Добавляли хлорид калия (64,1 мг, 0,46 ммоль) и этил-2-бромфторацетат (0,055 мл, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение около 5 ч при комнатной температуре, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через 0,45 мкм фильтр для удаления твердого карбоната калия. Фильтрат трижды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-65% этилацетат/гексаны) получали указанное в заголовке соединение в виде оранжевой пены (25,9 мг, 94%). Два диастереомера присутствовали в соотношении 1:1. Вещество растворяли в этилацетате и трижды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Еще раз проводили элюирование на силикагелевой колонке (0-30% ацетон/дихлорметан) с получением чистого указанного в заголовке соединения (16,6 мг, 60%).

МС: 359 ES+ (C₁₄H₁₉FN₄O₆)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,24 (m, 3H); 1,65 (s, 3H); 1,86 (m, 3H); 3,09 (m, 1H); 3,89 (d, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,25 (m, 3H); 6,09 (m, 1H); 6,20 (m, 1H); 9,90 (s, 1H); 10,30 (d, 1H).

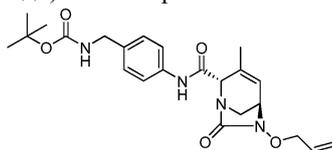
Пример 27. 2-(((2S,5R)-2-(2-Ацетилгидразинкарбонил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты литиевая соль



К раствору этил-2-(((2S,5R)-2-(2-ацетилгидразинкарбонил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетата (Пример 26, 16,6 мг, 0,05 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (0,33 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (1 М) (0,05 мл, 0,05 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Добавляли еще 0,2 экв. гидроксида лития. Через 30 мин добавляли еще 0,2 экв. гидроксида лития. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Добавляли HCl (0,5M) (0,046 мл, 0,02 ммоль) для доведения pH до около 4-5. Реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Водный слой замораживали и лиофилизировали. Получали 15 мг указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества. Два диастереомера присутствовали в соотношении 1:1. МС: 331 ES+ (C₁₂H₁₅FN₄O₆)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,65 (s, 3H); 1,87 (m, 3H); 3,08 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,23 (s, 1H); 5,23 (m, 1H); 6,10 (m, 1H); 9,88 (s, 1H); 10,26 (bs, 1H).

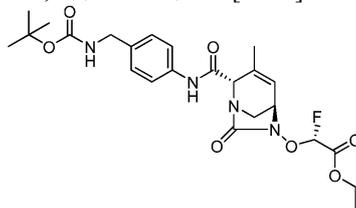
Промежуточное соединение 31: трет-бутил-4-((2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-енкарбоксамидо)бензилкарбамат



К раствору (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 29, 130,5 мг, 0,55 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутил-4-аминобензилкарбамат (146 мг, 0,66 ммоль), основание Хунига (0,287 мл, 1,64 ммоль) и циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (50 мас.% в ДМФА) (0,326 мл, 1,10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (10 мл) и 10% MeOH в ДХМ (20 мл). Органический слой отделяли и концентрировали с получением неочищенного продукта. После очистки с помощью флэш-хроматографии (20 г силикагель, 0-10% MeOH в ДХМ, 20 мин) получали указанное в заголовке соединение (178 мг, выход 73,4%, чистота около 50%) в виде желтого масла. МС: 443 ES+ (C₂₃H₃₀N₄O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,47 (m, 12 H) 3,10-3,23 (m, 1H) 3,25-3,39 (m, 1H) 4,34-4,54 (m, 3H) 4,36-4,49 (m, 3H) 5,25-5,45 (m, 2H) 6,03 (d, J=6,61 Гц, 1H) 6,09-6,17 (m, 1H) 7,24-7,29 (m, 2H) 7,42-7,62 (m, 2H) 8,64 (s, 1H)

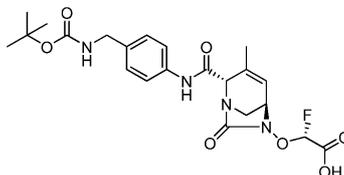
Промежуточное соединение 32: (R)-этил-2-(((2S,5R)-2-(4-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил-карбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторацетат



К раствору трет-бутил-4-((2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло-[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамидо)бензилкарбамата (Промежуточное соединение 31, 178 мг, 0,40 ммоль) в метаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляли Pd(Ph₃P)₄ (465 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения трет-бутил-4-((2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-енкарбоксамидо)бензилкарбамата в виде оранжевой пленки. Неочищенное вещество растворяли в ДМФА (1 мл). Добавляли K₂CO₃ (167 мг, 1,21 ммоль) и этил-2-бром-2-фторацетат (0,052 мл, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли EtOAc (20 мл) и промывали реакционную смесь водой (10 мл). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который подвергали очистке с помощью флэш-хроматографии (12 г силикагель, 0-100% EtOAc в гексане, 20 мин; затем 5% MeOH в ДХМ, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, выход 5,4%) в виде оранжевого твердого вещества. МС: 507 ES+ (C₂₄H₃₁FN₄O₇)

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,36 (t, 3H) 1,48 (s, 9 H) 2,00 (s, 3H) 3,21-3,27 (m, 1H) 3,36 (d, $J=1,70$ Гц, 1H) 4,08 (dd, $J=5,00, 2,74$ Гц, 1H) 4,24-4,42 (m, 5 H) 4,47 (s, 1H) 5,78-5,95 (m, 1H) 6,12-6,17 (m, 1H) 7,38-7,55 (m, 4H) 8,47 (s, 1H)

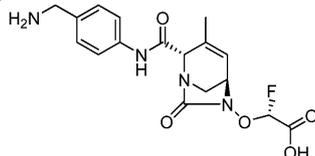
Промежуточное соединение 33: (R)-2-((2S,5R)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторуксусной кислоты литиевая соль



К раствору (2R)-этил-2-(((2S,5R)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-карбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторацетата (Промежуточное соединение 32, 11 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (0,5 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (1M) (0,02 мл, 0,02 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C и добавляли ДХМ (10 мл). Осторожно добавляли соляную кислоту (0,5н.) для доведения pH до около 5-6. Органический слой отделяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества. СВЭЖХ, кислые условия, время удерживания: 0,80 мин, 479 (M+H)+

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 1,98 (s, 3 H) 3,19-3,44 (m, 1H) 4,03-4,55 (m, 6H) 5,68-6,05 (m, 1H) 7,44-7,56 (m, 4H) 8,49 (br. s., 1H)

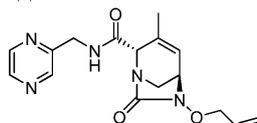
Пример 28. (R)-2-((2S,5R)-2-(4-(аминометил)фенилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторуксусной кислоты TFA соль



К раствору литиевой соли (2R)-2-(((2S,5R)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-карбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)-2-фторуксусной кислоты (Промежуточное соединение 33, 8 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C добавляли TFA (0,128 мл, 1,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 6 ч и удаляли растворитель. Добавляли толуол (2x1 мл) и концентрировали для удаления избытка TFA. Добавляли Et₂O (2 мл) добавляли и отфильтровывали образовавшийся осадок, промывали его Et₂O и сушили с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 97%) в виде соли TFA. МС: 379 ES+ (C₁₇H₁₉FN₄O₅)

^1H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ ppm 1,75 (s, 3H) 3,23-3,61 (m, 2H) 4,12-4,25 (m, 3H) 4,51-4,60 (m, 1H) 5,53-5,98 (m, 1H) 6,29 (br. s., 1H) 7,45-7,57 (m, 4H)

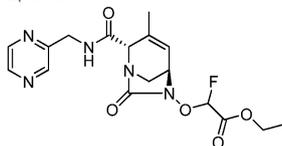
Промежуточное соединение 34: (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-N-(пирозин-2-илметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



К раствору (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 29, 199 мг, 0,84 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли пирозин-2-илметанамин (91 мг, 0,84 ммоль), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуриония гексафторфосфат (635 мг, 1,67 ммоль) и DIEA (0,582 мл, 3,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем разбавляли этилацетатом и промывали один раз насыщенным раствором бикарбоната натрия и трижды - смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-2,5% метанол/дихлорметан) получали указанное в заголовке соединение (147 мг, 53,5%) в виде оранжевого масла. МС: 330 ES+ (C₁₆H₁₉N₅O₃)

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ : 1,60 (s, 3H); 3,14 (m, 2H); 3,64 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,35 (m, 2H); 4,46 (m, 2H); 5,29 (m, 2H); 5,96 (m, 1H); 6,07 (m, 1H); 8,56 (m, 3H); 9,05 (m, 1H).

Пример 29. Этил-2-фтор-2-(((2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-((пирозин-2-илметил)карбамоил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-илокси)ацетат

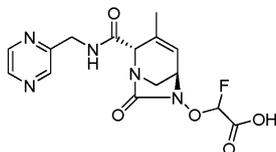


К раствору (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-метил-7-оксо-N-(пиразин-2-илметил)-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 34, 153,8 мг, 0,47 ммоль) в метаноле (3 мл) при комнатной температуре добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (146 мг, 0,93 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (54,0 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Снова добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (54,0 мг, 0,05 ммоль), а также 2 мл метанола, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением оранжевого масла. Масло растворяли в ДМФА (3 мл) и добавляли карбонат калия (194 мг, 1,40 ммоль) и этил-2-бром-2-фторацетат (0,166 мл, 1,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через 0,45 мкм фильтр для удаления твердого карбоната калия. Фильтрат трижды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны) получали указанное в заголовке соединение (95 мг, 52%) в виде светло-оранжевой пены. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 1:1.

МС: 394 ES+ (C₁₇H₂₀FN₅O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,22 (m, 3H); 1,63 (s, 3H); 2,71 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 3,98 (d, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,26 (m, 2H); 4,47 (m, 2H); 6,05 (m, 1H); 6,20 (m, 1H); 8,56 (m, 3H); 9,10 (m, 1H).

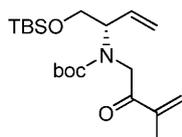
Пример 30. 2-Фтор-2-(((2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-((пиразин-2-илметил)карбамоил)-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)уксусной кислоты литиевая соль



К раствору этил-2-фтор-2-(((2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-((пиразин-2-илметил)карбамоил)-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)ацетата (Пример 29, 95,3 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (0,66 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (1 М) (0,254 мл, 0,25 ммоль) и перемешивали в течение 25 мин при 0°C. Добавляли еще 0,1 экв. гидроксида лития. Спустя 15 мин добавляли соляную кислоту (0,5н.) (0,242 мл, 0,12 ммоль) для доведения pH до около 5-6. Реакционную смесь замораживали и лиофилизировали. 90 мг светло-желтого твердого вещества очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (УМС Carotenoid C30, 21,2 мм × 150 мм, 4 мкм, сопряженная с Synergi Polar RP, 21,2 мм × 100 мм, 4 мкм, 0-30% ацетонитрила в воде, 20 мл/мин, 15 мин). Получали 23,6 мг (27%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 1:1. МС: 366 ES+ (C₁₅H₁₆FN₅O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,63 (s, 3H); 3,09 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,29 (s, 1H); 4,48 (d, 2H); 5,22 (m, 1H); 6,05 (m, 1H); 8,57 (m, 3H); 9,07 (m, 1H).

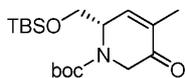
Промежуточное соединение 35: (S)-трет-бутил-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)бут-3-ен-2-ил(3-метил-2-оксобут-3-енил)карбамат



К раствору (S)-трет-бутил-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)бут-3-ен-2-ил(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (Промежуточное соединение 5, 30,79 г, 76,48 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0°C добавляли проп-1-ен-2-илмагния бромид (0,5 М в ТГФ) (300 мл, 149,90 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали добавлением 200 мл 10% лимонной кислоты, дополнительно разбавляли 100 мл воды и экстрагировали простым эфиром. Органические вещества концентрировали и растворяли полученное масло в простом эфире и промывали водой и рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0%-20% этилацетат/гексаны) получали целевой продукт (26,2 г, 89 %) в виде бесцветного масла. МС: 384 ES+ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 0,02 (d, 6H); 0,83 (s, 9H); 1,27-1,38 (m, 9H); 1,80 (m, 3H); 3,71 (m, 2H); 4,34 (m, 2H); 4,61 (m, 1H); 5,17 (m, 2H); 5,77 (m, 1H); 5,85 (m, 1H); 6,03 (m, 1H).

Промежуточное соединение 36: (S)-трет-бутил-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-метил-5-оксо-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

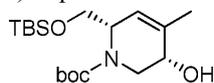


Раствор (S)-трет-бутил-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)бут-3-ен-2-ил(3-метил-2-оксобут-3-енил)карбамата (Промежуточное соединение 35, 26,18 г, 68,25 ммоль) в толуоле (600 мл) продували азотом в течение 15 мин. Затем добавляли (1,3-бис-(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилден)-

дихлор(о-изопропоксифенилметил)ен)рутений (0,987 г, 1,57 ммоль). Реакционную смесь при 65°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали на силикагеле. После проведения хроматографии на силикагеле (0-15% этилацетат/гексаны) получали целевой продукт (21,18 г, 87%) в виде бесцветного масла. МС: 356 ES⁺ (C₁₈H₃₃NO₄Si)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,01 (d, 6H); 0,81 (s, 9H); 1,42 (s, 9H); 1,75 (m, 3H); 3,74-3,89 (m, 3H); 4,04-4,32 (m, 1H); 4,67 (m, 1H); 6,88 (m, 1H).

Промежуточное соединение 37: (2S,5S)-трет-бутил-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5-гидрокси-4-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



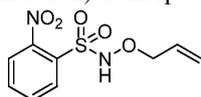
К раствору хлорида церия (III) (14,68 г, 59,57 ммоль) и (S)-трет-бутил-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-метил-5-оксо-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 36, 21,18 г, 59,57 ммоль) в метаноле (300 мл) добавляли борогидрид натрия (2,254 г, 59,57 ммоль) по частям при 0°C. По прошествии 15 мин реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и водой (100 мл), затем дважды экстрагировали диэтиловым эфиром.

Органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетат/гексаны) получали целевой продукт (19,45 г, 91%) в виде бесцветного масла.

МС: 358 ES⁺ (C₁₈H₃₅NO₄Si)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,02 (s, 6H); 0,86 (s, 9H); 1,39 (s, 9H); 1,69 (m, 3H); 2,63-2,72 (m, 1H); 3,59 (m, 2H); 3,82 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 5,04 (d, 1H); 5,38 (m, 1H).

Промежуточное соединение 38: N-(аллилокси)-2-нитробензолсульфонамид



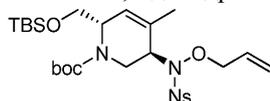
К перемешиваемому раствору гидрохлорида О-аллилгидроксиламина (147,05 г, 1341,59 ммоль) в ДХМ (2,5 л) при 0°C добавляли пиридин (318 мл, 3948 ммоль), а затем по частям 2-нитробензол-1-сульфонилхлорид (250 г, 1128,05 ммоль) в твердом виде. Затем реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. За завершением реакции следили с помощью ТСХ. Реакцию останавливали добавлением 1,5н. HCl (1 л). Органический слой отделяли, промывали водой (250 мл), рассолом (250 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенное вещество очищали путем кристаллизации с использованием смеси EtOAc и петролейного эфира (1:3) (800 мл) и получали 202 г указанного в заголовке соединения в виде светлокоричневого твердого вещества.

Маточный раствор концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с использованием смеси EtOAc и петролейного эфира (7:3) с получением еще 19,1 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Общий выход составил 76%.

СВЭЖХ: 257 (M-1) для C₉H₁₀N₂O₃S

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 4,36-4,38 (m, 2H), 5,22-5,32 (m, 2H), 5,84-5,91 (m, 1H), 7,92-7,96 (m, 2H), 8,02-8,05 (m, 2H), 11,07 (s, 1H).

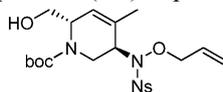
Промежуточное соединение 39: (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



К раствору (2S,5S)-трет-бутил-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5-гидрокси-4-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 37, 19,45 г, 54,40 ммоль) в толуоле (300 мл) при комнатной температуре добавляли трифенилфосфин (17,06 г, 65,28 ммоль), N-(аллилокси)-2-нитробензолсульфонамид (Промежуточное соединение 38, 14,05 г, 54,40 ммоль) и диизопропилазоди-карбоксилат (12,85 мл, 65,28 ммоль). Спустя 2 ч реакционную смесь концентрировали на силикагеле и очищали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетат/гексаны) получали целевой продукт (25,2 г, 78%) в виде желтого масла. МС: 598 ES⁺ (C₂₇H₄₃N₃O₈SSi)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,00 (s, 6H); 0,83 (s, 9H); 1,31 (m, 9H); 1,34 (m, 3H); 3,10-3,25 (m, 1H); 3,59 (m, 2H); 3,99-4,41 (m, 5H); 5,17 (m, 2H); 5,72 (m, 2H); 7,93-8,16 (m, 4H).

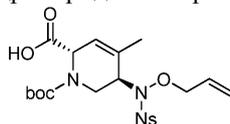
Промежуточное соединение 40: (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(гидроксиметил)-4-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



К раствору (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 39, 1 г, 1,67 ммоль) в ТГФ (11 мл) при 0°C добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М в ТГФ) (2,175 мл, 2,17 ммоль). Спустя 90 мин реакционную смесь концентрировали на силикагеле. После проведения хроматографии на силикагеле (0-70% этилацетат/гексаны) получали целевой продукт (0,732 г, 90%) в виде коричневато-бежевой пены. МС: 484 ES+ (C₂₁H₂₉N₃O₈S)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,31 (m, 9H); 1,35 (m, 3H); 3,20 (m, 1H); 3,41 (m, 2H); 3,96-4,37 (m, 5H); 4,76 (m, 1H); 5,19 (m, 2H); 5,66-5,84 (m, 2H); 7,94-8,18 (m, 4H).

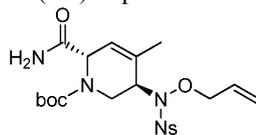
Промежуточное соединение 41: (2S,5R)-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоновая кислота



К раствору иодной кислоты (6 г, 31,26 ммоль) во влажном ацетонитриле (60 мл) (0,75 об.% воды) при комнатной температуре добавляли оксид хрома(VI) (10 мг, 0,10 ммоль). Смесь перемешивали до полного растворения. К раствору (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(гидрокси метил)-4-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 40, 5 г, 10,34 ммоль) во влажном ацетонитриле (60 мл) (0,75 об.% воды) при 0°C по каплям добавляли ранее полученный раствор иодной кислоты/оксида хрома (60 мл, 3 экв.). Спустя 30 мин реакционную смесь разбавляли простым эфиром и промывали 10% лимонной кислотой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением оранжевой пены (4,16 г, 81%). МС: 498 ES+ (C₂₁H₂₇N₃O₉S)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,26 (m, 9H); 1,31 (m, 3H); 3,02-3,25 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,17 (m, 3H); 4,65-4,77 (m, 1H); 5,12-5,21 (m, 2H); 5,68 (m, 1H); 5,88 (m, 1H); 7,92-8,17 (m, 4H).

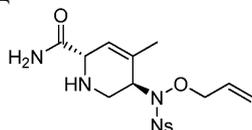
Промежуточное соединение 42: (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-карбамоил-4-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



К раствору (2S,5R)-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 41, 4,16 г, 8,36 ммоль) в ДМФА (35 мл) при комнатной температуре добавляли хлорид аммония (0,895 г, 16,72 ммоль), НАТУ (4,77 г, 12,54 ммоль) и DIEA (5,84 мл, 33,45 ммоль). Спустя 15 мин реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и дважды -смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После двукратного проведения хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетат/гексаны) получали целевой продукт (2,16 г, 52%) в виде желтой пены. МС: 497 ES+ (C₂₁H₂₈N₄O₈S)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,26 (m, 9H); 1,37 (m, 3H); 3,12-3,35 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 4,18 (m, 3H); 4,64-4,79 (m, 1H); 5,13-5,22 (m, 2H); 5,68 (m, 1H); 5,88 (m, 1H); 7,04 (m, 1H); 7,45 (bs, 1H); 7,90-8,18 (m, 4H).

Промежуточное соединение 43: (2S,5R)-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-4-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксамид

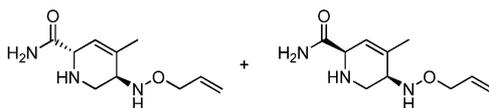


К раствору (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-карбамоил-4-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 42, 2,16 г, 4,35 ммоль) в ДХМ (20 мл) при комнатной температуре добавляли бромид цинка (0,700 мл, 13,05 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (1,450 г, 84%) в виде желтой пены.

МС: 397 ES+ (C₁₆H₂₀N₄O₆S)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,65 (m, 3H); 2,71 (m, 3H); 3,76 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,18-4,42 (m, 2H); 5,23 (m, 2H); 5,82 (m, 1H); 6,02 (m, 1H); 7,05 (bs, 1H); 7,30 (bs, 1H); 7,93-8,18 (m, 4H).

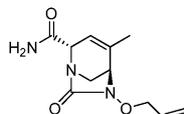
Промежуточное соединение 44: (2S,5R)-5-(аллилоксиамино)-4-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксамид и (2R,5R)-5-(аллилоксиамино)-4-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксамид



К раствору (2S,5R)-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-4-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 43, 1,4 г, 3,53 ммоль) и карбоната цезия (9,21 г, 28,25 ммоль) в ТГФ (100 мл) при комнатной температуре добавляли PS-тиофенол (3-(3-меркаптофенил)пропанамидометилполистирол) (1,55 ммоль/г) (9,12 г, 14,13 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через пористую стеклянную воронку и дважды промывали смолу ДХМ. Фильтрат концентрировали с получением желтого масла. После проведения хроматографии на силикагеле (0-5% метанол/дихлорметан) получали смеси транс- и цис-изомеров в соотношении 3:1 (0,473 г, 63,4%) в виде светло-желтого масла. Смесь использовали далее без разделения. МС: 212 ES⁺ (C₁₀H₁₇N₃O₂)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,73 (m, 3H); 2,63 (m, 1H); 2,97 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 4,12 (m, 2H); 5,11-5,26 (m, 2H); 5,92 (m, 1H); 6,45 (m, 1H); 7,00 (m, 1H); 7,33 (bs, 1H).

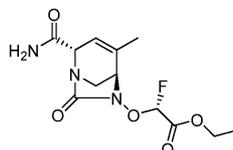
Промежуточное соединение 45: (2S,5R)-6-(аллилокси)-4-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



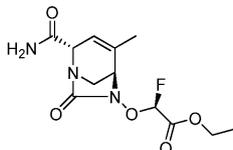
К раствору (2S,5R)-5-(аллилоксиамино)-4-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксамид и (2R,5R)-5-(аллилоксиамино)-4-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 44, 0,429 г, 2,03 ммоль) и DIEA (1,415 мл, 8,12 ммоль) в ацетонитриле (170 мл) при 0°C добавляли трифосген (0,241 г, 0,81 ммоль) в виде раствора в ацетонитриле (1,5 мл) со скоростью 0,1 мл/мин. После завершения добавления реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение двух дней. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетат/гексаны) получали продукт (0,312 г, 64,8%) в виде светло-желтого масла. МС: 238 ES⁺ (C₁₁H₁₅N₃O₃)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,79 (m, 3H); 3,19 (m, 2H); 3,81 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 4,36 (m, 2H); 5,24-5,45 (m, 3H); 5,89-6,00 (m, 1H); 7,28 (bs, 1H); 7,49 (bs, 1H).

Пример 31: (2R)-этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат



Пример 32: (2S)-этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат



Примеры 31-32.

К раствору (2S,5R)-6-(аллилокси)-4-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 45, 0,2972 г, 1,25 ммоль) в метаноле (6 мл) при комнатной температуре добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (0,391 г, 2,51 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,145 г, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали с получением оранжевой пленки. Оранжевую пленку растворяли в ДМФА (6 мл). Добавляли карбонат калия (0,519 г, 3,76 ммоль) и этилбромфторацетат (0,592 мл, 5,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через 0,45 мкм фильтр для удаления твердого карбоната калия. Фильтрат дважды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-65% этилацетат/гексаны) получали смесь диастереомеров в соотношении 1:1, 372 мг, 99%. Разделение диастереомеров проводили с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Atlantis T3, 19 мм × 150 мм, 5 мкм, 20-40% ацетонитрила в воде, 20 мл/мин, 15 мин). После лиофилизации получали оба диастереомера в виде белых твердых веществ. Были получены следующие продукты:

Пример 31: (первый элюируемый диастереомер): 108,8 мг, 29% МС: 302 ES+ (C₁₂H₁₆FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,23 (t, 3H); 1,82 (m, 3H); 3,19 (m, 1H); 3,29 (m, 1H); 3,96 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,24 (q, 2H); 5,52 (m, 1H); 6,28 (m, 1H); 7,32 (br s, 1H); 7,56 (br s, 1H).

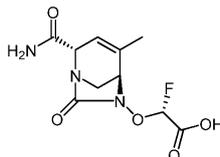
Пример 32: (второй элюируемый диастереомер): 103,3 мг, 27%

МС: 302 ES+ (C₁₂H₁₆FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,27 (t, 3H); 1,81 (m, 3H); 3,21 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 4,28 (q, 2H); 5,52 (m, 1H); 6,17 (m, 1H); 7,32 (br s, 1H); 7,55 (br s, 1H).

Стереохимию двух диастереомеров определяли на основании порядка их элюирования, а также на основании ингибирующей активности соответствующих карбоновых кислот (примеры 33 и 34): более активную кислоту, соответствующую первому элюируемому диастереомеру, обозначали как R-изомер.

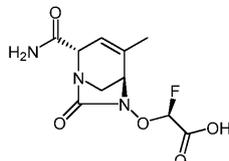
Пример 33. (2R)-2-(((2S,5R)-2-Карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты литиевая соль



К раствору (2R)-этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло-[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетата (Пример 31, 96,6 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воде (1 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (0,337 мл, 0,34 ммоль). Реакционную смесь выдерживали на ледяной бане и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли еще 0,2 экв. гидроксида лития. Спустя 15 мин pH реакционной смеси доводили до значения pH=7 с помощью 0,5н. HCl. ТГФ выпаривали, а оставшийся водный раствор замораживали и лиофилизировали с получением бледно-желтого твердого вещества. После проведения обращенно-фазовой ВЭЖХ и лиофилизации (УМС Carotenoid C30, 19 мм × 150 мм, 5 мкм, сопряженная с Synergi Polar RP 21,2 мм × 100 мм, 4 мкм, 0-40% ацетонитрила в воде, 20 мл/мин, 15 мин) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества, 34,8 мг, 40%. МС: 274 ES+ (C₁₀H₁₂FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,83 (m, 3H); 3,21 (m, 2H); 3,91 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 5,33 (m, 1H); 5,44 (m, 1H); 7,27 (br s, 1H); 7,53 (br s, 1H).

Пример 34. (2S)-2-(((2S,5R)-2-Карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты литиевая соль

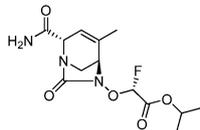


Указанное в заголовке соединение получали из (2S)-этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетата (пример 32, 91,8 мг, 0,30 ммоль) согласно методике для примера 33. Условия очистки были аналогичными; после лиофилизации получали грязно-белое твердое вещество, 11,7 мг, 14%.

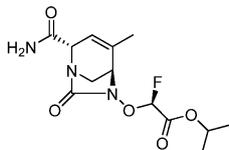
МС: 274 ES+ (C₁₀H₁₂FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,81 (m, 3H); 3,21 (m, 2H); 3,87 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 5,25 (m, 1H); 5,45 (m, 1H); 7,28 (br s, 1H); 7,54 (br s, 1H).

Пример 35. (2R)-Изопропил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат



Пример 36. (2S)-Изопропил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат



К раствору (2S,5R)-6-(аллилокси)-4-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 45, 0,15 г, 0,63 ммоль) в метаноле (3 мл) при комнатной температуре добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (0,197 г, 1,26 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,073 г, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем

концентрировали с получением оранжевой пленки. Оранжевую пленку растворяли в ДМФА (4 мл). Добавляли карбонат калия (0,175 г, 1,26 ммоль) и изопропил-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 18, 0,377 г, 1,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 ч, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через 0,45 мкм фильтр для удаления твердого карбоната калия. Фильтрат дважды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-65% этилацетат/гексаны) получали смесь диастереомеров в соотношении 1:1, 196 мг, 98%. Разделение диастереомеров проводили с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Atlantis T3, 19 мм × 150 мм, 5 мкм, 20-40% ацетонитрила в воде, 20 мл/мин, 15 мин).

После лиофилизации получали оба диастереомера в виде белых твердых веществ.

Пример 35: (первый элюируемый диастереомер): 58,6 мг, 31%.

МС: 316 ES+ (C₁₃H₁₈FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,22 (m, 6H); 1,81 (m, 3H); 3,17 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 5,01 (q, 2H); 5,51 (m, 1H); 6,23 (m, 1H); 7,31 (br s, 1H); 7,54 (br s, 1H).

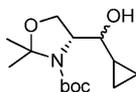
Пример 36: (второй элюируемый диастереомер): 53,8 мг, 29%.

МС: 316 ES+ (C₁₃H₁₈FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,28 (m, 6H); 1,81 (m, 3H); 3,19 (m, 1H); 3,29 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 5,06 (m, 1H); 5,52 (m, 1H); 6,14 (m, 1H); 7,32 (br s, 1H); 7,55 (br s, 1H).

Промежуточные вещества 46-50 были целенаправленно пропущены.

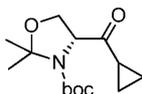
Промежуточное соединение 51: (R)-трет-бутил-4-(циклопропил(гидрокси)метил)-2,2-диметилпиперидин-3-карбоксилат



К раствору (R)-трет-бутил-4-формил-2,2-диметилпиперидин-3-карбоксилата (Aldrich, 12,44 г, 54,26 ммоль) в ТГФ (150 мл) при -78°C добавляли циклопропилмагния бромид (217 мл, 108,52 ммоль), по каплям. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию останавливали добавлением воды и разбавляли этилацетатом и рассолом. Полученную эмульсию фильтровали через целит и разделяли слои. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетат/гексаны) получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла (12,47 г, 85%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,16 (m, 2H); 0,37 (m, 2H); 0,82 (m, 1H); 1,45 (m, 15H); 2,87 (m, 1H); 3,86 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,74 (m, 1H).

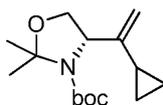
Промежуточное соединение 52: (R)-трет-бутил-4-(циклопропанкарбонил)-2,2-диметилпиперидин-3-карбоксилат



К раствору (R)-трет-бутил-4-(циклопропил(гидрокси)метил)-2,2-диметилпиперидин-3-карбоксилата (Промежуточное соединение 51, 12,47 г, 45,95 ммоль) в ДХМ (300 мл) при комнатной температуре добавляли периодат Десса-Мартина (29,2 г, 68,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Образовывалась эмульсия, которую фильтровали через целит. Слои разделяли и промывали органические вещества рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетат/гексаны) получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (11,15 г, 90%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,90 (m, 4H); 1,38 (m, 12H); 1,54 (m, 3H); 2,12 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,56 (m, 1H).

Промежуточное соединение 53: (S)-трет-бутил-4-(1-циклопропилвинил)-2,2-диметилпиперидин-3-карбоксилат

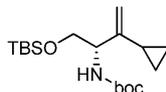


К суспензии трет-бутилата калия (9,29 г, 82,80 ммоль) в простом эфире (250 мл) при комнатной температуре добавляли бромид метилтрифенилфосфония (29,6 г, 82,80 ммоль). Смесь приобретала ярко-желтый цвет и ее нагревали до 40°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли раствор (R)-трет-бутил-4-(циклопропанкарбонил)-2,2-диметилпиперидин-3-карбоксилата (Промежуточное соединение 52, 11,15 г, 41,40 ммоль) в простом эфире (30 мл), и перемешивали реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию останавливали добавлением воды (10 мл) и разделяли слои. Водный слой однократно экстрагировали простым эфиром. Объединенные органические экстракты су-

шили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-15% этилацетат/гексаны) получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (9,84 г, 89%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,42 (m, 2H); 0,65 (m, 2H); 1,43 (m, 16H); 3,76 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 4,27 (m, 1H); 4,66 (m, 2H).

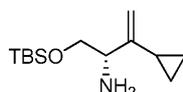
Промежуточное соединение 54: (S)-трет-бутил-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-циклопропилбут-3-ен-2-илкарбамат



К раствору (S)-трет-бутил-4-(1-циклопропилвинил)-2,2-диметилоразолидин-3-карбоксилата (Промежуточное соединение 53, 8,25 г, 30,86 ммоль) в метаноле (100 мл) при комнатной температуре добавляли моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (1,174 г, 6,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Добавляли еще 0,2 экв. моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты добавляли и нагревали при 80°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли триэтиламин (4,29 мл, 30,86 ммоль) и ди-трет-бутил-дикарбонат (3,37 г, 15,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали два дня, а затем концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате и однократно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученное масло растворяли в ДХМ (100 мл). Добавляли имидазол (2,73 г, 40,11 ммоль), 4-диметиламинопиридин (0,754 г, 6,17 ммоль) и трет-бутилдиметилсилил хлорид (4,65 г, 30,86 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердых веществ и дважды промывали рассолом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-10% этилацетат/гексаны) получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (6,77 г, 64%). МС: 342 ES+ ($\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$)

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,04 (s, 6H); 0,39 (m, 2H); 0,63 (m, 2H); 0,85 (s, 9H); 1,32 (m, 1H); 1,37 (m, 9H); 3,55 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,63 (s, 1H); 4,78 (s, 1H); 6,80 (m, 1H).

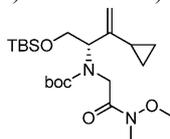
Промежуточное соединение 55: (S)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-циклопропилбут-3-ен-2-амин



К раствору (S)-трет-бутил-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-циклопропилбут-3-ен-2-илкарбамата (Промежуточное соединение 54, 6,77 г, 19,82 ммоль) в ДХМ (100 мл) при комнатной температуре добавляли бромид цинка (17,86 г, 79,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли еще 1 экв. бромида цинка. Спустя несколько часов реакционную смесь фильтровали и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Полученную эмульсию фильтровали через нейлоновый фильтр и разделяли слои. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (4,61 г, 96%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,04 (s, 6H); 0,39 (m, 2H); 0,63 (m, 2H); 0,87 (s, 9H); 1,35 (m, 1H); 1,81 (m, 2H); 3,33 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 4,59 (s, 1H); 4,83 (m, 1H).

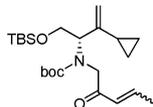
Промежуточное соединение 56: (S)-трет-бутил-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-циклопропилбут-3-ен-2-ил(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали из (S)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-циклопропилбут-3-ен-2-амин (Промежуточное соединение 55, 4,61 г, 19,09 ммоль) и 2-бром-N-метокси-N-метилацетамида (Промежуточное соединение 4, 3,16 г, 17,36 ммоль) по методике, приведенной для Промежуточного соединения 5. Целевой продукт получали в виде светло-желтого масла (4,94 г, 64%). МС: 443 ES+ ($\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$)

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,03 (m, 6H); 0,35 (m, 1H); 0,48 (m, 1H); 0,61 (m, 2H); 0,83 (m, 9H); 1,35 (m, 9H); 3,07 (m, 3H); 3,65 (m, 3H); 3,84 (m, 2H); 4,02 (m, 2H); 4,54 (m, 1H); 4,83 (m, 2H).

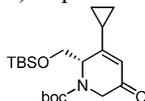
Промежуточное соединение 57: (S)-трет-бутил-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-циклопропилбут-3-ен-2-ил(2-оксопент-3-енил)карбамат



Суспензию хлорида церия (III) (27,8 г, 112,95 ммоль) в ТГФ (100 мл) при комнатной температуре интенсивно перемешивали в течение 2 ч. Суспензию охлаждали до -78°C и по каплям добавляли (Е)-проп-1-енилмагния бромид (0,5 М в ТГФ) (226 мл, 112,95 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. Затем по каплям добавляли (S)-трет-бутил-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-циклопропилбут-3-ен-2-ил(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (Промежуточное соединение 56, 5 г, 11,30 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и затем подогрели до 0°C в течение 15 мин. Реакцию останавливали добавлением 10% лимонной кислоты, дополнительно разбавляли водой и дважды экстрагировали простым эфиром. Органические вещества однократно промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетат/гексаны) получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла (4,0 г, 84%). МС: 424 ES+ ($\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}$)

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,03 (m, 6H); 0,43 (m, 2H); 0,61 (m, 2H); 0,83 (m, 9H); 1,34 (m, 10H); 1,84 (m, 2H); 2,04 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,84 (m, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,57 (m, 1H); 4,79 (m, 2H); 6,28 (m, 1H); 6,84 (m, 1H).

Промежуточное соединение 58: (S)-трет-бутил-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-циклопропил-5-оксо-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

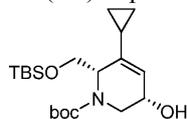


Указанное в заголовке соединение получали из (S)-трет-бутил-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-циклопропилбут-3-ен-2-ил(2-оксопент-3-енил)карбамата (Промежуточное соединение 57, 4 г, 9,44 ммоль) по методике, приведенной для Промежуточного соединения 7, с тем отличием, что реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Целевой продукт получали в виде светло-коричневого масла (2,97 г, 82%).

МС: 382 ES+ ($\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$)

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,01 (m, 6H); 0,62 (m, 1H); 0,80 (s, 9H); 1,00 (m, 3H); 1,42 (s, 9H); 1,61 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 4,19 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 5,72 (s, 1H).

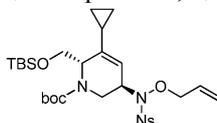
Промежуточное соединение 59: (2S,5S)-трет-бутил-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-циклопропил-5-гидрокси-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали из (S)-трет-бутил-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-циклопропил-5-оксо-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 58, 2,97 г, 7,78 ммоль) по методике, приведенной для Промежуточного соединения 10. Целевой продукт получали в виде коричневатого-бежевого масла (2,74 г, 92%). МС: 384 ES+ ($\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$)

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,02 (m, 6H); 0,34 (m, 1H); 0,47 (m, 1H); 0,64 (m, 2H); 0,85 (m, 9H); 1,26 (m, 1H); 1,39 (s, 9H); 2,65 (m, 1H); 3,89 (m, 3H); 4,05 (m, 1H); 4,95 (m, 1H); 5,34 (m, 1H).

Промежуточное соединение 60: (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-циклопропил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

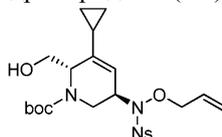


Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5S)-трет-бутил-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-циклопропил-5-гидрокси-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 59, 2,74 г, 7,14 ммоль) и N-(аллилокси)-2-нитробензолсульфонамид (1,85 г, 7,14 ммоль) по методике, приведенной для Промежуточного соединения 11. Целевой продукт получали в виде светло-желтого масла (3,19 г, 71%).

МС: 624 ES+ ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_8\text{SSi}$)

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,00 (m, 6H); 0,34 (m, 1H); 0,63 (m, 2H); 0,83 (m, 9H); 1,37 (m, 9H); 3,30 (m, 1H); 3,84 (m, 2H); 4,30 (m, 4H); 5,18 (m, 2H); 5,75 (m, 1H); 8,04 (m, 4H).

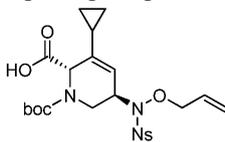
Промежуточное соединение 61: (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-3-циклопропил-2-(гидроксиметил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-циклопропил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 60, 3,19 г, 5,11 ммоль) по методике, приведенной для Промежуточного соединения 12. Целевой продукт получали в виде коричневато-бежевой пены (2,35 г, 90%). МС: 510 ES+ (C₂₃H₃₁N₃O₈S)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,32 (m, 2H); 0,62 (m, 2H); 1,35 (m, 9H); 3,30 (m, 1H); 3,67 (m, 2H); 4,27 (m, 4H); 4,71 (m, 1H); 5,19 (m, 2H); 5,71 (m, 1H); 8,04 (m, 4H).

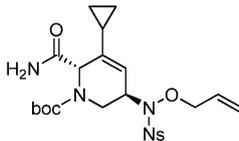
Промежуточное соединение 62: (2S,5R)-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-циклопропил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-3-циклопропил-2-(гидроксиметил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 61, 2,35 г, 4,61 ммоль) по методике, приведенной для Промежуточного соединения 13. Целевой продукт получали в виде оранжевой пены (2,28 г, 94%).

МС: 524 ES+ (C₂₃H₂₉N₃O₉S)

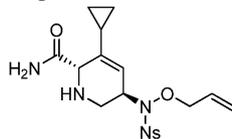
Промежуточное соединение 63: (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-карбамоил-3-циклопропил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-циклопропил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 62, 2,28 г, 4,35 ммоль) по методике, приведенной для Промежуточного соединения 14. Целевой продукт получали в виде оранжевой пены (1,07 г, 47%). МС: 523 ES+ (C₂₃H₃₀N₄O₈S)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,23 (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 1,35 (m, 9H); 3,58 (m, 1H); 4,23 (m, 3H); 4,72 (m, 1H); 5,19 (m, 2H); 5,71 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,59 (m, 1H); 8,04 (m, 4H).

Промежуточное соединение 64: (2S,5R)-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-3-циклопропил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксамид

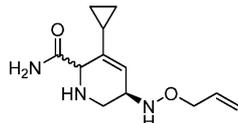


Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-трет-бутил-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-карбамоил-3-циклопропил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 63, 0,932 г, 1,78 ммоль) по методике, приведенной для Промежуточного соединения 25. Целевой продукт получали в виде оранжевой пены (0,518 г, 68%).

МС: 423 ES+ (C₁₈H₂₂N₄O₆S)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,18 (m, 2H); 0,53 (m, 2H); 1,29 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,58 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 4,36 (m, 2H); 4,96 (m, 1H); 5,24 (m, 2H); 5,80 (m, 1H); 7,07 (bs, 1H); 7,39 (bs, 1H); 8,04 (m, 4H).

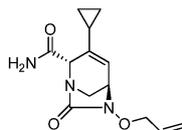
Промежуточное соединение 65: (R)-5-(аллилоксиамино)-3-циклопропил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-5-(N-(аллилокси)-2-нитрофенилсульфонамидо)-3-циклопропил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 64, 0,518 г, 1,23 ммоль) по методике, приведенной для Промежуточного соединения 26. Целевой продукт получали в виде светло-желтого масла (0,171 г, 59%). Продукт представлял собой смесь диастереомеров. МС: 238 ES+ (C₁₂H₁₉N₃O₂)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,28 (m, 2H); 0,41 (m, 2H); 0,54 (m, 2H); 1,33 (m, 1H); 2,49 (m, 1H); 2,64 (m, 1H); 2,93 (m, 1H); 3,23 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 4,07 (m, 2H); 5,19 (m, 3H); 5,89 (m, 1H); 6,26 (m, 1H); 6,97 (bs, 1H); 7,34 (bs, 1H).

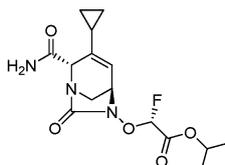
Промежуточное соединение 66: (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-циклопропил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксаимид



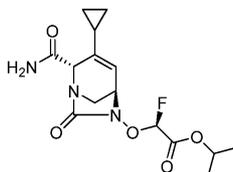
Указанное в заголовке соединение получали из (R)-5-(аллилоксиамино)-3-циклопропил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксамида (Промежуточное соединение 65, 0,316 г, 1,33 ммоль) по методике, приведенной для Промежуточного соединения 27. Целевой продукт получали в виде бесцветного масла (0,261 г, 74%). МС: 264 ES+ (C₁₃H₁₇N₃O₃)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,37 (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 1,20 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,33 (m, 2H); 5,28 (m, 2H); 5,93 (m, 2H); 7,30 (bs, 1H); 7,86 (bs, 1H).

Пример 37. (2R)-Изопропил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат



Пример 38. (2S)-Изопропил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат



К раствору (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-циклопропил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамида (Промежуточное соединение 66, 0,15 г, 0,57 ммоль) в метаноле (3 мл) при комнатной температуре добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (0,178 г, 1,14 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,066 г, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали с получением оранжевой пленки. Оранжевую пленку растворяли в ДМФА (4 мл). Добавляли карбонат калия (0,157 г, 1,14 ммоль) и изопропил-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 18, 0,340 г, 1,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через 0,45 мкм фильтр для удаления твердого карбоната калия. Фильтрат дважды промывали смесью раствора и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-65% этилацетат/гексаны) получали смесь диастереомеров в соотношении 1:1, 166,3 мг, 86%. Разделение диастереомеров проводили с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Atlantis T3, 19 мм × 150 мм, 5 мкм, 20-40% ацетонитрила в воде, 20 мл/мин, 15 мин). После лиофилизации получали оба диастереомера в виде белых твердых веществ.

Пример 37: (первый элюируемый диастереомер): 47,3 мг, 24%.

МС: 342 ES+ (C₁₅H₂₀FN₃O₅)

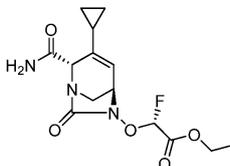
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,39 (m, 2H); 0,61 (m, 1H); 1,19 (d, 3H); 1,21 (m, 1H); 1,24 (d, 3H); 2,99 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 5,00 (m, 1H); 5,87 (m, 1H); 6,20 (m, 1H); 7,36 (br s, 1H); 7,90 (br s, 1H).

Пример 38: (второй элюируемый диастереомер): 49,8 мг, 26%.

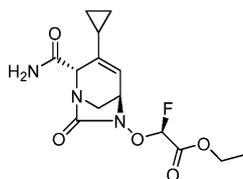
МС: 342 ES+ (C₁₅H₂₀FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,41 (m, 2H); 0,62 (m, 1H); 1,22 (m, 1H); 1,27 (d, 3H); 1,29 (d, 3H); 3,03 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 5,05 (m, 1H); 5,91 (m, 1H); 6,12 (m, 1H); 7,37 (br s, 1H); 7,93 (br s, 1H).

Пример 39. (2R)-Этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат



Пример 40. (2S)-Этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат



К раствору (2S,5R)-6-(аллилокси)-3-циклопропил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 66, 0,2972 г, 1,13 ммоль) в метаноле (6 мл) при комнатной температуре добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (0,352 г, 2,26 ммоль) и тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,130 г, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали с получением оранжевой пленки. Оранжевую пленку растворяли в ДМФА (6 мл). Добавляли карбонат калия (0,468 г, 3,39 ммоль) и этилбромфтороацетат (0,534 мл, 4,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через 0,45 мкм фильтр для удаления твердого карбоната калия. Фильтрат дважды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-65% этилацетат/гексаны) получали смесь диастереомеров в соотношении 1:1, 303,7 мг, 82%. Разделение диастереомеров проводили с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Atlantis T3, 19 мм × 150 мм, 5 мкм, 20-40% ацетонитрила в воде, 20 мл/мин, 15 мин). После лиофилизации получали оба диастереомера в виде белых твердых веществ.

Пример 39: (первый элюируемый диастереомер): 107 мг, 29%

МС: 328 ES⁺ (C₁₄H₁₈FN₃O₅)

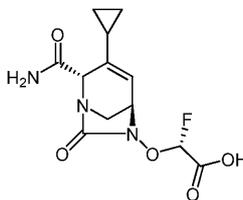
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,39 (m, 2H); 0,61 (m, 2H); 1,21 (m, 4H); 3,01 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,19 (m, 2H); 4,29 (s, 1H); 5,88 (m, 1H); 6,22 (m, 1H); 7,36 (br s, 1H); 7,91 (brs, 1H).

Пример 40: (второй элюируемый диастереомер): 110,9 мг, 30%.

МС: 328 ES⁺ (C₁₄H₁₈FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,40 (m, 2H); 0,61 (m, 2H); 1,26 (m, 4H); 3,04 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,26 (m, 3H); 5,90 (m, 1H); 6,24 (m, 1H); 7,36 (br s, 1H); 7,92 (br s, 1H).

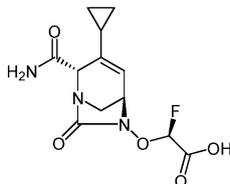
Пример 41. (2R)-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты литиевая соль



К раствору (2R)-этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетата (пример 39, 96,6 мг, 0,30 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воде (1 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (1 М) (0,310 мл, 0,31 ммоль). Реакционную смесь выдерживали на ледяной бане и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли еще 0,2 экв. гидроксида лития. Спустя 15 мин pH реакционной смеси доводили до значения pH = 7 с помощью 0,5н. HCl. Смесь замораживали и лиофилизировали с получением бледно-желтого твердого вещества, 90,4 мг. После проведения обращенно-фазовой ВЭЖХ (УМС Carotenoid 30, 19 мм × 150 мм, 5 мкм, сопряженная с Synergi Polar RP, 21,2 мм × 100 мм, 4 мкм, 0-25% ацетонитрила в воде, 20 мл/мин, 5 мин) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества, 45,9 мг, 52%. МС: 300 ES⁺ (C₁₂H₁₄FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,38 (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 1,20 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 5,24 (m, 1H); 5,89 (m, 1H); 7,30 (br s, 1H); 7,88 (br s, 1H).

Пример 42. (2R)-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты литиевая соль

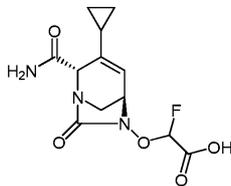


К раствору (2S)-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты (пример 40, 96,6 мг, 0,30 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воде (1) при 0°C добавляли гидроксид лития (1 М) (0,310 мл, 0,31 ммоль). Реакционную смесь выдерживали на ледяной бане и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли еще 0,2 экв. гидроксида лития. Спустя 15 мин pH реакционной смеси доводили до значения pH = 7 с помощью 0,5н. HCl. Смесь замораживали и лиофилизировали с получением бледно-желтого твердого вещества, 90,6 мг. После проведения обращенно-фазовой

ВЭЖХ (УМС Carotenoid 30, 19 мм × 150 мм, 5 мкм, сопряженная с Synergi Polar RP, 21,2 мм × 100 мм, 4 мкм, 0-25% ацетонитрила в воде, 20 мл/мин, 5 мин) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества, 41,2 мг, 45%. МС: 300 ES+ (C₁₂H₁₄FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,39 (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 1,20 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 5,24 (m, 1H); 5,90 (m, 1H); 7,31 (br s, 1H); 7,90 (br s, 1H).

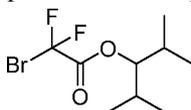
Пример 43. 2-(((2S,5R)-2-Карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты литиевая соль



(2R)-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусную кислоту (пример 41, 8 мг, 0,03 ммоль) и (2S)-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-циклопропил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусную кислоту (пример 42, 8 мг, 0,03 ммоль) объединяли в янтарной пробирке. Добавляли воду (1,5 мл). Смесь замораживали и лиофилизировали с получением белого твердого вещества, 16 мг. МС: 300 ES+ (C₁₂H₁₄FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,39 (m, 2H); 0,58 (m, 2H); 1,19 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 5,89 (m, 1H); 7,29 (br s, 1H); 7,88 (br s, 1H).

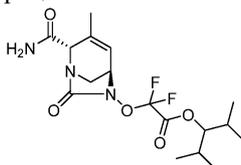
Промежуточное соединение 67: (1-изопропил-2-метилпропил)-2-бром-2,2-дифторацетат



К раствору 2,4-диметилпентан-3-ола (0,72 мл, 5,17 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,81 мл, 10,34 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C по каплям добавляли 2-бром-2,2-дифторацетилхлорид (0,49 мл, 5,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение ночи. Реакцию останавливали добавлением 10 мл 1н. соляной кислоты. Слои разделяли. Органические вещества дважды промывали водой, однократно рассолом, затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-оранжевого масла, 1,95 г, колич. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ: 0,95 (m, 12H); 2,06 (m, 2H); 4,74 (m, 1H).

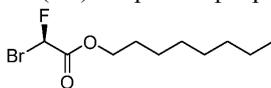
Пример 44. (1-Изопропил-2-метилпропил)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2,2-дифторацетат



К раствору (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 193, 150 мг, 0,76 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (210,27 мг, 1,52 ммоль) и (1-изопропил-2-метилпропил) 2-бром-2,2-дифторацетат (Промежуточное соединение 67, 623,28 мг, 2,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Добавляли еще 2 экв. (1-изопропил-2-метилпропил) 2-бром-2,2-дифторацетата и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали для удаления карбоната калия. Фильтрат трижды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-15% ацетон/дихлорметан) и лиофилизации получали указанное в заголовке соединение в виде светло-оранжевой липкой пленки, 44,6 мг, 13%. МС: 390 ES+ (C₁₇H₂₅FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,86 (m, 12H); 1,64 (s, 3H); 1,99 (m, 2H); 3,15 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 4,28 (s, 1H); 4,69 (m, 1H); 6,03 (m, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,85 (s, 1H).

Промежуточное соединение 68: октил-(2R)-2-бром-2-фторацетат

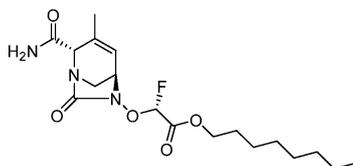


К суспензии (2R)-2-бром-2-фторуксусной кислоты; (1S)-1-фенилэтанамин (Промежуточное соединение 168, 642,8 мг, 2,31 ммоль) и 1-октанола (554 мг, 5,78 ммоль) в ДХМ (9 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли хлортриметилсилан (1,19 мл, 9,39 ммоль). Суспензия превращалась в раствор и ее перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь трижды промывали

водой. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-10% этилацетат/гексаны) получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветной жидкости, 554,9 мг, 89%.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ : 0,84 (m, 3H); 1,24 (m, 10H); 1,61 (m, 2H); 4,22 (m, 2H); 7,25 (d, 1H).

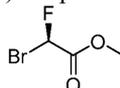
Пример 45. Октил-(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат



К раствору (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамиды (Промежуточное соединение 193, 150 мг, 0,76 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и ДМФА (0,5 мл) добавляли октил-(2R)-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 68, 0,09 мл, 2,06 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли DBU (0,11 мл, 0,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем разбавляли этилацетатом и трижды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. После проведения хроматографии на силикагеле (0-60% этилацетат/гексаны) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества, 247,9 мг, 84%. МС: 386 ES+ ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_5$)

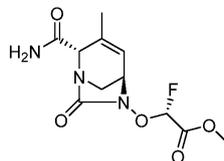
^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ : 0,86 (m, 3H); 1,25 (m, 10H); 1,59 (m, 5H); 3,04 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,16 (m, 3H); 6,00 (m, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,81 (s, 1H).

Промежуточное соединение 69: октил-(2R)-2-бром-2-фторацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2R)-2-бром-2-фторуксусной кислоты; (1S)-1-фенилэтанамин (Промежуточное соединение 168, 526,2 мг, 1,89 ммоль) и метанола (260 мг, 5,68 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 68 с получением белого масла/твердого вещества, 260 мг, 80%. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ : 3,84 (s, 3H); 6,52 (d, 1H).

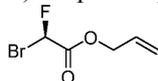
Пример 46. Метил-(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамиды (Промежуточное соединение 193, 120 мг, 0,61 ммоль) и метил-(2R)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 69, 0,09 мл, 1,52 ммоль) согласно методике для примера 45 в виде белой пены, 81,2 мг, 46%. МС: 288 ES+ ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_5$)

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ : 1,63 (s, 3H); 3,07 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,05 (m, 1H); 4,19 (s, 1H); 6,02 (m, 1H); 6,24 (m, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,81 (s, 1H).

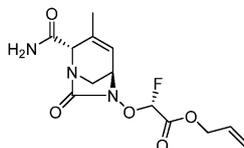
Промежуточное соединение 70: аллил-(2R)-2-бром-2-фторацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2R)-2-бром-2-фторуксусной кислоты; (1S)-1-фенилэтанамин (Промежуточное соединение 168, 510 мг, 1,83 ммоль) и аллилового спирта (0,37 мл, 5,5 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 68 с получением бесцветной жидкости, 100 мг, 28%.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ : 4,71 (m, 2H); 5,31 (m, 2H); 5,86 (m, 1H); 6,55 (d, 1H).

Пример 47. Аллил-(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат



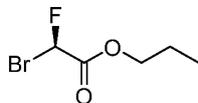
Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамиды (Промежуточное соединение 193, 50 мг, 0,25 ммоль) и ал-

лил-(2R)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 70, 100 мг, 0,51 ммоль) согласно методике для Примера 45 с получением белой пены, 61,3 мг, 77%.

МС: 314 ES+ (C₁₃H₁₆FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,63 (s, 3H); 3,55 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,19 (s, 1H); 4,70 (m, 2H); 5,36 (m, 2H); 5,90 (m, 1H); 6,01 (m, 1H); 6,28 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,82 (s, 1H).

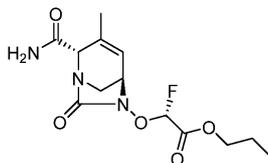
Промежуточное соединение 71: пропил-(2R)-2-бром-2-фторацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2R)-2-бром-2-фторуксусной кислоты; (1S)-1-фенилэтанамин (Промежуточное соединение 168, 444,9 мг, 1,6 ммоль) и 1-пропанола (0,3 мл, 4 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 68 с получением бесцветной жидкости, 318 мг, 100%.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ: 0,92 (t, 3H); 1,67 (m, 2H); 4,19 (m, 2H); 6,51 (d, 1H).

Пример 48. Пропил-(2R)-2-[[2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат

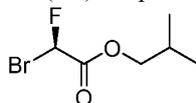


Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамида (Промежуточное соединение 193, 150 мг, 0,76 ммоль) и пропил-(2R)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 71, 302,78 мг, 1,52 ммоль) согласно методике для Примера 45 с получением белой липкой пены, 156 мг, 65%.

МС: 316 ES+ (C₁₃H₁₈FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,89 (t, 3H); 1,61 (m, 5H); 3,05 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,13 (m, 2H); 4,19 (m, 1H); 6,01 (m, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,82 (s, 1H).

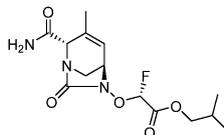
Промежуточное соединение 72: изобутил-(2R)-2-бром-2-фторацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2R)-2-бром-2-фторуксусной кислоты; (1S)-1-фенилэтанамин (Промежуточное соединение 168, 487,5 мг, 1,75 ммоль) и 2-метил-1-пропанола (0,4 мл, 4,38 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 68 с получением бесцветной жидкости, 373 мг, 100%.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ: 0,91 (d, 6H); 1,97 (m, 1H); 4,00 (m, 2H); 6,51 (d, 1H).

Пример 49. Изобутил-(2R)-2-[[2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат

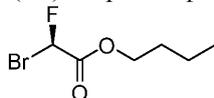


Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамида (Промежуточное соединение 193, 150 мг, 0,76 ммоль) и изобутил-(2R)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 72, 372,73 мг, 1,75 ммоль) согласно методике для Примера 45 с получением белой липкой пены, 161 мг, 64%.

МС: 330 ES+ (C₁₄H₂₀FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,90 (d, 6H); 1,63 (s, 3H); 1,90 (m, 1H); 3,05 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,97 (m, 2H); 4,04 (m, 1H); 4,20 (s, 1H); 6,00 (m, 1H); 6,27 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,82 (s, 1H).

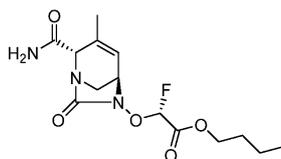
Промежуточное соединение 73: бутил-(2R)-2-бром-2-фторацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2R)-2-бром-2-фторуксусной кислоты; (1S)-1-фенилэтанамин (Промежуточное соединение 168, 400 мг, 1,44 ммоль) и 1-бутанола (0,33 мл, 3,6 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 68 с получением бесцветной жидкости, 322 мг, колич.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ: 0,88 (t, 3H); 1,33 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 4,23 (m, 2H); 6,50 (d, 1H).

Пример 50. Бутил-(2R)-2-[[*(2S,5R)*-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат

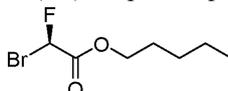


Указанное в заголовке соединение получали из (*2S,5R*)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамида (Промежуточное соединение 193, 150 мг, 0,76 ммоль) и бутил-(2R)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 73, 322,49 мг, 1,51 ммоль) согласно методике для Примера 45 с получением белой липкой пены, 198 мг, 79%.

МС: 330 ES⁺ (C₁₄H₂₀FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,88 (t, 3H); 1,35 (m, 2H); 1,59 (m, 2H); 1,63 (s, 3H); 3,06 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,20 (m, 2H); 4,21 (s, 1H); 6,00 (m, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,82 (s, 1H).

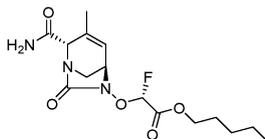
Промежуточное соединение 74: пентил-(2R)-2-бром-2-фторацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2R)-2-бром-2-фторуксусной кислоты; (1S)-1-фенилэтанамин (Промежуточное соединение 168, 474,2 мг, 1,71 ммоль) и 1-пентанола (0,46 мл, 4,26 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 68 с получением бесцветной жидкости, 363 мг, 93%.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ: 0,88 (m, 3H); 1,28 (m, 4H); 1,60 (m, 2H); 4,17 (m, 2H); 6,45 (d, 1H).

Пример 51. Пентил-(2R)-2-[[*(2S,5R)*-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат

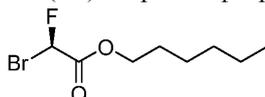


Указанное в заголовке соединение получали из (*2S,5R*)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамида (Промежуточное соединение 193, 150 мг, 0,76 ммоль) и пентил-(2R)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 74, 362,73 мг, 1,6 ммоль) согласно методике для Примера 45 с получением липкой белой пены, 225 мг, 86%.

МС: 344 ES⁺ (C₁₅H₂₂FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,87 (m, 3H); 1,30 (m, 4H); 1,58 (m, 2H); 1,63 (s, 3H); 3,04 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,20 (m, 2H); 4,21 (s, 1H); 6,00 (m, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,82 (s, 1H).

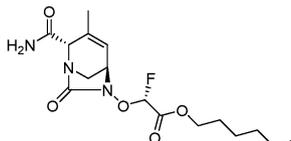
Промежуточное соединение 75: гексил-(2R)-2-бром-2-фторацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2R)-2-бром-2-фторуксусной кислоты; (1S)-1-фенилэтанамин (Промежуточное соединение 168, 400 мг, 1,44 ммоль) и гексилового спирта (0,45 мл, 3,6 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 68 с получением бесцветной жидкости, 313 мг, 90%.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ: 0,86 (m, 3H); 1,22 (m, 6H); 1,59 (m, 2H); 4,17 (m, 2H); 6,45 (d, 1H).

Пример 52. Гексил-(2R)-2-[[*(2S,5R)*-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат

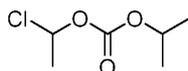


Указанное в заголовке соединение получали из (*2S,5R*)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамида (Промежуточное соединение 193, 150 мг, 0,76 ммоль) и гексил-(2R)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 75, 313,62 мг, 1,3 ммоль) согласно методике для Примера 45 с получением липкой белой пены, 224 мг, 82%.

МС: 358 ES⁺ (C₁₆H₂₄FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,87 (m, 3H); 1,30 (m, 6H); 1,57 (m, 2H); 1,62 (s, 3H); 3,04 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,19 (m, 2H); 4,20 (s, 1H); 6,00 (m, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,82 (s, 1H).

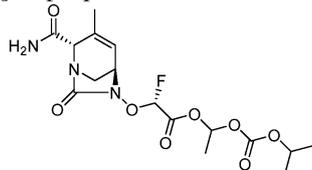
Промежуточное соединение 76: 1-хлорэтилизопропилкарбонат



К раствору 2-пропанола (0,64 мл, 8,39 ммоль) и пиридина (0,79 мл, 9,79 ммоль) при -78°C по каплям добавляли 1-хлорэтилхлорформиат (0,76 мл, 6,99 ммоль). Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали ее в течение ночи. Реакционная смесь превращалась в твердый белый сгусток и была подвергнута обработке ультразвуком в дихлорметане. Полученную суспензию концентрировали и растворяли белое твердое вещество в этилацетате, и промывали водой и рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости, 1,29 г, 99%.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ : 1,35 (m, 6H); 1,84 (d, 3H); 4,96 (m, 1H); 4,44 (m, 1H).

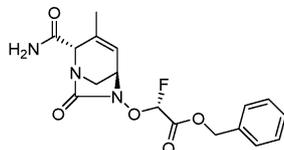
Пример 53. 1-Изопропоксикарбонилоксиэтил-(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат



К раствору (2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторуксусной кислоты (пример 4, 194,46 мг, 0,71 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,12 мл, 0,71 ммоль) и 1-хлорэтилизопропилкарбоната (Промежуточное соединение 76, 237,15 мг, 1,42 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре добавляли тетрабутилхлорид аммония (162,22 мг, 0,71 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение около 4 ч, затем разбавляли этилацетатом и дважды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. После проведения хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетат/гексаны) получали указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров в соотношении 1:1, в виде белой пены, 33,2 мг, 11%. МС: 404 ES+ ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_8$)

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ : 1,23 (m, 6H); 1,46 (m, 3H); 1,62 (m, 3H); 3,05 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,19 (s, 1H); 4,80 (m, 1H); 6,00 (m, 1H); 6,33 (dd, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,80 (d, 1H).

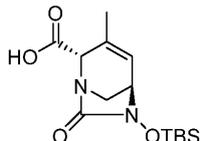
Пример 54. (2R)-бензил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат



DBU (8,83 мл, 58,57 ммоль) в ДМФА (30 мл) по каплям добавляли к раствору (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 193, 10,5 г, 53,25 ммоль) и (R)-бензил-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 171, 14,47 г, 58,57 ммоль) в ДМФА (100 мл) при -40°C в течение 30 мин в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при -40°C в течение 30 мин, затем реакцию останавливали добавлением воды (15 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (3×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-40% этилацетат/петролейный эфир) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества, 8,8 г, 45%. МС: 364 ES+ ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5$)

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 1,62 (s, 3H); 2,92 (d, 1H); 3,75 (d, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,02 (s, 1H); 5,25 (s, 2H); 5,76 (s, 1H); 6,33 (d, 1H); 7,38 (m, 5H); 7,39 (s, 1H); 7,85 (s, 1H).

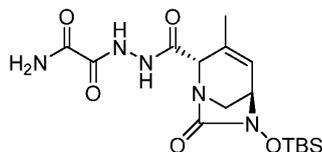
Промежуточное соединение 77: (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновая кислота



К раствору метил-(2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 185, 538,5 мг, 1,65 ммоль) в DCE (3 мл) в пробирке для микроволновой печи объемом 20 мл добавляли гидроксид триметилолова (477,17 мг, 2,64 ммоль). Реакцию проводили в микроволновой печи в течение 2 ч при 80°C . Удаляли растворитель и растворяли полученный остаток в этилацетате и трижды промывали 0,01н. раствором бисульфата калия и однократно - рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением оранжевой пены, 649 мг, 100%. МС: 313 ES+ ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,00 (s, 6H); 0,78 (s, 9H); 1,50 (s, 3H); 2,92 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 5,85 (m, 1H).

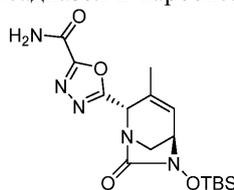
Промежуточное соединение 78: 2-[2-[(2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбонил]гидразино]-2-оксоацетамид



К раствору (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 397,5 мг, 1,02 ммоль) в ДМФА (6 мл) при 0°C добавляли гидразид оксаминовой кислоты (209,83 мг, 2,04 ммоль), HATU (387 мг, 1,02 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,57 мл, 3,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли этилацетатом и однократно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный раствор содержал часть продукта и был подвергнут однократной экстракции этилацетатом. Объединенные органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла. После проведения хроматографии на силикагеле (0-5% метанол) получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества, 142 мг, 35%. МС: 398 ES+ (C₁₆H₂₇N₅O₅Si)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,00 (s, 6H); 0,78 (s, 9H); 1,53 (s, 3H); 2,95 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 4,04 (s, 1H); 5,98 (m, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 10,30 (s, 1H); 10,48 (s, 1H).

Промежуточное соединение 79: 5-[(2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид

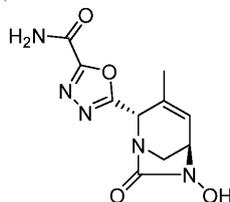


К раствору 2-[2-[(2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбонил]гидразино]-2-оксоацетамид (Промежуточное соединение 78, 142 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ (6 мл) при комнатной температуре добавляли 4-нитробензолсульфонилхлорид (79,17 мг, 0,36 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,19 мл, 1,07 ммоль). Реакционная смесь приобретала желтый цвет и ее перемешивали в течение 30 мин, затем разбавляли дихлорметаном и промывали рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. После проведения хроматографии на силикагеле (0-5% метанол/дихлорметан) получали указанное в заголовке соединение в виде оранжевой пены, 93,8 мг, 69%.

МС: 380 ES+ (C₁₆H₂₅N₅O₄Si)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,00 (s, 6H); 0,77 (s, 9H); 1,53 (s, 3H); 3,02 (m, 2H); 3,70 (m, 1H); 5,01 (s, 1H); 6,14 (m, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,53 (s, 1H).

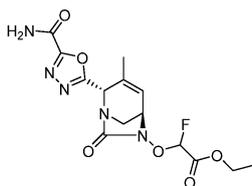
Промежуточное соединение 80: 5-[(2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид



К раствору 5-[(2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 79, 267,6 мг, 0,71 ммоль) в этилацетате (6 мл) добавляли HF-пиридин (0,04 мл, 1,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч, затем добавляли еще 2 экв. HF-пиридина и перемешивали реакционную смесь в течение еще 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневатого-бежевого твердого вещества, 245 мг, 99%. МС: 266 ES+ (C₁₀H₁₁N₅O₄)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,52 (s, 3H); 3,01 (m, 2H); 3,66 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 6,18 (m, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,45 (m, 1H).

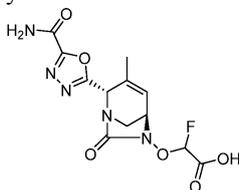
Промежуточное соединение 81: этил-(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(5-карбамоил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат



К раствору 5-[(2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 80, 176,8 мг, 0,67 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли этил-(2S)-2-бром-2-фторацетат (0,16 мл, 1,33 ммоль) и карбонат калия (276,39 мг, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем разбавляли этилацетатом, фильтровали и трижды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла. После проведения хроматографии на силикагеле (0-70% этилацетат/гексаны) получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтой пленки, 66,8 мг, 27%. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 7:3. МС: 370 ES+ (C₁₄H₁₆FN₅O₆)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,25 (m, 3H); 1,72 (s, 3H); 3,20 (m, 2H); 4,19 (m, 1H); 5,30 (m, 1H); 6,25 (m, 1H); 6,26 (m, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,65 (s, 1H).

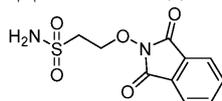
Пример 55. 2-[[[(2S,5R)-2-(5-карбамоил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетатной кислоты литиевая соль



К раствору этил-(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(5-карбамоил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетата (Промежуточное соединение 81, 66,8 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (0,5 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (0,18 мл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли еще 0,5 экв. гидроксида лития. Спустя 10 мин реакцию смесь обрабатывали еще 0,5 экв. гидроксида лития. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, нейтрализовали добавлением 0,5н. HCl, замораживали и лиофилизировали с получением желтого твердого вещества. После проведения обращенно-фазовой ISCO (50 г RediSep Gold C18, 100% воды, 4 мин; затем 0-50% ацетонитрил/вода) получали указанное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого вещества, 26 мг, 36%. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 7:3. МС: 342 ES+ (C₁₂H₁₂FN₅O₆)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,70 (s, 3H); 3,20 (m, 2H); 4,15 (m, 1H); 5,20 (s, 1H); 5,28 (m, 1H); 6,27 (m, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,65 (s, 1H).

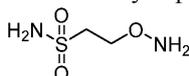
Промежуточное соединение 82: 2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)оксиэтансульфонамид



К суспензии 2-гидроксиэтансульфонамида (Енамин, 1,92 мл, 7,19 ммоль), N-гидроксифталимида (1,41 г, 8,63 ммоль) и трифенилфосфина (2,26 г, 8,63 ммоль) при 0°C по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,7 мл, 8,63 ммоль). Реакционная смесь приобретала темно-оранжевый, а затем бледно-желтый цвет. После перемешивания в течение около 3 ч реакцию смесь концентрировали с получением вязкого бледно-желтого масла, которое подвергали очистке путем промывки этилацетатом/гексанами. Белое твердое вещество собирали фильтрацией и оно представляло собой указанное в заголовке соединение, 1,8 г, 70%. МС: 271 ES+ (C₁₀H₁₀N₂O₅S)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,52 (m, 2H); 4,50 (m, 2H); 6,96 (s, 2H); 7,87 (s, 4H).

Промежуточное соединение 83: 2-аминооксиэтансульфонамид

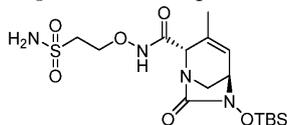


К раствору 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)оксиэтансульфонамида (Промежуточное соединение 82, 740 мг, 2,05 ммоль) в ДХМ (20 мл) при комнатной температуре добавляли метилгидразин (0,11 мл, 2,05 ммоль). Сразу же образовался осадок. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение около 2 ч, затем концентрировали. Твердое вещество подвергали очистке путем промывки ДХМ и собирали фильтрацией. Твердое вещество подвергали очистке путем промывки метанолом и отфильтровывали полученное белое твердое вещество. Спектр ЯМР твердого вещества показал, что оно представляло собой побочный продукт. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества, 228,2 мг, 58%. Спектр ЯМР показал получение 73% целевого

продукта.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 3,27 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 6,11 (bs, 2H); 6,79 (s, 2H).

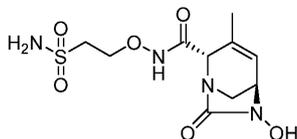
Промежуточное соединение 84: (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-N-(2-сульфамойлэтокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



К раствору (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 465,74 мг, 1,19 ммоль) в ДМФА (8 мл) при 0°C добавляли 2-аминооксизтансульфонамид (Промежуточное соединение 83, 228,96 мг, 1,19 ммоль), НАТУ (453,43 мг, 1,19 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,57 мл, 3,26 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 1 ч при 0°C , затем разбавляли этилацетатом и дважды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла. После проведения хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетат/гексаны) получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла, 343 мг, 66%. МС: 435 ES+ ($\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{SiS}$)

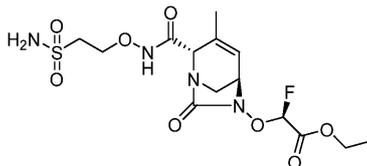
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,00 (s, 6H); 0,78 (s, 9H); 1,45 (s, 3H); 2,97 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 3,57 (m, 2H); 3,84 (m, 1H); 4,02 (m, 2H); 6,01 (m, 1H); 6,80 (s, 2H); 11,74 (s, 1H).

Промежуточное соединение 85: (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-(2-сульфамойлэтокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



К раствору (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-N-(2-сульфамойлэтокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 84, 343 мг, 0,79 ммоль) в этилацетате (4 мл) добавляли HF-пиридин (0,04 мл, 1,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли еще 2 экв. HF-пиридина и перемешивали реакционную смесь в течение еще одного часа. Спустя 6 ч и в общей сложности 7 экв. HF-пиридина реакция была завершена. Реакционную смесь фильтровали, собирая грязно-белое твердое вещество. Твердое вещество стало вязким и прилипло к фильтру. Для промывки фильтра и переноса твердого вещества в колбу использовали этилацетат и небольшое количество метанола. Растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества, 337 мг, 100%. МС: 321 ES+ ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$)

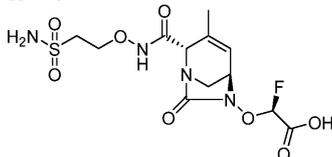
Промежуточное соединение 86: этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(2-сульфамойлэтоксикарбамоил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-(2-сульфамойлэтокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 85, 279,32 мг, 0,65 ммоль) и этил-(2S)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 174, 0,08 мл, 0,65 ммоль) согласно методике для примера 45 с получением светло-желтого масла, 26,7 мг, 10%. МС: 425 ES+ ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_8\text{S}$)

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,25 (m, 3H); 1,60 (m, 3H); 3,15 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 4,02 (m, 3H); 4,07 (m, 2H); 4,28 (m, 2H); 6,13 (m, 1H); 6,16 (d, 1H); 6,95 (s, 2H); 11,91 (s, 1H).

Пример 56. (2S)-2-Фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(2-сульфамойлэтоксикарбамоил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль

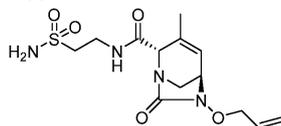


К раствору этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(2-сульфамойлэтоксикарбамоил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетата (Промежуточное соединение 86, 26,7 мг, 0,06 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (0,5 мл) при 0°C добавляли LiOH (0,06 мл, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и добавляли еще 0,5 эквивалента гидроксида лития. Спустя 15 мин добавляли

еще 0,5 экв. гидроксида лития добавляли. Спустя 30 мин и после небольшого подогрева реакция была завершена. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением 0,5н. HCl, замораживали и лиофилизировали с получением желтого масла. Соединение очищали обращенно-фазовой ISCO (5,5 г RediSep Gold C18, 100% воды). Указанное в заголовке соединения получали в виде грязно-белого твердого вещества, 11,3 мг, 29%. МС: 397 ES+ (C₁₂H₁₇FN₄O₈S)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,56 (s, 3H); 3,02 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 3,98 (m, 5H); 5,20 (d, 1H); 6,03 (m, 1H); 7,06 (s, 2H).

Промежуточное соединение 87: (2S,5R)-6-аллилокси-3-метил-7-оксо-N-(2-сульфамойлэтил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид

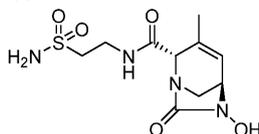


Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-аллилокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 29, 208,5 мг, 0,88 ммоль) и 2-амино-этилсульфонамида гидрохлорида (281,1 мг, 1,75 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 84 с получением бледно-желтого масла, 86,6, 29%.

МС: 345 ES+ (C₁₃H₂₀N₄O₅S)

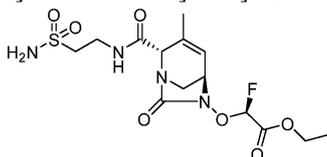
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,63 (s, 3H); 3,04 (m, 1H); 3,14 (m, 2H); 3,26 (m, 1H); 3,51 (m, 2H); 3,94 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 4,36 (m, 2H); 5,27 (m, 2H); 5,95 (m, 1H); 6,07 (m, 1H); 6,89 (s, 2H); 8,52 (m, 1H).

Промежуточное соединение 88: (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-(2-сульфамойлэтил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



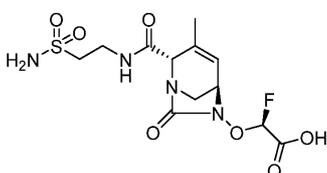
К раствору (2S,5R)-6-аллилокси-3-метил-7-оксо-N-(2-сульфамойлэтил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 87, 86,6 мг, 0,25 ммоль) в метаноле (3 мл) при комнатной температуре добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (78,53 мг, 0,5 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (58,12 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали с получением темно-оранжевого масла, 76,5 мг, 100%. МС: 305 ES+ (C₁₀H₁₆N₄O₅S)

Промежуточное соединение 89: этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(2-сульфамойлэтил)-карбамоил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]оксид]окси]ацетат



К раствору (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-(2-сульфамойлэтил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 88, 76,5 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и ДМФА (0,25 мл) добавляли этил-(2S)-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 174, 0,09 мл, 0,75 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли DBU (0,04 мл, 0,25 ммоль). Снова добавляли этил-(2S)-2-бром-2-фторацетат (0,09 мл, 0,75 ммоль). Затем снова добавляли DBU (0,04 мл, 0,25 ммоль). Спустя еще 15 мин при 0°C с периодическим нагревом добавляли еще 0,5 экв. DBU. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и трижды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. После проведения хроматографии на силикагеле (0-25% ацетон/дихлорметан) получали указанное в заголовке соединение с некоторым количеством оксида трифенилфосфина в виде оранжевой пленки, 77,3 мг, 75%. МС: 409 ES+ (C₁₄H₂₁FN₄O₇S)

Пример 57. (2S)-2-Фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(2-сульфамойлэтил)-карбамоил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль

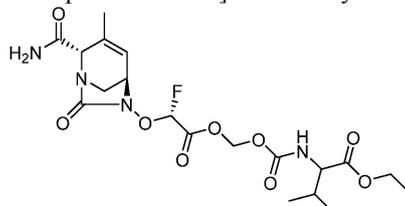


К раствору этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(2-сульфамойлэтил)-карбамоил]-1,6-

диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетата (Промежуточное соединение 89, 72,3 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (1 мл) при 0°C добавляли 1 М гидроксид лития (0,18 мл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем нейтрализовали добавлением 0,5н. соляной кислоты, замораживали и лиофилизировали с получением желтого твердого вещества. После проведения обращенно-фазовой ISCO (100% воды) получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества, 14,3 мг, 21%. МС: 381 ES+ (C₁₂H₁₇FN₄O₇S)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,64 (s, 3H); 3,13 (m, 3H); 3,52 (m, 3H); 3,99 (m, 1H); 4,14 (m, 1H); 5,24 (d, 1H); 6,04 (m, 1H); 6,90 (m, 2H); 8,57 (m, 1H).

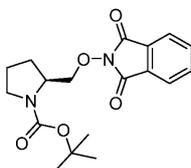
Пример 58. Этил-2-[[[(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетил]оксиметоксикарбониламино]-3-метилбутаноат



К раствору (2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторуксусной кислоты (пример 4, 100 мг, 0,37 ммоль), основание Хунига (0,06 мл, 0,37 ммоль) и этил-2-(хлорметоксикарбониламино)-3-метилбутаноата (0,05 мл, 0,73 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) при комнатной температуре добавляли тетрабутилхлорид аммония (83,42 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Затем ее разбавляли этилацетатом и дважды промывали рассолом/водой (1:1). Органические вещества сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. После проведения хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетат/гексаны) получали указанное в заголовке соединение (7 мг, 3,63%) в виде белого твердого вещества. МС: 475 ES+ (C₁₉H₂₇FN₄O₉)

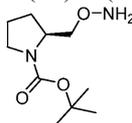
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,90 (m, 6H); 1,21 (m, 3H); 1,61 (s, 3H); 2,15 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,15 (m, 2H); 4,22 (m, 1H); 5,80 (m, 2H); 5,95 (m, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,10 (d, 1H).

Промежуточное соединение 90: трет-бутил-(2S)-2-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат



К раствору диэтилазодикарбоксилата (14,21 мл, 12,48 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор трифенилфосфина (3273,22 мг, 12,48 ммоль) в ТГФ (20 мл). Суспензию перемешивали при -10°C. Спустя 20 мин суспензия превратилась в твердое вещество и добавили еще 40 мл ТГФ. Спустя 1 ч добавляли раствор Вос-L-пролинола (448,18 мл, 5,94 ммоль) в ТГФ (10 мл), а затем раствор N-гидроксифталимида (969,41 мг, 5,94 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали ее в течение ночи. Ее концентрировали и подвергали полученное масло очистке путем промывки этилацетатом/гексанами. Остаток удаляли фильтрацией и концентрировали фильтрат на силикагеле. После проведения хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc/гексаны) получали указанное в заголовке соединение (2,37 г, колич.) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 347 ES+ (C₁₈H₂₂N₂O₅)

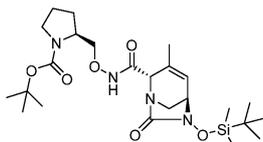
Промежуточное соединение 91: трет-бутил-(2S)-2-(аминооксиметил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-(2S)-2-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 90, 2,06 г, 5,95 ммоль) в ДХМ (20 мл) при комнатной температуре добавляли моногидрат гидразина (2,14 мл, 17,84 ммоль). Сразу же образовался белый осадок. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем фильтровали через целит. Фильтрат дважды промывали рассолом/водой (1:1), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,35 г, колич.) в виде вязкого масла.

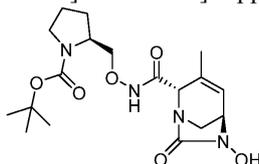
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,50 (s, 9H); 1,85 (m, 4H); 3,32 (m, 2H); 3,63 (m, 1H); 4,25 (m, 2H).

Промежуточное соединение 92: трет-бутил-(2S)-2-[[[(2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силлил]окси]-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбонил]амино]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 1,85 г, 5,92 ммоль) и трет-бутил-(2S)-2-(аминоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 91, 1,28 г, 5,92 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 84 с получением (585 мг, 19%) в виде белой липкой пены. МС: 511 ES⁺ (C₂₄H₄₂N₄O₆Si)

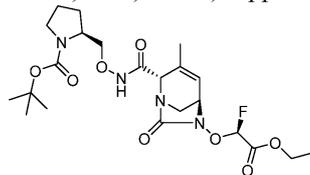
Промежуточное соединение 93: трет-бутил-(2S)-2-[[[(2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбонил]амино]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-(2S)-2-[[[(2S,5R)-6-[[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбонил]амино]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 92, 401 мг, 0,79 ммоль) в этилацетате (20 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли HF-пиридин (24 мкл, 0,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали. Неочищенное вещество разделяли между ДХМ (100 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (309 мг, 84%) в виде белого липкого твердого вещества.

МС: 396 ES⁺ (C₁₈H₂₈N₄O₆)

Пример 59. трет-Бутил-(2S)-2-(((2S,5R)-6-((S)-2-этокси-1-фтор-2-оксоэтокси)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамидо)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат

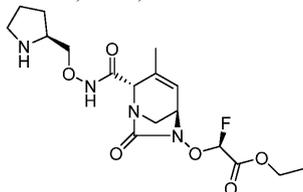


К суспензии трет-бутил-(2S)-2-[[[(2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбонил]амино]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 93, 309 мг, 0,78 ммоль) и карбоната цезия (304,75 мг, 0,94 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C добавляли этил-(2S)-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 174, 0,14 мл, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 8 ч. Добавляли воду (50 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали, и очищали с помощью флэш-хроматографии (20 г силикагель, 0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (164 мг, 40%) в виде липкого твердого вещества.

МС: 501 ES⁺ (C₂₂H₃₃FN₄O₈)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,38 (m, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,80 (s, 3H); 1,95 (m, 4H); 3,35 (m, 3H); 3,60 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,28 (m, 2H); 4,35 (m, 2H); 5,75 (d, 1H); 6,10 (s, 1H).

Пример 60. Этил-(2S)-2-фтор-2-(((2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(((S)-пирролидин-2-ил)метокси)карбамоил)-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)ацетата TFA соль

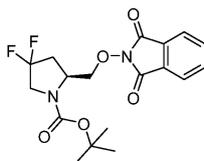


К раствору трет-бутил-(2S)-2-(((2S,5R)-6-((S)-2-этокси-1-фтор-2-оксоэтокси)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамидо)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (пример 59, 76 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C по каплям добавляли TFA (0,58 мл, 7,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток подвергали очистке путем промывки диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 83%) в виде соли TFA.

МС: 401 ES⁺ (C₁₇H₂₅FN₄O₆)

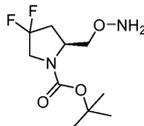
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,45 (m, 3H); 1,86 (m, 4H); 2,15 (m, 3H); 3,55 (m, 4H); 4,01 (m, 2H); 4,32 (m, 5H); 5,85 (d, 1H); 6,13 (s, 1H).

Промежуточное соединение 94: трет-бутил-(S)-2-(((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-(S)-4,4-дифтор-2-(гидрокси метил)-пирролидин-1-карбоксилата (2,8 г, 11,8 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 90 с получением (4,3 г, 95%) бледно-желтого липкого твердого вещества. МС: 383 ES+ (C₁₈H₂₀F₂N₂O₅)

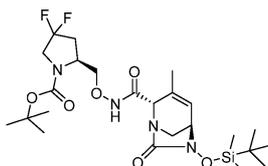
Промежуточное соединение 95: трет-бутил-(S)-2-((аминоокси)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-(S)-2-(((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 94, 1,9 г, 4,97 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 91 с получением (1,25 г, 99%) в виде оранжевого вязкого масла.

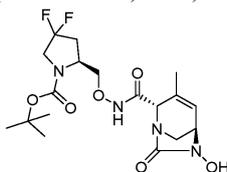
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,51 (s, 9H); 2,42 (m, 2H); 3,63 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 4,97 (m, 1H).

Промежуточное соединение 96: трет-бутил-(2S)-2-(((2S,5R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамидо)окси)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат



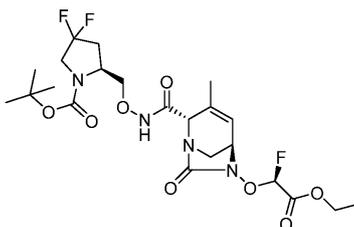
Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 1,3 г, 4,16 ммоль) и трет-бутил-(S)-2-((аминоокси)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 95, 1,26 г, 4,99 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 84 с получением (489 мг, 18%) в виде липкой белой пены. МС: 547 ES+ (C₂₄H₄₀F₂N₄O₆Si)

Промежуточное соединение 97: трет-бутил-(2S)-4,4-дифтор-2-(((2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамидо)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-(2S)-2-(((2S,5R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамидо)окси)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 96, 489 мг, 0,89 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 93 с получением (330 мг, 72%) в виде белого липкого твердого вещества. МС: 433 ES+ (C₁₈H₂₆F₂N₄O₆)

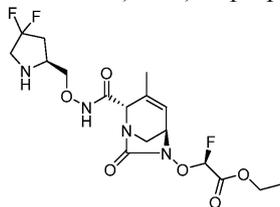
Промежуточное соединение 98: трет-бутил-(2S)-2-(((2S,5R)-6-((S)-2-этокси-1-фтор-2-оксоэтокси)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамидо)окси)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат



К суспензии трет-бутил-(2S)-4,4-дифтор-2-(((2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамидо)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 97, 300 мг, 0,69 ммоль) и карбоната цезия (339 мг, 1,04 ммоль) в этилацетате (15 мл) при 0°C добав-

ляли этил-(2S)-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 174, 0,1 мл, 0,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Добавляли воду (50 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-100%, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 18%) в виде липкой белой пены. МС: 537 ES⁺ (C₂₂H₃₁F₃N₄O₈)

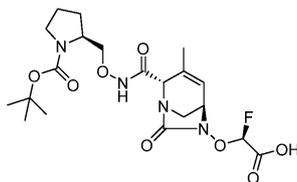
Пример 61. Этил-(2S)-2-(((2S,5R)-2-(((S)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси)карбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетата TFA соль



Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-(2S)-2-(((2S,5R)-6-((S)-2-этокси-1-фтор-2-оксоэтокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамидо)окси)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 98, 26 мг, 0,05 ммоль) согласно методике для Примера 60 с получением (20 мг, 85%) в виде соли TFA. МС: 437 ES⁺ (C₁₇H₂₃F₃N₄O₆)

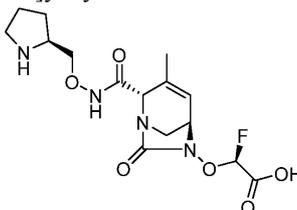
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,42 (m, 3H); 1,80 (s, 3H); 2,65 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,82 (m, 2H); 4,10 (m, 1H); 4,38 (m, 6H); 5,80 (d, 1H); 6,18 (s, 1H).

Промежуточное соединение 99: (2S)-2-[[[(2S,5R)-2-[[[(2S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]метоксикарбамоил]-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторуксусная кислота



К раствору трет-бутил-(2S)-2-(((2S,5R)-6-((S)-2-этокси-1-фтор-2-оксоэтокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамидо)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (пример 59, 81 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (0,50 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (1н., 0,01 мл, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли разбавленный раствор HCl (0,5н.) для доведения pH до 2. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 65%) в виде смолы. МС: 471 ES⁻ (C₂₀H₂₉FN₄O₈)

Пример 62. (2S)-2-Фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[[[(2S)-пирролидин-2-ил]метоксикарбамоил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты TFA соль

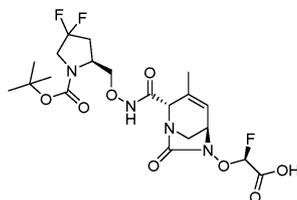


Указанное в заголовке соединение получали из (2S)-2-[[[(2S,5R)-2-[[[(2S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]метоксикарбамоил]-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторуксусной кислоты (Промежуточное соединение 99, 65 мг, 0,14 ммоль) согласно методике для Примера 60 с получением (40 мг, 70%) в виде соли TFA.

МС: 473 ES⁺ (C₂₀H₂₉FN₄O₈)

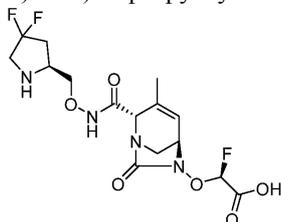
¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,65 (s, 3H); 1,82 (m, 1H); 2,23 (m, 2H); 2,35 (m, 1H); 3,40 (m, 3H); 3,58 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,33 (m, 2H); 5,70 (d, 1H); 6,28 (s, 1H).

Промежуточное соединение 100: (2S)-2-(((2S,5R)-2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси)карбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусная кислота



Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-(2S)-2-(((2S,5R)-6-((S)-2-этокси-1-фтор-2-оксоэтокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамидо)окси)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 98, 37 мг, 0,07 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 99 с получением (35 мг, 90%) в виде смолы. МС: 507 ES- ($C_{20}H_{27}F_3N_4O_8$)

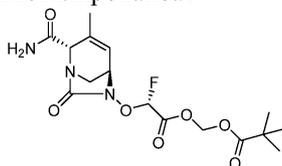
Пример 63. (2S)-2-(((2S,5R)-2-(((S)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси)карбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты TFA соль



Указанное в заголовке соединение получали из (2S)-2-(((2S,5R)-2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси)карбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты (Промежуточное соединение 100, 35 мг, 0,07 ммоль) согласно методике для примера 60 с получением (22 мг, 70%) в виде соли TFA. МС: 409 ES+ ($C_{15}H_{19}F_3N_4O_6$)

1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ : 1,78 (s, 3H); 2,62 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 3,96 (m, 2H); 4,61 (m, 1H); 4,40 (m, 3H); 5,82 (d, 1H); 6,33 (s, 1H).

Пример 64: [(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетил]оксиметил-2,2-диметилпропанонат

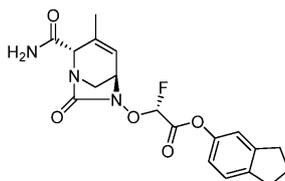


Указанное в заголовке соединение получали из (2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторуксусной кислоты (пример 4, 47 мг, 0,17 ммоль) и хлор-метилпivalата (0,05 мл, 0,34 ммоль) согласно методике для примера 53 с получением (33,2 мг, 49,8%) в виде белого твердого вещества.

МС: 388 ES+ ($C_{16}H_{22}FN_3O_7$)

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 1,12 (s, 9H); 1,62 (s, 3H); 3,01 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,19 (m, 1H); 5,76 (m, 1H); 5,87 (m, 1H); 5,91 (m, 1H); 6,25-6,43 (d, 1H); 7,41 (bs, 1H); 7,86 (bs, 1H).

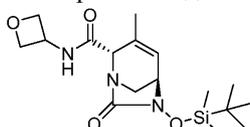
Пример 65. Индан-5-ил-(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат



К раствору (2R)-2-[[[(2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторуксусной кислоты (пример 4, 100 мг, 0,37 ммоль) и 5-инданола (58,9 мг, 0,44 ммоль) в ДХМ (3 мл) и ТГФ (3 мл) при 0°C добавляли N,N'-дициклогексилкарбодимид (113,3 мг, 0,55 ммоль) и ДМАР (5,0 мг). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем растворяли в EtOAc. Образовавшееся белое твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетат/гексаны) получали указанное в заголовке соединение (72 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. МС: 390 ES+ ($C_{19}H_{20}FN_3O_5$)

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 1,64 (s, 3H); 2,05 (m, 2H); 2,85 (m, 4H); 3,10 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 6,06 (m, 1H); 6,44-6,51 (d, 1H); 6,86 (m, 1H); 6,97 (m, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,43 (bs, 1H); 7,87 (bs, 1H).

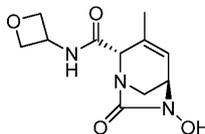
Промежуточное соединение 101: (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-N-(оксетан-3-ил)-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



К раствору (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-

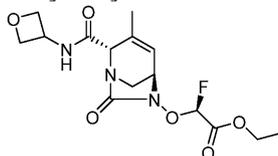
3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 100 мг, 0,32 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) при 0°C добавляли НАТУ (35 мг, 0,48 ммоль) и N,N'-диизопропилэтиламин (0,167 мл, 0,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем разбавляли этилацетатом и однократно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и трижды - смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-2,5% метанол/дихлорметан) получали указанное в заголовке соединение (80 мг, 68%) в виде желтого масла. МС: 368 ES+ (C₁₇H₂₉N₃O₄Si)

Промежуточное соединение 102: (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-N-(оксетан-3-ил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



В круглодонную колбу объемом 25 мл загружали (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-N-(оксетан-3-ил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 101, 0,10 г, 0,22 ммоль) в этилацетате (0,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли HF-пиридин (0,015 мл, 0,33 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли. МС: 254 ES+ (C₁₁H₁₅N₃O₄)

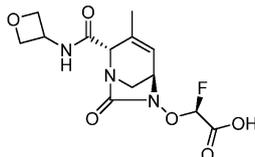
Промежуточное соединение 103: этил-(2S)-2-фтор-2-[[2-(2S,5R)-3-метил-2-(оксетан-3-илкарбамоил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



К раствору (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-N-(оксетан-3-ил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 102, 50 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и ДМФА (0,25 мл) добавляли этил-(2S)-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 174, 0,047 мл, 0,39 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли DBU (0,089 мл, 0,59 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем разбавляли этилацетатом и трижды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc/гексан) получали указанное в заголовке соединение (58 мг, 82,2%) в виде бесцветного масла. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 2:8. МС: 358 ES+ (C₁₅H₂₀FN₃O₆)

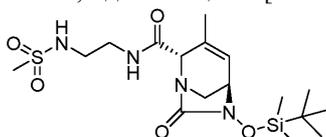
Пример 66. (2S)-2-фтор-2-[[2-(2S,5R)-3-метил-2-(оксетан-3-илкарбамоил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль



К раствору этил-(2S)-2-фтор-2-[[2-(2S,5R)-3-метил-2-(оксетан-3-илкарбамоил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетата (Промежуточное соединение 103, 56,3 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) и воде (0,5 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития (1M) (0,50 мл, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли раствор HCl (1н.) для доведения pH до около 5-6. Растворитель удаляли. После элюирования водой (0-5% ACN/вода) на колонке serabead (сначала насыщенной водой, затем ACN, затем промытой водой) и лиофилизации получали указанное в заголовке соединение (10 мг, 17,3%) в виде белого твердого вещества. МС: 330 ES+ (C₁₃H₁₆FN₃O₆)

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,63 (s, 3H); 3,22 (m, 1H); 3,37 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,30 (s, 1H); 4,58 (m, 2H); 4,86 (m, 3H); 5,15-5,56 (d, 1H); 6,15 (m, 1H).

Промежуточное соединение 104: (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-N-[2-(метансульфонамидо)этил]-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид

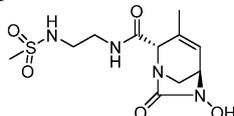


Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 300 мг, 0,96 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) и гидрохлорида N-(2-аминоэтил)-метансульфонамида (251,5 мг, 1,44 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 101 с получением (220 мг, 53%) в виде бело-

го твердого вещества.

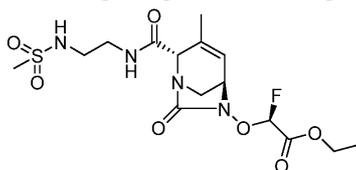
МС: 433 ES+ (C₁₇H₃₂N₄O₅SiS)

Промежуточное соединение 105: (2S,5R)-6-гидрокси-N-[2-(метансульфонамидо)этил]-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



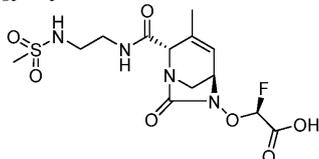
Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-N-[2-(метансульфонамидо)этил]-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 104, 0,12 г, 0,28 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 102 с получением коричневатого остатка. МС: 319 ES+ (C₁₁H₁₈N₄O₅S)

Промежуточное соединение 106: этил-(2S)-2-фтор-2-[[2-(метансульфонамидо)этилкарбамоил]-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-гидрокси-N-[2-(метансульфонамидо)этил]-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 105, 80 мг, 0,25 ммоль) и этил-(2S)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 174, 0,089 мл, 0,75 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 103 с получением (25 мг, 18,8%) белого твердого вещества. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 1:4. МС: 423 ES+ (C₁₅H₂₃FN₄O₇S)

Пример 67. (2S)-2-Фтор-2-[[2-(метансульфонамидо)этилкарбамоил]-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль

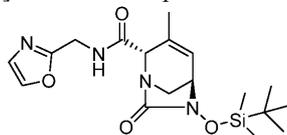


Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-фтор-2-[[2-(метансульфонамидо)этилкарбамоил]-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат (Промежуточное соединение 106, 25 мг, 0,06 ммоль) согласно методике для примера 66 с получением (4,0 мг, 15,4%) после лиофилизации белого твердого вещества.

МС: 395 ES+ (C₁₃H₁₉FN₄O₇S)

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,63 (s, 3H); 2,95 (s, 3H); 3,18-3,38 (m, 6H); 4,02 (m, 1H); 4,27 (s, 1H); 5,56-5,74 (d, 1H); 6,13 (m, 1H).

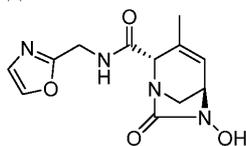
Промежуточное соединение 107: (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-N-(оксазол-2-илметил)-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 400 мг, 1,28 ммоль) и оксазол-2-ил-метиламина гидрохлорида (258,4 мг, 1,92 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 101 с получением (120 мг, 23,9%) белого твердого вещества.

МС: 393 ES+ (C₁₈H₂₈N₄O₄Si)

Промежуточное соединение 108: (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-N-(оксазол-2-илметил)-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид

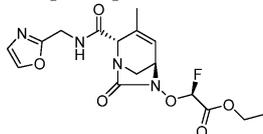


Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-N-(оксазол-2-илметил)-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 107, 0,12 г, 0,31 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 102 с получением

остатка.

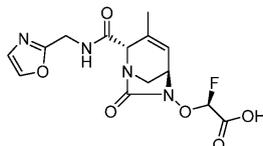
МС: 279 ES+ (C₁₂H₁₄N₄O₄)

Промежуточное соединение 109: этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-2-(оксазол-2-илметилкарбамоил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-N-(оксазол-2-илметил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамида (Промежуточное соединение 108, 80 мг, 0,29 ммоль) и этил-(2S)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 174, 0,10 мл, 0,86 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 103 с получением (15 мг, 13,6%) бесцветного масла. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 15:85. МС: 383 ES+ (C₁₆H₁₉FN₄O₆)

Пример 68. (2S)-2-Фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-2-(оксазол-2-илметилкарбамоил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль

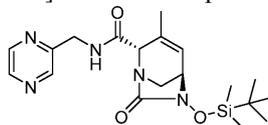


Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-2-(оксазол-2-илметилкарбамоил)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетата (Промежуточное соединение 109, 15 мг, 0,039 ммоль) согласно методике для примера 66 с получением (4,0 мг, 25,9%) после лиофилизации белого твердого вещества.

МС: 355 ES+ (C₁₄H₁₅FN₄O₆)

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,62 (s, 3H); 3,28 (m, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,36 (s, 1H); 4,47 (m, 2H); 5,56-5,74 (d, 1H); 6,13 (m, 1H); 7,01 (d, 1H); 7,71 (d, 1H).

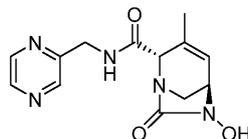
Промежуточное соединение 110: (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-N-(пирозин-2-илметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 200 мг, 0,64 ммоль) и оксалата пирозин-2-ил-метиламина (191,2 мг, 0,96 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 101 с получением (120 мг, 46,4%) белого твердого вещества.

МС: 404 ES+ (C₁₉H₂₉N₅O₃Si)

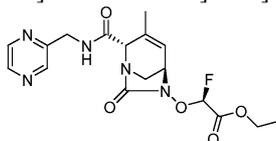
Промежуточное соединение 111: (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-(пирозин-2-илметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-N-(пирозин-2-илметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамида (Промежуточное соединение 110, 0,10 г, 0,26 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 102 с получением остатка.

МС: 290 ES+ (C₁₃H₁₅N₅O₃)

Промежуточное соединение 112: этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(пирозин-2-илметилкарбамоил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат

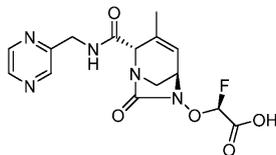


Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-(пирозин-2-илметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамида (Промежуточное соединение 111, 70 мг, 0,24 ммоль) и этил-(2S)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 174, 0,086 мл, 0,73 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 103 с получением (50 мг, 52,5%) бесцветного масла.

Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 15:85.

МС: 394 ES+ (C₁₇H₂₀FN₅O₅)

Пример 69. (2S)-2-Фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(пиазин-2-илметилкарбамоил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль

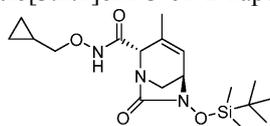


Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(пиазин-2-илметилкарбамоил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетата (Промежуточное соединение 112, 50 мг, 0,13 ммоль) согласно методике для примера 66 с получением (4,0 мг, 8,2%) после лиофилизации белого твердого вещества.

МС: 366 ES+ (C₁₅H₁₆FN₅O₅)

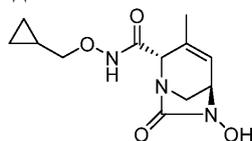
¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,62 (s, 3H); 3,28 (m, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,36 (s, 1H); 4,53 (m, 2H); 5,56-5,75 (d, 1H); 6,13 (m, 1H); 8,49 (m, 3H).

Промежуточное соединение 113: (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-N-(циклопропилметокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 200 мг, 0,64 ммоль) и O-(циклопропилметил)гидроксиламина (83,6 мг, 0,96 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 101 с получением (100 мг, 40,9%) бесцветного масла. МС: 382 ES+ (C₁₈H₃₁N₃O₄Si)

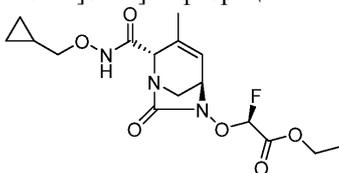
Промежуточное соединение 114: (2S,5R)-N-(циклопропилметокси)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-N-(циклопропилметокси)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 113, 0,1 г, 0,26 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 102 с получением остатка.

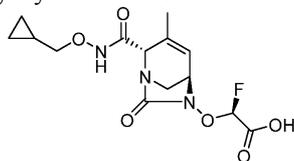
МС: 268 ES+ (C₁₂H₁₇N₃O₄)

Промежуточное соединение 115: этил-(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(циклопропилметоксикарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-N-(циклопропилметокси)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 114, 60 мг, 0,22 ммоль) и этил-(2S)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 174, 0,08 мл, 0,67 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 103 с получением (15 мг, 18%) бесцветного масла. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 1:9. МС: 372 ES+ (C₁₆H₂₂FN₃O₆)

Пример 70. (2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(циклопропилметоксикарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторуксусной кислоты литиевая соль



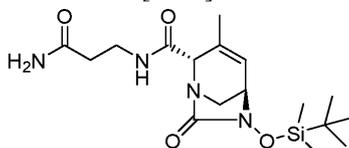
Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(циклопропилметоксикарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетата (Промежуточное соединение 115, 15 мг, 0,04 ммоль) согласно методике для примера 66 с получением (4,5 мг, 32,5%) по-

сле лиофилизации белого твердого вещества.

МС: 344 ES+ (C₁₄H₁₈FN₃O₆)

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 0,00 (m, 2H); 0,28 (m, 2H); 0,81 (m, 1H); 1,38 (s, 3H); 3,02 (m, 1H); 3,35 (m, 1H); 3,42 (m, 2H); 3,82 (m, 1H); 3,92 (s, 1H); 5,37-5,55 (d, 1H); 5,95 (m, 1H).

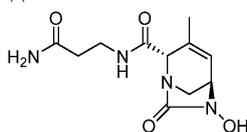
Промежуточное соединение 116: (2S,5R)-N-(3-амино-3-оксопропил)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 200 мг, 0,64 ммоль) и гидрохлорида аланинамида (119,6 мг, 0,96 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 101 с получением (140 мг, 57,2%) белого твердого вещества.

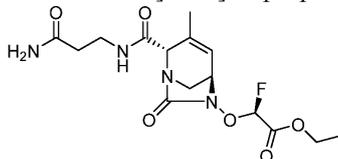
МС: 383 ES+ (C₁₇H₃₀N₄O₄Si)

Промежуточное соединение 117: (2S,5R)-N-(3-амино-3-оксопропил)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



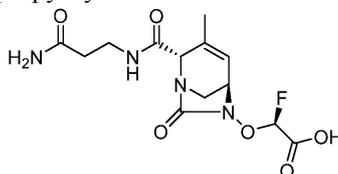
Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-N-(3-амино-3-оксопропил)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 116, 140 мг, 0,37 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 102 с получением остатка. МС: 269 ES+ (C₁₁H₁₆N₄O₄)

Промежуточное соединение 118: этил-(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-[(3-амино-3-оксопропил)карбамоил]-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-N-(3-амино-3-оксопропил)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 117, 90 мг, 0,34 ммоль), K₂CO₃ (139,1 мг, 1,01 ммоль) и этил-(2S)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 174, 0,12 мл, 1,01 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 103 с получением (26,0 мг, 20,8%) белого твердого вещества. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 1:9. МС: 373 ES+ (C₁₅H₂₁FN₄O₆)

Пример 71. (2S)-2-[[[(2S,5R)-2-[(3-амино-3-оксопропил)карбамоил]-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторуксусной кислоты литиевая соль

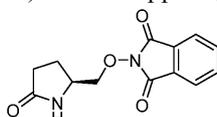


Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-[(3-амино-3-оксопропил)карбамоил]-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетата (Промежуточное соединение 118, 25 мг, 0,07 ммоль) согласно методике для Примера 66 с получением (8 мг, 34,6%) после лиофилизации белого твердого вещества.

МС: 345 ES+ (C₁₃H₁₇FN₄O₆).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,62 (s, 3H); 2,49 (m, 2H); 3,29 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,50 (m, 2H); 4,10 (m, 1H); 4,30 (s, 1H); 5,65-5,82 (d, 1H); 6,22 (m, 1H).

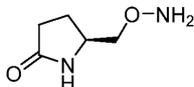
Промежуточное соединение 119: 2-[[[(2S)-5-оксопирролидин-2-ил]метокси]изоиндолин-1,3-дион



К раствору диэтилазодикарбоксилата (16,6 мл, 14,6 ммоль, 40 мас.%) в ТГФ (10 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор трифенилфосфина (3,83 г, 14,6 ммоль) в ТГФ (20 мл). Суспензию перемешивали.

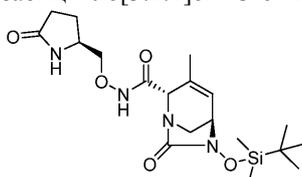
вали при -10°C . Спустя 1 ч по каплям добавляли раствор (S)-(+)-5-(гидроксиметил)-2-пирролидинона (0,80 г, 6,95 ммоль) в ТГФ (10 мл), а затем раствор N-гидроксифталимида (1,13 г, 6,95 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали ее в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-100 % EtOAc/гексан, затем 10% MeOH/ДХМ) получали указанное в заголовке соединение (1,5 г, 83%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС: 261 ES⁺ (C₁₃H₁₂N₂O₄)

Промежуточное соединение 120: (5S)-5-(аминооксиметил)пирролидин-2-он



К раствору 2-[[2(S)-5-оксопирролидин-2-ил]метокси]изоиндолин-1,3-диона (Промежуточное соединение 119, 1,5 г, 5,76 ммоль) в ДХМ (70 мл) при комнатной температуре добавляли моногидрат гидразина (0,84 мл, 17,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем промывали водой (3×20 мл). Водный слой концентрировали. После элюирования на колонке serra-bead получали указанное в заголовке соединение (0,60 г, 79,9%) в виде белого твердого вещества. МС: 163 ES⁺ (C₈H₆N₂O₂)

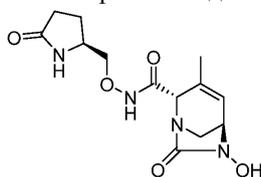
Промежуточное соединение 121: (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-N-[(5-оксопирролидин-2-ил)метокси]-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 250 мг, 0,80 ммоль) и 5-(аминооксиметил)пирролидин-2-она (Промежуточное соединение 120, 156,2 мг, 1,2 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 101 с получением (55 мг, 16,2%) белого твердого вещества.

МС: 425 ES⁺ (C₁₉H₃₂N₄O₅Si)

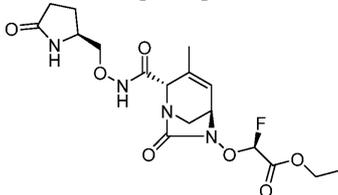
Промежуточное соединение 122: (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-[(5-оксопирролидин-2-ил)метокси]-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-N-[(2S)-5-оксопирролидин-2-ил]метокси]-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 121, 55 мг, 0,13 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 102 с получением светло-желтой смолы.

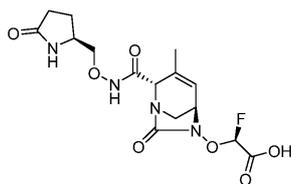
МС: 311 ES⁺ (C₁₃H₁₈N₄O₅)

Промежуточное соединение 123: этил-(2S)-2-фтор-2-[[2(S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[(5-оксопирролидин-2-ил)метокси]карбамоил]-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-[(5-оксопирролидин-2-ил)метокси]-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 122, 35 мг, 0,11 ммоль) и этил-(2S)-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 174, 0,04 мл, 0,34 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 103 с получением (15 мг, 32,1%) липкого твердого вещества. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 1:4. МС: 415 ES⁺ (C₁₇H₂₃FN₄O₇)

Пример 72. (2S)-2-фтор-2-[[2(S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[(5-оксопирролидин-2-ил)метокси]карбамоил]-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль

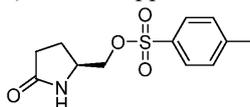


Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[(5-оксопирролидин-2-ил)метокси]карбамоил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетата (Промежуточное соединение 123, 15 мг, 0,036 ммоль) согласно методике для Примера 66 с получением (7,0 мг, 40%) после лиофилизации белого твердого вещества.

МС: 387 ES+ (C₁₅H₁₉FN₄O₇).

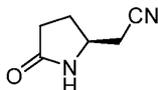
¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,64 (s, 3H); 1,82 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,38 (m, 2H); 3,24 (m, 1H); 3,76 (m, 2H); 3,96 (m, 2H); 4,09 (m, 2H); 5,63-5,82 (d, 1H); 6,17 (m, 1H).

Промежуточное соединение 124: [(2S)-5-оксопирролидин-2-ил]метил-4-метилбензолсульфонат



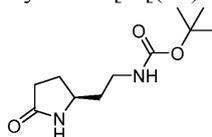
К перемешиваемому раствору (S)-(+)-5-(гидроксиметил)-2-пирролинона (2,0 г, 17,4 ммоль) и паратолуолсульфонилхлорида (4,17 г, 21,9 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) при 0°C добавляли диметиламинопиридин (111,4 мг, 0,91 ммоль) и триэтиламин (3,05 мл, 21,9 ммоль). Полученной смеси давали нагреться до комн. темп. и перемешивали в течение 12 ч. Затем реакцию останавливали добавлением воды и экстрагировали водный слой CH₂Cl₂. Объединенные органические экстракты промывали 1н. раствором HCl и сушили над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении и проведения флэш-хроматографии (2,5% MeOH в ДХМ) получали указанное в заголовке соединение (4,58 г, 93,2%) в виде белого твердого вещества. МС: 270 ES+ (C₁₂H₁₅NO₄S).

Промежуточное соединение 125: 2-[(2S)-5-оксопирролидин-2-ил]ацетонитрил



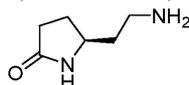
К раствору [(2S)-5-оксопирролидин-2-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (Промежуточное соединение 124, 4,5 г, 16,7 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли KCN (2,76 г, 41,8 ммоль). Раствор нагревали при 85°C в течение 18 ч. Затем раствор разбавляли ацетонитрилом (200 мл), фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (9:1 ДХМ/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 86,8%) в виде белого твердого вещества. МС: 125 ES+ (C₆H₈N₂O).

Промежуточное соединение 126: трет-бутил-N-[2-[(2S)-5-оксопирролидин-2-ил]этил]карбамат



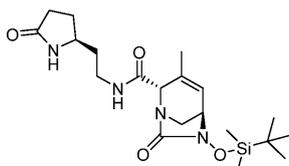
К перемешиваемому раствору 2-[(2S)-5-оксопирролидин-2-ил]ацетонитрила (Промежуточное соединение 125, 300 мг, 2,42 ммоль) в метаноле (15 мл) при 0°C добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (1,05 г, 4,83 ммоль) и NiCl₂ · 6 H₂O (57,4 мг, 0,24 ммоль). Затем добавляли NaBH₄ (0,64 г, 16,9 ммоль) в течение 30 мин. Реакционную смесь подогрели до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли основание Хунига (0,42 мл, 2,42 ммоль) добавляли, затем перемешивали в течение 30 мин. Растворитель удаляли. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщ. раствором NaHCO₃, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,50 г, 90,6%) в виде белого твердого вещества. МС: 229 ES+ (C₁₁H₂₀N₂O₃).

Промежуточное соединение 127: (5S)-5-(2-аминоэтил)пирролидин-2-он



К раствору трет-бутил-N-[2-[(2S)-5-оксопирролидин-2-ил]этил]карбамата (Промежуточное соединение 126, 500 мг, 2,19 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,15 г, 10,9 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. МС: 129 ES+ (C₆H₁₂N₂O).

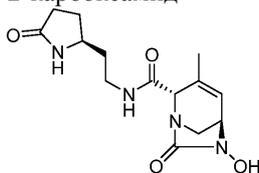
Промежуточное соединение 128: (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силлил]окси-3-метил-7-оксо-N-[2-(5-оксопирролидин-2-ил)этил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 300 мг, 0,96 ммоль) и TFA соли 5-(2-аминоэтил)пирролидин-2-она (Промежуточное соединение 127, 0,35 г, 1,44 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 101 с получением (120 мг, 29,6%) белого твердого вещества.

МС: 423 ES+ (C₂₀H₃₄N₄O₄Si)

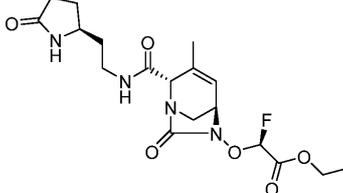
Промежуточное соединение 129: (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-[2-(5-оксопирролидин-2-ил)этил]-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-N-[2-(5-оксопирролидин-2-ил)этил]-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 128, 120 мг, 0,28 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 102 с получением белой смолы.

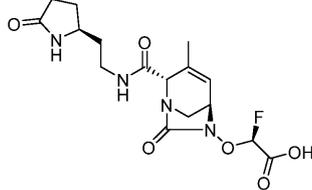
МС: 309 ES+ (C₁₄H₂₀N₄O₄)

Промежуточное соединение 130: этил-(2S)-2-фтор-2-[[2-(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[(5-оксопирролидин-2-ил)метоксикарбамоил]-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-[2-(5-оксопирролидин-2-ил)этил]-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 129, 80 мг, 0,26 ммоль), K₂CO₃ (179,3 мг, 1,3 ммоль) и этил-(2S)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 174, 0,12 мл, 0,78 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 103 с получением (30 мг, 28%) белого твердого вещества. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 1:4. МС: 413 ES+ (C₁₈H₂₅FN₄O₆)

Пример 73. (2S)-2-Фтор-2-[[2-(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[2-(5-оксопирролидин-2-ил)этилкарбамоил]-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль

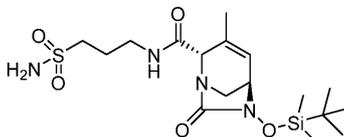


Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-фтор-2-[[2-(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[2-(5-оксопирролидин-2-ил)этилкарбамоил]-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетата (Промежуточное соединение 130, 30 мг, 0,07 ммоль) согласно методике для Примера 66 с получением после лиофилизации (8,0 мг, 25,8%) белого твердого вещества.

МС: 385 ES+ (C₁₆H₂₁FN₄O₆)

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,69 (s, 3H); 1,77 (m, 3H); 2,36 (m, 2H); 3,30 (m, 3H); 3,44 (m, 1H); 3,76 (m, 2H); 4,11 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 5,63-5,82 (d, 1H); 6,23 (m, 1H).

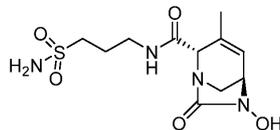
Промежуточное соединение 131: ((2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-N-(3-сульфамоилпропил)-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 174, 300 мг, 0,96 ммоль) и 3-аминопропан-1-сульфонамида гидрохлорида (251 мг, 1,44 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 101 с получением (198 мг, 47,7%) белого твердого вещества.

МС: 433 ES+ (C₁₇H₃₂N₄O₅SiS)

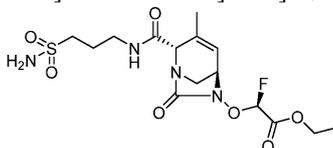
Промежуточное соединение 132: (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-(3-сульфамойлпропил)-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-N-(3-сульфамойлпропил)-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 131, 200 мг, 0,46 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 102 с получением белой смолы.

МС 319 ES+ (C₁₁H₁₈N₄O₅S)

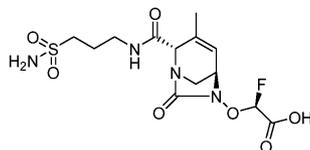
Промежуточное соединение 133: этил-(2S)-2-фтор-2-[[2-(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(3-сульфамойлпропилкарбамоил)-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-(3-сульфамойлпропил)-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 132, 100 мг, 0,31 ммоль) и этил-(2S)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 174, 0,11 мл, 0,94 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 103 с получением (22 мг, 16,7%) белого твердого вещества. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 1:4.

МС: 423 ES+ (C₁₅H₂₃FN₄O₇S)

Пример 74: (2S)-2-фтор-2-[[2-(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(3-сульфамойлпропилкарбамоил)-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль

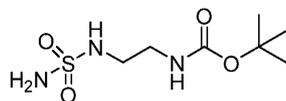


Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-фтор-2-[[2-(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-(3-сульфамойлпропилкарбамоил)-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетата (Промежуточное соединение 133, 22 мг, 0,05 ммоль) согласно методике для примера 66 с получением после лиофилизации (8,0 мг, 37%) белого твердого вещества.

МС: 395 ES+ (C₁₃H₁₉FN₄O₇S)

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,69 (s, 3H); 2,04 (m, 2H); 3,35 (m, 6H); 4,11 (m, 1H); 4,34 (m, 1H); 5,65-5,83 (d, 1H); 6,22 (m, 1H).

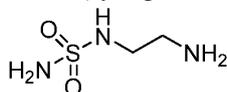
Промежуточное соединение 134: трет-бутил-N-[2-(сульфамойламино)этил]карбамат



Раствор трет-бутил-N-(2-аминоэтил)карбамата (2,0 г, 12,5 ммоль) и сульфонамида (2,0 г, 24,9 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Затем смесь фильтровали для удаления нерастворимого вещества и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в EtOAc, трижды промывали разбавленным раствором HCl, затем рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 40,2%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,39 (s, 9H); 2,92 (m, 2H); 3,04 (m, 6H); 6,50 (m, 3H); 6,75 (m, 1H).

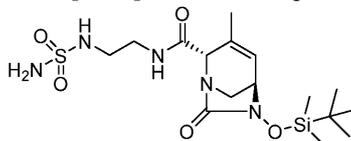
Промежуточное соединение 135: 1-амино-2-(сульфамойламино)этана TFA соль



К раствору трет-бутил-N-[2-(сульфамойламино)этил]карбамата (Промежуточное соединение 134, 1,2 г, 5,01 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5,72 г, 50,1 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой соли TFA. МС: 140 ES+ (C₂H₉N₃O₂S)

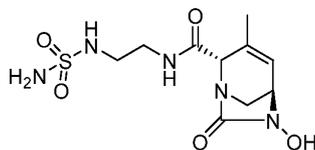
Промежуточное соединение 136: (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-N-[2-(сульфамоиламино)этил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 300 мг, 0,96 ммоль) и TFA соли 1-амино-2-(сульфамоиламино)этана (Промежуточное соединение 135, 365 мг, 1,44 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 101 с получением (117 мг, 28,1%) белого твердого вещества.

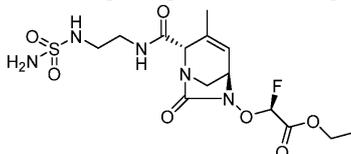
МС: 434 ES+ (C₁₆H₃₁N₅O₅SiS)

Промежуточное соединение 137: (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-[2-(сульфамоиламино)этил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-N-[2-(сульфамоиламино)этил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 136, 117 мг, 0,27 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 102 с получением указанного в заголовке соединения в виде белой смолы. МС: 320 ES+ (C₁₀H₁₇N₅O₅S)

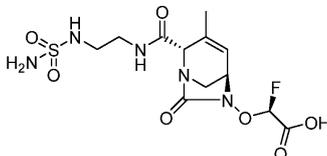
Промежуточное соединение 138: этил-(2S)-2-фтор-2-[[2-(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[2-(сульфамоиламино)этилкарбамоил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-[2-(сульфамоиламино)этил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 137, 80 мг, 0,25 ммоль) и этил-(2S)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 174, 0,089 мл, 0,75 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 103 с получением (22,0 мг, 16,5%) в виде белого твердого вещества. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 3:7.

МС: 424 ES+ (C₁₄H₂₂FN₅O₇)

Пример 75. (2S)-2-Фтор-2-[[2-(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[2-(сульфамоиламино)этилкарбамоил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль

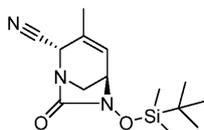


Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-фтор-2-[[2-(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[2-(сульфамоиламино)этилкарбамоил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетата (Промежуточное соединение 138, 30 мг, 0,071 ммоль) согласно методике для примера 66 с получением (13,0 мг, 44,1%) белого твердого вещества.

МС: 396 ES+ (C₁₂H₁₈FN₅O₇S)

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,71 (s, 3H); 3,21-3,47 (m, 6H); 4,11 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 5,64-5,84 (d, 1H); 6,22 (m, 1H).

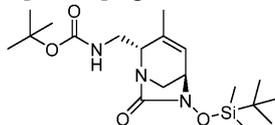
Промежуточное соединение 139: (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбонитрил



К раствору (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-

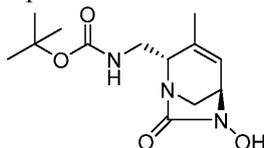
3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 192, 3,0 г, 9,63 ммоль) в ДХМ (50 мл) при комнатной температуре добавляли реактив Берджесса (3,44 г, 14,4 ммоль) по частям в течение 2 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 16 ч, затем дважды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-25% этилацетат/гексаны) получали указанное в заголовке соединение (2,3 г, 81,3%) в виде белого твердого вещества. МС: 294 ES+ (C₁₄H₂₃N₃O₂Si)

Промежуточное соединение 140: трет-бутил-N-[[[(2S)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ил]метил]карбамат



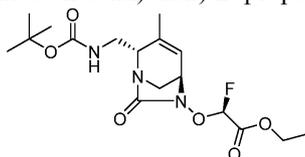
К перемешиваемому раствору (2S)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбонитрила (Промежуточное соединение 139, 1,2 г, 4,09 ммоль) в метаноле (100 мл) при 0°C добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (1,78 г, 8,18 ммоль) и NiCl₂ · 6 H₂O (97,2 мг, 0,41 ммоль). Затем добавляли NaBH₄ (1,08 г, 28,6 ммоль) в течение 30 мин. Затем реакционную смесь затем подогрели до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли основание Хунига (0,71 мл, 4,09 ммоль), затем перемешивали в течение 30 мин. Растворитель удаляли. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщ. раствором NaHCO₃, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г, 0-35% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,58 г, 35,7%) в виде белого твердого вещества. МС: 398 ES+ (C₁₉H₃₅N₃O₄Si)

Промежуточное соединение 141: трет-бутил-N-[[[(2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ил]метил]карбамат



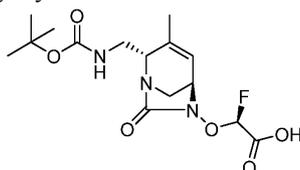
Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-N-[[[(2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ил]метил]карбамата (Промежуточное соединение 140, 80 мг, 0,20 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 102 с получением белой смолы. МС: 284 ES+ (C₁₃H₂₁N₃O₄)

Промежуточное соединение 142: этил-(2S)-2-(((2S,5R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат



Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-N-[[[(2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ил]метил]карбамата (Промежуточное соединение 141, 50 мг, 0,18 ммоль) и этил-(2S)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 174, 0,063 мл, 0,53 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 103 с получением (50 мг, 73,1%) белого твердого вещества. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 1:9. МС: 388 ES+ (C₁₇H₂₆FN₃O₆)

Пример 76. (2S)-2-[[[(2S,5R)-2-((трет-бутоксикарбониламино)метил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторуксусной кислоты литиевая соль

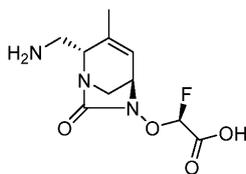


Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-(((2S,5R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетата (Промежуточное соединение 142, 50 мг, 0,13 ммоль) согласно методике для примера 66 с получением после лиофилизации (35 мг, 67,9%) белого твердого вещества.

МС: 360 ES+ (C₁₅H₂₂FN₃O₆)

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,43 (s, 9H); 1,65 (s, 3H); 3,17-3,36 (m, 3H); 3,49 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 5,62-5,81 (d, 1H); 6,08 (m, 1H).

Пример 77. (2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(Аминометил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторуксусная кислота

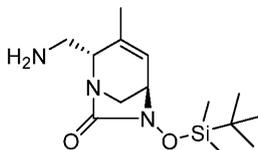


К раствору (2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторуксусной кислоты (пример 76, 25 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (0,79 г, 6,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в буферном растворе с pH 7, затем загружали в колонку serabead (сначала насыщенную водой, затем ACN, затем промытую водой) и элюировали (0-2,5% ACN/вода) с получением после лиофилизации указанного в заголовке соединения (8 мг, 37,7%) в виде белого твердого вещества.

МС: 260 ES+ (C₁₀H₁₄FN₃O₄)

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,64 (s, 3H); 3,19-3,30 (m, 3H); 3,44 (m, 1H); 3,96 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 5,64-5,84 (d, 1H); 6,16 (m, 1H).

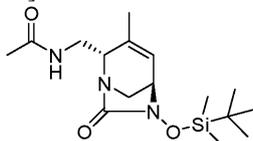
Промежуточное соединение 143: (2S,5R)-2-(аминометил)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он



К раствору трет-бутил-N-[[[(2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ил]метил]карбамата (Промежуточное соединение 140, 100 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли ZnBr₂ (170 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, затем концентрировали и использовали на следующей стадии без очистки.

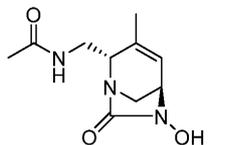
МС: 298 ES+ (C₁₄H₂₇N₃O₂Si)

Промежуточное соединение 144: N-[[[(2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ил]метил]ацетамид



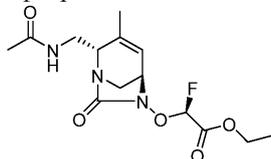
К раствору (2S,5R)-2-(аминометил)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-она (Промежуточное соединение 143, 74 мг, 0,25 ммоль) в пиридине (1 мл) при 0°C добавляли Ac₂O (168 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, затем промывали водой, насыщ. раствором NaHCO₃, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 78,7%) в виде белого твердого вещества. МС: 340 ES+ (C₁₆H₂₉N₃O₃Si).

Промежуточное соединение 145: N-[[[(2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ил]метил]ацетамид



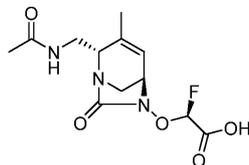
Указанное в заголовке соединение получали из N-[[[(2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ил]метил]ацетамида (Промежуточное соединение 144, 70 мг, 0,21 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 102 с получением белой смолы. МС: 226 ES+ (C₁₀H₁₅N₃O₃)

Промежуточное соединение 146: этил-(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(ацетамидометил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетат



Указанное в заголовке соединение получали из N-[[[(2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ил]метил]ацетамида (Промежуточное соединение 145, 40 мг, 0,18 ммоль) и этил-(2S)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 174, 0,063 мл, 0,53 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 103 с получением после лиофилизации (15 мг, 25,6%) белого твердого вещества. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 15:85. МС: 330 ES+ (C₁₄H₂₀FN₃O₅)

Пример 78. (2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(Ацетамидометил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторуксусной кислоты литиевая соль

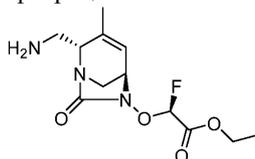


Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(ацетамидометил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетата (Промежуточное соединение 146, 15 мг, 0,05 ммоль) согласно методике для примера 66 с получением после лиофилизации (10 мг, 65,6%) белого твердого вещества.

МС: 302 ES+ (C₁₂H₁₆FN₃O₅)

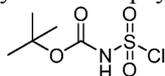
¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,64 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 3,19 (m, 1H); 3,34 (m, 2H); 3,64 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 5,63-5,81 (d, 1H); 6,09 (m, 1H).

Промежуточное соединение 147: этил-(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(аминометил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетата TFA соль



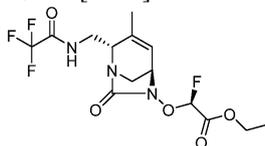
К раствору этил-(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетата (Промежуточное соединение 142, 97,4 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (2,87 г, 25,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. МС: 288 ES+ (C₁₂H₁₈FN₃O₄)

Промежуточное соединение 148: трет-бутил-N-хлорсульфонилкарбамат



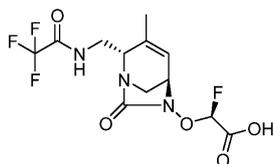
К перемешиваемому раствору трет-бутанола (1,9 мл, 20 ммоль) в CH₂Cl₂ (12 мл) при 0°C по каплям добавляли хлорсульфонилозианид (1,4 мл, 15 ммоль) в течение 10 мин. После перемешивания при 0°C в течение 5 мин реакционную смесь подогрели до комн. темп. и перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до одной трети первоначального объема. Колбу помещали обратно на баню, находящуюся при 0°C, и продукт выкристаллизовывался из раствора. Спустя 50 мин продукт собирали фильтрацией и промывали гексанами с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 80,7%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 149: этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[[[(2,2,2-трифторацетил)амино]метил]-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



К раствору TFA соли этил-(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(аминометил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]-2-фторацетата (Промежуточное соединение 147, 72 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C добавляли трет-бутил-N-хлорсульфонилкарбамат (Промежуточное соединение 148, 54,0 мг, 0,25 ммоль) и триэтиламин (63,4 мг, 0,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, затем разбавляли ДХМ, промывали водой, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 39,6%) в виде белого твердого вещества. МС: 384 ES+ (C₁₄H₁₇F₄N₃O₅)

Пример 79. (2S)-2-Фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[[[(2,2,2-трифторацетил)-амино]метил]-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль

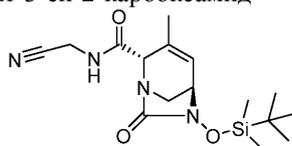


Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[[[(2,2,2-трифторацетил)амино]метил]-1,6-диазобicyclo[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетата (Промежуточное соединение 149, 38 мг, 0,10 ммоль) согласно методике для Примера 66 с получением после лиофилизации (25 мг, 60,3%) белого твердого вещества.

МС: 356 ES+ (C₁₂H₁₃FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,66 (s, 3H); 3,22 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,86 (m, 1H); 4,08 (m, 1H); 5,62-5,83 (d, 1H); 6,11 (m, 1H).

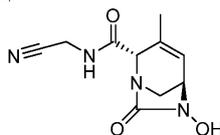
Промежуточное соединение 150: (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-N-(цианометил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазобicyclo[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазобicyclo[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 700 мг, 2,24 ммоль) и аминоацетонитрила гидрохлорида (207 мг, 2,24 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 101 с получением (302 мг, 38,4%) белого твердого вещества.

МС: 351 ES+ (C₁₆H₂₆N₄O₃Si)

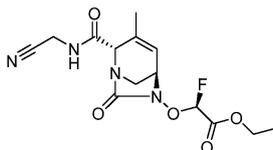
Промежуточное соединение 151: (2S,5R)-N-(цианометил)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазобicyclo[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-N-(цианометил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазобicyclo[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 150, 300 мг, 0,86 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 102 с получением остатка.

МС: 237 ES+ (C₁₀H₁₂N₄O₃)

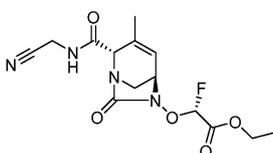
Пример 80. Этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(цианометилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазобicyclo[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



К раствору (2S,5R)-N-(цианометил)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазобicyclo[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 151, 239 мг, 1,01 ммоль) в ТГФ (3 мл) и ДМФА (0,3 мл) при -40°C добавляли DBU (0,18 мл, 1,22 ммоль) и этил-(2S)-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 174, 0,18 мл, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин, затем разбавляли этилацетатом и трижды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексан) с получением смеси диастереомеров в соотношении 1:4. Диастереомеры разделяли с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка ТЗ, 20-50% АСН/вода, 10 мин) с получением примера 80 (64 мг, 18,2%) и примера 81 (8 мг, 2,3%) в виде белых твердых веществ. МС: 341 ES+ (C₁₄H₁₇FN₄O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,27 (m, 3H); 1,64 (s, 3H); 3,13 (m, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 4,21 (m, 5H); 6,06-6,26 (m, 1H); 6,10 (m, 1H); 9,18 (m, 1H).

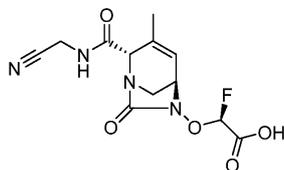
Пример 81. Этил-(2R)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(цианометилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазобicyclo[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



МС: 341 ES+ (C₁₄H₁₇FN₄O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,21 (m, 3H); 1,65 (s, 3H); 3,12 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 4,22 (m, 5H); 6,08 (m, 1H); 6,15-6,33 (m, 1H); 9,16 (m, 1H).

Пример 82. (2S)-2-Фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(цианометилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль

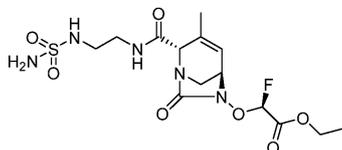


Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(цианометилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетата (пример 80, 50 мг, 0,15 ммоль) согласно методике для примера 66 с получением после лиофилизации (32 мг, 66,3%) белого твердого вещества.

МС: 313 ES+ (C₁₂H₁₃FN₄O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,74 (s, 3H); 3,35 (m, 2H); 4,12 (m, 1H); 4,25 (m, 2H); 4,42 (m, 1H); 5,63-5,83 (d, 1H); 6,23 (m, 1H).

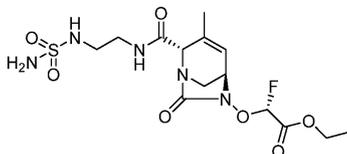
Пример 83. Этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(цианометилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



Промежуточное соединение 138 (230 мг) разделяли с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка Т3, АСН/вода 20-50% в течение 10 мин) с получением примера 83 (104 мг) и примера 84 (7 мг) в виде белых твердых веществ. МС: 424 ES+ (C₁₄H₂₂FN₅O₇S)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,27 (m, 3H); 1,63 (s, 3H); 2,97 (m, 2H); 3,10 (m, 1H); 3,26 (m, 2H); 3,73 (m, 1H); 3,96 (m, 1H); 4,21 (m, 3H); 6,06-6,26 (m, 2H); 6,56 (m, 3H); 8,45 (m, 1H).

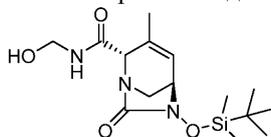
Пример 84. Этил-(2R)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(цианометилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



МС: 424 ES+ (C₁₄H₂₂FN₅O₇S)

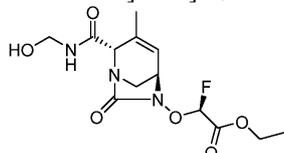
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,21 (m, 3H); 1,62 (s, 3H); 2,95 (m, 2H); 3,07 (m, 1H); 3,24 (m, 2H); 3,71 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 4,21 (m, 3H); 6,03 (m, 1H); 6,14-6,31 (m, 1H); 6,55 (m, 3H); 8,42 (m, 1H).

Промежуточное соединение 152: (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-N-(гидроксиметил)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



К раствору (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 192, 1,0 г, 3,21 ммоль) добавляли параформальдегид (1,45 г, 16,1 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч в микроволновой печи. Растворитель удаляли. После проведения хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc/гексан) получали указанное в заголовке соединение (0,62 г, 56,5%) в виде белого твердого вещества. МС: 342 ES+ (C₁₅H₂₇N₃O₄Si)

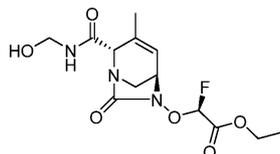
Промежуточное соединение 153: этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(гидроксиметилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



К раствору (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-N-(гидроксиметил)-3-метил-7-оксо-1,6-

диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксиамида (Промежуточное соединение 152, 230 мг, 0,67 ммоль) и хлорида церия(III) (166 мг, 0,67 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -78°C добавляли ТВАФ (0,67 мл, 0,67 ммоль) (1 М в ТГФ). Смесь перемешивали в течение около 10 мин. К реакционной смеси добавляли этил-(2S)-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 174, 24,4 мг, 0,67 ммоль). Спустя 5 мин реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Органический слой собирали, промывали водой, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc/гексан) получали смесь двух диастереомеров в соотношении 1:3, 180 мг.

Пример 85. Этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(гидроксиметилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат

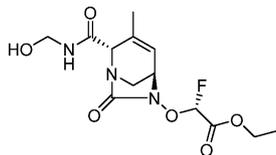


Промежуточное соединения 153 (180 мг) разделяли с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка T3, ACN/вода 20-50% в течение 10 мин) с получением примера 85 (43 мг) и примера 86 (2,6 мг) в виде белых твердых веществ.

МС: 332 ES+ (C₁₃H₁₈FN₃O₆)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,28 (m, 3H); 1,61 (s, 3H); 3,09 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,96 (m, 1H); 4,25 (m, 3H); 4,54 (m, 2H); 5,68 (m, 1H); 6,06-6,24 (m, 2H); 8,99 (m, 1H).

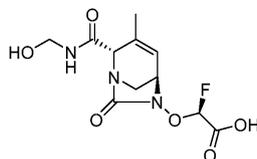
Пример 86. Этил-(2R)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(гидроксиметилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



МС: 332 ES+ (C₁₃H₁₈FN₃O₆)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,24 (m, 3H); 1,61 (s, 3H); 2,97 (m, 1H); 3,35 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 4,26 (m, 3H); 4,59 (m, 2H); 5,52 (m, 1H); 6,03 (m, 1H); 6,06-6,24 (m, 1H); 8,99 (m, 1H).

Пример 87. (2S)-2-Фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(гидроксиметилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль

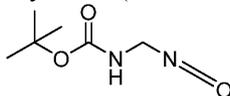


Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-2-(гидроксиметилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетата (пример 85, 15 мг, 0,05 ммоль) согласно методике для примера 66 с получением после лиофилизации (8 мг, 55,3%) белого твердого вещества.

МС: 304 ES+ (C₁₁H₁₄FN₃O₆)

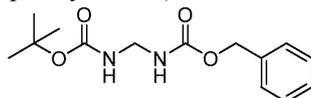
¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,77 (s, 3H); 3,42 (m, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,79 (m, 2H); 5,70-5,89 (d, 1H); 6,28 (m, 1H).

Промежуточное соединение 154: трет-бутил-N-(изоцианатометил)карбамат



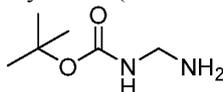
К перемешиваемому раствору ВОС-GLY-OH (10 г, 57,08 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0°C по каплям добавляли метилхлорформиат (5,29 мл, 68,5 ммоль), а затем по каплям добавляли триэтиламин (9,55 мл, 68,5 ммоль). Сразу же образовался белый осадок. Смесь перемешивали в течение 45 мин перед добавлением NaN₃ (5,58 г, 85,6 ммоль) в воде (10 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем разбавляли водой. Ацилазид четырежды экстрагировали толуолом (4×25 мл) и последовательно промывали объединенные органические экстракты насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×30 мл) и водой (50 мл). Органические вещества сушили над MgSO₄ при 0°C, фильтровали и затем медленно нагревали при перемешивании до тех пор, пока не наблюдалось выделение газообразного азота, которое продолжалось при 59°C в течение 20 мин. Температуру повышали и поддерживали при 64°C в течение 1,5 ч, затем медленно повышали до 70°C в течение 20 мин. Раствор концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (8,6 г, 87,5%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 155: трет-бутил-N-(бензилоксикарбониламинометил)карбамат



К раствору трет-бутил-N-(изоцианатометил)карбамата (Промежуточное соединение 154, 8,3 г, 48,2 ммоль) в DCE (5 мл) при 0°C добавляли бензиловый спирт (7,48 мл, 72,3 ммоль) и триэтиламин (0,67 мл, 4,82 ммоль), по каплям. Реакционную смесь подогревали до комн. темп. и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшееся белое твердое вещество собирали фильтрацией и промывали гексаном с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г, 38,5%) в виде белого твердого вещества. МС: 303 ES+Na (C₁₄H₂₀N₂O₄).

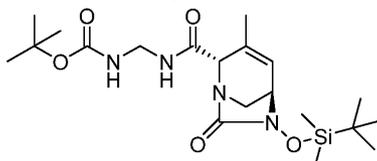
Промежуточное соединение 156: трет-бутил-N-(аминометил)карбамат



Раствор трет-бутил-N-(бензилоксикарбониламинометил)карбамата (Промежуточное соединение 155, 1,5 г, 5,35 ммоль) в метаноле (20 мл) барботировали газообразным азотом. Добавляли Pd/C (10%) (150 мг). Реакционную смесь дегазировали и затем помещали в атмосферу водорода из баллона в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

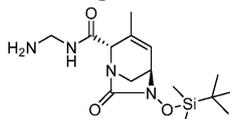
МС: 147 ES+ (C₆H₁₄N₂O₂)

Промежуточное соединение 157: трет-бутил-N-[[[(2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбонил]амино]метил]карбамат



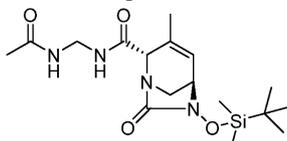
Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 350 мг, 1,12 ммоль) и трет-бутил-N-(аминометил)карбамата (Промежуточное соединение 156, 246 мг, 1,68 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 101 с получением (170 мг, 34,4%) белого твердого вещества. МС: 441 ES+ (C₂₀H₃₆N₄O₅Si)

Промежуточное соединение 158: (2S,5R)-N-(аминометил)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



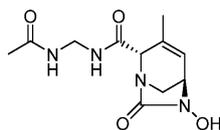
К раствору трет-бутил-N-[[[(2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбонил]амино]метил]карбамата (Промежуточное соединение 157, 170 мг, 0,39 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0°C добавляли ZnBr₂ (261 мг, 1,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. МС: 341 ES+ (C₁₅H₂₈N₄O₃Si)

Промежуточное соединение 159: (2S,5R)-N-(ацетамидометил)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



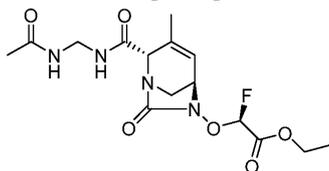
К раствору (2S,5R)-N-(аминометил)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 158, 131 мг, 0,39 ммоль) в пиридине (3 мл) при 0°C добавляли уксусный ангидрид (394 мг, 3,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. В течение 30 мин, затем разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали водой, насыщ. раствором NaHCO₃, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc/гексан) получали указанное в заголовке соединение (75 мг, 50,8%) в виде белого твердого вещества. МС: 383 ES+ (C₁₇H₃₀N₄O₄Si)

Промежуточное соединение 160: (2S,5R)-N-(ацетамидометил)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



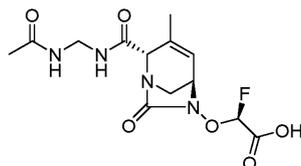
Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-N-(ацетамидометил)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабicyclo[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамида (Промежуточное соединение 159, 75 мг, 0,20 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 102 с получением белой смолы. МС: 269 ES+ (C₁₁H₁₆N₄O₄)

Промежуточное соединение 161: этил-(2S)-2-фтор-2-[[2-(2S,5R)-2-(ацетамидометилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабicyclo[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-N-(ацетамидометил)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-1,6-диазабicyclo[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамида (Промежуточное соединение 160, 50 мг, 0,19 ммоль) и этил-(2S)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 174, 0,067 мл, 0,56 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 103 с получением белого твердого вещества после элюирования (0-15% ACN/вода) на колонке serabead (сначала насыщенной водой, затем ACN, затем элюирование водой) и лиофилизации, 21 мг, 27%. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 1:4. МС: 373 ES+ (C₁₅H₂₁FN₄O₆)

Пример 88: (2S)-2-фтор-2-[[2-(2S,5R)-2-(ацетамидометилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабicyclo[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль

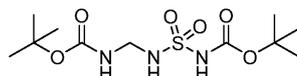


Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-фтор-2-[[2-(2S,5R)-2-(ацетамидометилкарбамоил)-3-метил-7-оксо-1,6-диазабicyclo[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетата (Промежуточное соединение 161, 21 мг, 0,056 ммоль) в воде (1 мл) согласно методике для примера 66 с получением после лиофилизации (6,0 мг, 29,3%) белого твердого вещества.

МС: 345 ES+ (C₁₃H₁₇FN₄O₆)

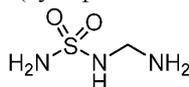
¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,75 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 3,42 (m, 2H); 4,15 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,64 (m, 2H); 5,70-5,89 (d, 1H); 6,27 (m, 1H).

Промежуточное соединение 162: трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбониламино)метилсульфамоил]-карбамат



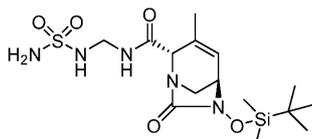
К раствору трет-бутил-N-(аминометил)карбамата (Промежуточное соединение 156, 700 мг, 4,79 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,67 мл, 4,79 ммоль). Затем по каплям добавляли трет-бутил-N-хлорсульфонилкарбамат (Промежуточное соединение 148,1,03 г, 4,79 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем разбавляли ДХМ, промывали водой, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали очистке путем промывки ДХМ/гексаном с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 41,7%) в виде белого твердого вещества. МС: 324 ES- (C₁₁H₂₃N₃O₆S)

Промежуточное соединение 163: амино-(сульфамоиламино)метана TFA соль



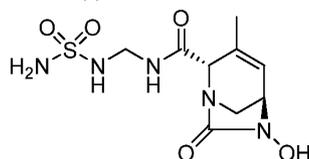
К раствору трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбониламино)метилсульфамоил]карбамата (Промежуточное соединение 162, 650 мг, 2 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (2,28 г, 19,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой смолы.

Промежуточное соединение 164: (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-N-[(сульфамоиламино)метил]-1,6-диазабicyclo[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



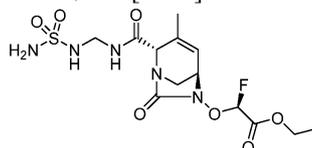
Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазобicyclo[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 77, 350 мг, 1,12 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 101 с получением (125 мг, 26,6%) белого твердого вещества. МС: 420 ES+ (C₁₅H₂₉N₅O₅SiS)

Промежуточное соединение 165: (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-[(сульфоамиламино)метил]-1,6-диазобicyclo[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



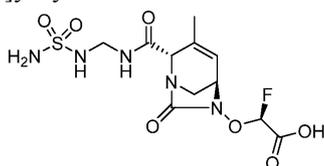
Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-N-[(сульфоамиламино)метил]-1,6-диазобicyclo[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 164, 125 мг, 0,30 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 102 с получением светло-желтой смолы. МС: 306 ES+ (C₉H₁₅N₅O₅S)

Промежуточное соединение 166: этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[(сульфоамиламино)метилкарбамоил]-1,6-диазобicyclo[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетат



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-гидрокси-3-метил-7-оксо-N-[(сульфоамиламино)метил]-1,6-диазобicyclo[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 165, 88 мг, 0,29 ммоль) и этил-(2S)-2-бром-2-фторацетата (Промежуточное соединение 174, 0,10 мл, 0,86 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 103 с получением (18 мг, 12,2%) белого твердого вещества. Соединение представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 17:83. МС: 410 ES+ (C₁₃H₂₀FN₅O₇S)

Пример 89. (2S)-2-Фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[(сульфоамиламино)-метилкарбамоил]-1,6-диазобicyclo[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]уксусной кислоты литиевая соль

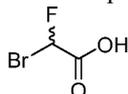


Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2S)-2-фтор-2-[[[(2S,5R)-3-метил-7-оксо-2-[(сульфоамиламино)метилкарбамоил]-1,6-диазобicyclo[3.2.1]окт-3-ен-6-ил]окси]ацетата (Промежуточное соединение 166, 18 мг, 0,040 ммоль) согласно методике для Примера 66 с получением после лиофилизации (5,0 мг, 25,3%) белого твердого вещества.

МС: 382 ES+ (C₁₁H₁₆F₅O₇S)

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ: 1,76 (s, 3H); 3,40 (m, 2H); 4,16 (m, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,63 (m, 2H); 5,70-5,89 (d, 1H); 6,28 (m, 1H).

Промежуточное соединение 167: рацемическая 2-бром-2-фторуксусная кислота



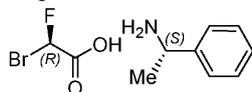
В реактор объемом 50 л при 0-5°C по каплям загружали раствор этил-2-бром-2-фторацетата (3,5 кг) в тетрагидрофуране (7 л, 2 об.) и раствор гидроксида натрия (830 г) в воде (7 л, 2 об.) в течение 1 ч. Полученный раствор перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. По каплям добавляли HCl (160 мл) при 0-5°C. Воду и тетрагидрофуран удаляли путем концентрирования в вакууме. Остаток суспендировали в тетрагидрофуране (35 л, 10 об.) и по каплям добавляли конц. HCl (1,57 л, 1,0 экв.).

Добавляли безводный сульфат натрия и перемешивали полученную смесь в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали ТГФ (1 л × 2). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 2-бром-2-фторуксусной кислоты (2,2 кг) в виде желтого масла, которое объединяли с предыдущей партией, полученной тем же способом (940 г, чистота: 72%), и подвергали перегонке в вакууме (65-70°C

100 Па) с получением 2-бром-2-фторуксусной кислоты (2,55 кг, общий выход 67%) в виде бесцветного масла.

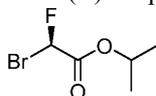
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 11,15 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, $J=68$ Гц).

Промежуточное соединение 168: (S)-1-фенилэтан-1-амин-(R)-2-бром-2-фторацетат



В реактор объемом 10 л при 0-5°C загружали раствор 2-бром-2-фторуксусной кислоты (Промежуточное соединение 167, 2,0 кг) в 1 л хлороформа (1 об.), к которому по каплям добавляли раствор (S)-1-фенилэтанамин (1,39 кг) в 1 л хлороформа (1 об.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и собирали полученное белое твердое вещество фильтрацией с получением соли (S)-1-фенилэтанамин 2-бром-2-фторацетата (2,5 кг; эи: 6%), которую загружали в реактор объемом 10 л, а затем добавляли хлороформ (5 л, 2 об.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C (твердое вещество частично растворилось в хлороформе), охлаждали до 0°C и оставляли на 2 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали охлажденным хлороформом (500 мл, 0,2 об.). Процедуру перекристаллизации повторяли 4 раза с получением 1,09 кг (97% эи) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с общим выходом 31% (2 стадии).

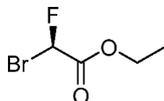
Промежуточное соединение 169: пентан-3-ил-(R)-2-бром-2-фторацетат



В реактор объемом 2 л при комнатной температуре загружали (S)-1-фенилэтанамин (R)-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 168, 450 г), дихлорметан (900 мл, 2 об.) и *i*PrOH (2,0 экв.). Медленно добавляли хлортриметилсилан (1,12 л) и образовался белый осадок. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Белый осадок отфильтровывали и промывали фильтрационный осадок гексаном (450 мл, 1 об.). Объединенный фильтрат промывали водой (3×100 мл). Органический раствор сушили с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме. Остаток подвергали перегонке (54-60°C, 100 Па) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (290 г, выход 79%, чистота 95%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,53 (d, $J=51,2$ Гц, 1H), 5,17 (m, 1H), 1,32 (m, 6H).

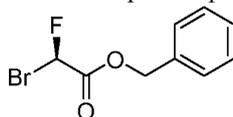
Промежуточное соединение 170: этил-(R)-2-бром-2-фторацетат



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (1R)-1-фенилэтан-1-амин; (2S)-2-бром-2-фторуксусную кислоту (Промежуточное соединение 168, 30 г, 107,9 ммоль) и этанол (34,7 г, 755,3 ммоль). Затем по каплям при перемешивании добавляли хлортриметилсилан (82 г, 755,3 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, затем реакцию останавливали добавлением 10 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл петролейного эфира (30-60 градусов) и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 2×20 мл рассола. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток элюировали петролейным эфиром (30-60 градусов) на силикагелевой колонке. В результате получали 10 г (50%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 6,58 (d, 1H, $J=51$ Гц), 4,38 (q, 2H, $J=6$ Гц), 1,38 (t, 3H, $J=6$ Гц).

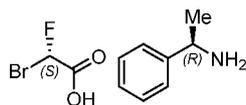
Промежуточное соединение 171: (R)-бензил-2-бром-2-фторацетат



Хлортриметилсилан (60 мл, 719,12 ммоль) по частям добавляли к (S)-1-фенилэтанамин (R)-2-бром-2-фторацетату (Промежуточное соединение 168, 20 г, 71,91 ммоль) и фенилметанолу (60 мл, 71,91 ммоль) при 25°C в течение 3 мин в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли гектаном (500 мл), затем промывали водой и рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-10% этилацетат/петролейный эфир) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла, 17,5 г, 98%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 -d, 30°C): δ : 5,30 (s, 2H); 6,60 (d, 1H); 7,40 (m, 5H).

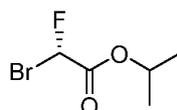
Промежуточное соединение 172: (1R)-1-фенилэтан-1-амин; (2S)-2-бром-2-фторуксусная кислота



В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор (1R)-1-фенилэтан-1-амина (107,7 г, 0,89 моль) в метаноле (325 мл). Затем по каплям добавляли раствор 2-бром-2-фторуксусной кислоты (Промежуточное соединение 167, 140 г, 0,89 моль) в метаноле (420 мл) при перемешивании при 0°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли CHCl₃ (3 об.). Твердые вещества собирали фильтрацией. Твердое вещество сушили в вакууме, затем суспендировали в CHCl₃ и нагревали до 60°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C и отфильтровывали твердое вещество. Этот процесс повторяли 6 раз. В результате получали 80 г (32%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO): δ 8,56 (brs, 3H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 1H), 6,48 (d, 1H, J=56 Гц), 4,39-4,34 (m, 1H), 1,48 (d, 3H, J=6,8 Гц).

Промежуточное соединение 173: (S)-изопропил-2-бром-2-фторацетат



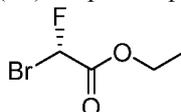
В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (R)-1-фенилэтанамин (S)-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 172, 32,0 г, 116 ммоль) и изопропанол (13,9 г, 232 ммоль) в ДХМ (64 мл). Затем по каплям добавляли хлортриметилсилан (56,4 г, 519 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем реакцию останавливали добавлением 100 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл петролейного эфира (30-60 градусов) и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 3×70 мл рассола. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали.

Остаток элюировали петролейным эфиром (30-60°) на силикагелевой колонке.

В результате получали 19 г (83%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 6,53 (d, J=50,8 Гц, 1H), 5,17 (m, 1H), 1,32 (m, 6H).

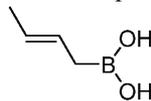
Промежуточное соединение 174: этил-(2S)-2-бром-2-фторацетат



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (1R)-1-фенилэтан-1-амин (2S)-2-бром-2-фторуксусную кислоту (Промежуточное соединение 172, 20 г, 72 ммоль) и этанол (23,2 г, 504 ммоль). Затем по каплям добавляли хлортриметилсилан (54,8 г, 504 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, затем реакцию останавливали добавлением 10 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл петролейного эфира (30-60 degree) и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 2×20 мл рассола. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток элюировали петролейным эфиром (30-60 градусов) на силикагелевой колонке. В результате получали 6 г (45%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO): δ 6,57 (d, 1H, J=56 Гц), 4,37 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,33 (t, 3H, J=7,2 Гц).

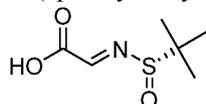
Промежуточное соединение 175: (E)-бут-2-енилбороновая кислота



К раствору (E)-бут-2-ен-1-ола (59,5 г, 826 ммоль) в MeOH (360 мл) при комнатной температуре добавляли H₂PdCl₄ (2,06 г, 8,34 ммоль), затем к смеси добавляли B₂(OH)₄ (81,8 г, 919 ммоль) по частям при 30-40°C. Полученный раствор перемешивали при 30-40°C в течение 20 мин, затем фильтровали через целит.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 5,39-5,49 (m, 1H), 5,16-5,26 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 1,38-1,58 (m, 5H)

Промежуточное соединение 176: (S,E)-2-(трет-бутилсульфинилимино)уксусная кислота

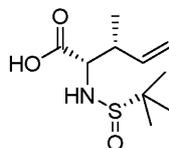


К молекулярным ситам типа 4Å (500 г) в ДХМ (600 мл) при комнатной температуре добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (100 г, 819 ммоль) и гидрат 2-оксоуксусной кислоты (91,2 г, 991 ммоль).

Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем фильтровали через целит.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 7,77 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 1,13 (s, 9H)

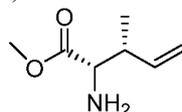
Промежуточное соединение 177: (2S,3R)-2-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-метилпент-4-еновая кислота



К раствору неочищенной (S,E)-2-(трет-бутилсульфинилимино)уксусной кислоты (Промежуточное соединение 176) в ДХМ (600 мл) при 0-15°C по каплям добавляли раствор (E)-бут-2-енилбороновой кислоты (Промежуточное соединение 175) в MeOH (360 мл). Полученный раствор перемешивали при 0-15°C в течение 1 ч. Молекулярные сита удаляли фильтрацией и промывали ДХМ. Фильтрат удаляли перегонкой в вакууме с получением неочищенного продукта. К неочищенному продукту добавляли H₂O (600 мл), петролейный эфир (240 мл) и метил-трет-бутиловый эфир (120 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем фильтровали и собирали твердое вещество и сушили в вакууме при 25°C с получением продукта (110 г, 58%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 5,71-5,80 (m, 1H), 5,01-5,07 (m, 2H), 4,94 (d, J=8 Гц, 1H), 3,58-3,62 (m, 1H), 2,56-2,61 (m, 1H), 1,15 (s, 9H), 0,975 (d, J=4 Гц, 3H)

Промежуточное соединение 178: (2S,3R)-метил-2-амино-3-метилпент-4-еноат

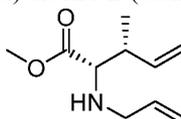


К раствору (2S,3R)-2-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-метилпент-4-еновой кислоты (Промежуточное соединение 177, 44 г, 189 ммоль) в MeOH (200 мл) по каплям добавляли SOCl₂ (68,6 мл, 944 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем подогревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли и разбавляли остаток водой. К водной фазе добавляли NaHCO₃ для нейтрализации pH до около 8, экстрагировали ДХМ, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 23 г неочищенного продукта в виде желтой жидкости.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 5,71-5,82 (m, 1H), 4,97-5,05 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (d, J=8 Гц, 1H), 2,33-2,45 (m, 1H), 1,79 (s, 2H), 0,96 (d, J=8 Гц, 3H)

ЖХМС: время удерживания = 0,682, [M+H]⁺ 144,2

Промежуточное соединение 179: (2S,3R)-метил-2-(аллиламино)-3-метилпент-4-еноат

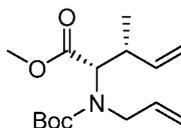


К раствору (2S,3R)-метил-2-амино-3-метилпент-4-еноата (Промежуточное соединение 178, 23 г, 161 ммоль) в ДМФА (90 мл) при 0°C добавляли LiOH (4,248 г, 177 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли раствор 4-бромбут-1-ена (17,5 г, 145 ммоль) в ДМФА (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при -7°C в течение 20 мин, затем медленно подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию останавливали добавлением воды, экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 28 г неочищенного продукта в виде желтой жидкости.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 5,65-5,83 (m, 2H), 4,93-5,16 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,14-3,22 (m, 1H), 3,06 (d, J=8 Гц, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,34-2,41 (m, 1H), 0,99 (d, J=8 Гц, 3H)

ЖХМС: время удерживания = 0,461, m/z: 184 [M+H]

Промежуточное соединение 180: (2S,3R)-метил-2-(аллил(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпент-4-еноат

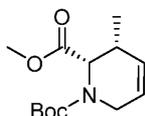


К раствору (2S,3R)-метил-2-(аллиламино)-3-метилпент-4-еноата (Промежуточное соединение 179, 28 г, 153 ммоль) в t-BuOH (150 мл) добавляли (Boc)₂O (33,4 г, 153 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем подогревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюента от 0 до 6% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали с получением продукта (24 г, 56%) в виде светло-желтой жидкости.

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 400 МГц): δ 5,71-5,84 (m, 2H), 5,00-5,11 (m, 4H), 3,66-4,43 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,81 (s, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,93 (d, J=8 Гц, 3H)

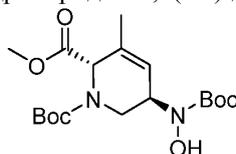
ЖХМС: время удерживания = 1,096, 184 [M-Вос+H]

Промежуточное соединение 181: (2S,3R)-1-трет-бутил-2-метил-3-метил-2,3-дигидропиридин-1,2(6H)-дикарбоксилат



К раствору (2S,3R)-метил-2-(аллил(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпент-4-еноата (Промежуточное соединение 180, 24 г, 84,8 ммоль) в ДХМ (250 мл) тремя партиями добавляли катализатор Граббса первого поколения (886 мг 1,06 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 4 ч. Снова добавляли катализатор Граббса первого поколения (886 мг 1,06 ммоль) при 0°C тремя партиями, затем подогрели до 25°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХМС: время удерживания = 0,987, 156,2 [M-Вос+H], 295 [M+K]

Промежуточное соединение 182: (2S,5R)-1-трет-бутил-2-метил-5-(трет-бутоксикарбонил(гидрокси)амино)-3-метил-5,6-дигидропиридин-1,2(2H)-дикарбоксилат

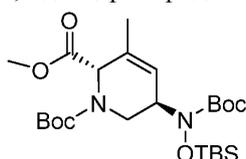


К раствору (2S,3R)-1-трет-бутил-2-метил-3-метил-2,3-дигидропиридин-1,2(6H)-дикарбоксилата (Промежуточное соединение 181, 21,6 г, 84,8 ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляли BocNHON (16,9 г, 127 ммоль), CuCl (0,419 г, 4,24 ммоль) и пиридин (87 мг, 1,1 ммоль), и дегазировали кислородом. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 44 ч в атмосфере кислорода. Твердое вещество удаляли фильтрацией. Фильтрат промывали водой (3×200 мл) и рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали 0-50% ДХМ в петролейном эфире с получением продукта (29 г, 88%) в виде коричневого масла.

^1H -ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 5,66 (d, J=16 Гц, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,11 (t, J=20 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50-3,61 (m, 1H), 1,90 (d, J=8 Гц, 3H), 1,43-1,51 (m, 18H)

ЖХМС: время удерживания = 0,713, 279 [M-Вос+Na]

Промежуточное соединение 183: (2S,5R)-1-трет-бутил-2-метил-5-(трет-бутоксикарбонил(трет-бутилдиметилсилилокси)амино)-3-метил-5,6-дигидропиридин-1,2(2H)-дикарбоксилат

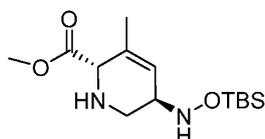


К раствору (2S,5R)-1-трет-бутил-2-метил-5-(трет-бутоксикарбонил(гидрокси)амино)-3-метил-5,6-дигидропиридин-1,2(2H)-дикарбоксилата (Промежуточное соединение 182, 23 г 59,5 ммоль) в ДХМ (180 мл) добавляли имидазол (8,09 г, 119 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем по каплям добавляли раствор TBS-Cl (11,6 г, 77,4 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 18 ч. Органическую фазу промывали водой и рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюировали петролейным эфиром и ДХМ с получением продукта (20 г, 67%) в виде коричневого масла.

^1H -ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 5,7(s, 1H), 4,45-4,85 (m, 2H), 4,09 (d, J=20 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,53-3,58 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 1,45-1,54 (m, 18H), 0,92 (d, J=16 Гц, 9H), 0,10 (d, J=20 Гц, 6H).

ЖХМС: время удерживания = 1,467, 523,55 [M+Na]

Промежуточное соединение 184: (2S,5R)-метил-5-(трет-бутилдиметилсилилоксиамино)-3-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксилат



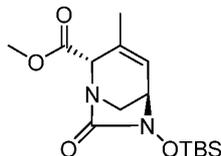
К раствору (2S,5R)-1-трет-бутил-2-метил-5-(трет-бутоксикарбонил(трет-бутилдиметилсилилокси)амино)-3-метил-5,6-дигидропиридин-1,2(2H)-дикарбоксилата (Промежуточное соединение 183, 20 г, 40 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли ZnBr₂ (35,5 г 160 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали

вали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество удаляли фильтрацией. Фильтрат промывали насыщенным раствором NaHCO_3 для нейтрализации pH до около 8, экстрагировали ДХМ, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюировали 0-1% MeOH в ДХМ с получением продукта (8,4 г, 70%) в виде коричневого масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 5,59-5,62 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,14-3,23 (m, 2H), 2,92-2,97 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

ЖХМС: время удерживания = 1,073, 301,2 [M+H]

Промежуточное соединение 185: метил-(2S,5R)-6-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксилат

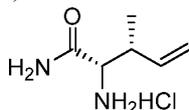


К раствору (2S,5R)-метил-5-(трет-бутилдиметилсилилоксиамино)-3-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 184, 42 г, 140 ммоль) в MeCN (840 мл) добавляли DIEA (72,2 г 560 ммоль) и дегазировали азотом, затем по каплям добавляли раствор трифосгена (16,408 г, 56 ммоль) в MeCN (120 мл) при $0\pm 5^\circ\text{C}$ в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, затем добавляли EtOAc и промывали 1н. лимонной кислотой, насыщенным раствором NaHCO_3 и рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии со стационарной фазой C-18, проводя элюирование 0-38% MeCN в H_2O , с получением продукта (22 г, 49%) в виде оранжевого твердого вещества.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,15 (t, J=1,6 Гц, 1H), 4,412 (s, 1H), 3,807 (s, 3H), 3,610-3,629 (m, 1H), 3,506 (d, J=11 Гц, 1H), 3,290-3,322 (m, 1H), 1,722 (s, 3H), 0,962 (s, 9H), 0,195 (s, 3H), 0,172 (s, 3H)

ЖХМС: время удерживания = 1,585, 327,35 [M+H]

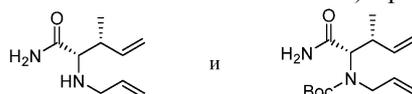
Промежуточное соединение 186: (2S,3R)-2-амино-3-метилпент-4-енамида гидрохлорид



К раствору (промежуточное соединение 177, 75,2 кг, 322,8 моль, 1,0 экв.) в ТГФ (600 л) добавляли CDI (61,9 кг, 382,1 моль, 1,2 экв.) партиями при $20\pm 10^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали в течение 2 ч при $20\pm 10^\circ\text{C}$. Смесь охлаждали до $-40\pm 5^\circ\text{C}$. По каплям добавляли $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (43,55 кг, 640,4 моль, 2,0 экв., 25 мас.%) при $-40\pm 5^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали в течение 10 мин при $-40\pm 5^\circ\text{C}$. После завершения реакции смесь подогрели до $-10\sim 0^\circ\text{C}$, затем концентрировали в вакууме до около 3,0 исходных объемов. Добавляли ТГФ (2,0 об.) и концентрировали в вакууме до около 3,0 исходных объемов. ТГФ дважды сменяли EtOAc (2,0 об.). К раствору добавляли EtOAc (6,0 об.) и охлаждали до $5\pm 5^\circ\text{C}$. По каплям добавляли MeSO_3H (148,3 кг, 1543,0 моль, 2,4 экв.) при $<10^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 1 ч при $5\pm 5^\circ\text{C}$. Смесь центрифугировали и дважды промывали полученный твердый осадок EtOAc (1,0 об.). Маточный раствор собирали с получением соединения в растворе в EtOAc, который непосредственно использовали на следующей стадии. Через раствор барботировали HCl (газ) при $0\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 17 ч (около 4 кг/ч). После завершения реакции смесь центрифугировали и дважды промывали полученный твердый осадок EtOAc (1,0 об.). Осадок сушили в вакууме при $25\pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 12 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (98 кг, общий выход двух стадий 90%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,24 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,84-5,76 (m, 1H), 5,17-5,09 (m, 2H), 3,70-3,68 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Промежуточные соединения 187 и 188: аллил ((2S,3R)-1-амино-3-метил-1-оксопент-4-ен-2-ил) и трет-бутил-аллил((2S,3R)-1-амино-3-метил-1-оксопент-4-ен-2-ил)карбамат



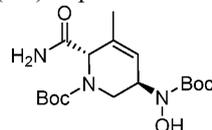
К раствору LiOH (27,55 кг, 1147,9 моль, 2,0 экв.) в ДМФА (285 л) добавляли Промежуточное соединение 186 (95 кг, 564,67 моль, 1,0 экв.) партиями при $0\pm 5^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. По каплям добавляли аллилбромид (76,76 кг, 634,5 моль, 1,1 экв.) в течение 9 ч при $0\pm 5^\circ\text{C}$. Реакционную смесь подогрели до $20\pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение по меньшей мере 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до $10\pm 5^\circ\text{C}$ и добавляли умягченную воду (3,0 об.). Смесь трижды экстрагировали ДХМ (3,0 об.). Объединенные органические вещества промывали рассолом (2,0 об.). Рассольный слой экстрагировали ДХМ (3,0 об.). Объединенные органические слои концентрировали при атмосферном давлении при $<$

60°C до около 5,0 исходных объемов. К раствору добавляли трет-бутиловый спирт (2,0 об.) добавляли и концентрировали в вакууме при < 60°C до около 5,0 исходных объемов. Концентрирование с трет-бутиловым спиртом (2,0 об.) повторяли еще один раз до содержания воды ≤0,2% с получением Промежуточного соединения 187. К концентрированному раствору добавляли трет-бутиловый спирт (8,0 об.). Добавляли Вос₂O (138,07 кг, 633,3 моль, 1,1 экв.) при 20±5°C. Смесь подогревали до 70±5°C и перемешивали в течение по меньшей мере 15 ч.

После завершения реакции смесь охлаждали до 40±5°C, затем концентрировали в вакууме при < 60°C до около 5 исходных объемов. Концентрированную смесь охлаждали до 25±5°C и добавляли умягченную воду (5,0 об.). Смесь дважды экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (4,0 об.). Объединенные органические вещества однократно промывали 0,5 М раствором HCl (2,0 об.), трижды - рассолом (1,0 об.) и концентрировали в вакууме при <50°C до около 2,0 исходных объемов. В реактор добавляли н-гептан (1,0 об.) и концентрировали в вакууме при <50°C до около 2,0 исходных объемов. Эту процедуру повторяли еще один раз. К концентрированному раствору добавляли н-гептан (1,0 об.), охлаждали до -10±5°C и перемешивали в течение по меньшей мере 2 ч. Смесь центрифугировали и промывали полученный твердый осадок охлажденным н-гептаном (0,5 об.). Остаток сушили в вакууме при 25±5°C в течение по меньшей мере 12 ч с получением Промежуточного соединения 188 в виде белого твердого вещества (84,2 кг, чистота 100%, общий выход двух стадий 54,4%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,42 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,78-5,70 (m, 2H), 5,11-4,98 (m, 4H), 4,33 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,92-3,78 (m, 2H), 2,70 (br, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,88 (d, J=6,4 Гц, 3H). LC/MS (ES⁺) m/z 169,2 (M+H)

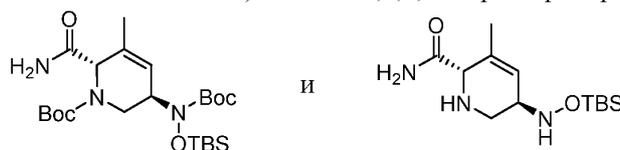
Промежуточные соединения 189: (2S,5R)-трет-бутил-5-(трет-бутоксикарбонил(гидрокси)амино)-2-карбамоил-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



К раствору Промежуточного соединения 188 (81,0 кг, 301,8 моль, 1,0 экв.) в ДХМ (810 л) добавляли катализатор Граббса первого поколения (1,215 кг, 1,5 моль, 0,005 экв.) тремя партиями при 0±5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0±5°C, затем подогревали до 25±5°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0±5°C и снова добавляли катализатор (1,215 кг, 1,5 моль, 0,005 экв.) тремя партиями при 0±5°C. Смесь подогревали до 25±5°C и перемешивали в течение по меньшей мере 8 ч. После завершения реакции к раствору добавляли CuCl (1,46 кг, 14,8 моль, 0,05 экв.), ВосNHON (59,94 кг, 450,7 моль, 1,5 экв.) и пиридин (0,31 кг, 3,9 моль, 0,013 экв.) при 25±5°C. Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 43 ч при 25±5°C в атмосфере кислорода. После завершения реакции в реактор добавляли раствор EDTA₂Na (5,0 об.) и перемешивали в течение по меньшей мере 4 ч при 25±5°C. Слои разделяли и дважды экстрагировали водный слой ДХМ (3,0 об.). Органические вещества объединяли и концентрировали в вакууме при <40°C до около 3,0 исходных объемов. В реактор добавляли метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ) (2,0 об.) и концентрировали в вакууме при <40°C до около 3,0 исходных объемов. Эту процедуру повторяли еще один раз. К концентрированному раствору добавляли МТБЭ (2,5 об.), н-гептан (2,5 об.) и умягченную воду (5,0 об.) и суспендировали смесь при 20±5°C в течение по меньшей мере 2 ч. Смесь центрифугировали и промывали осадок МТБЭ/н-гептаном (0,5 об., 1:1). Осадок сушили в вакууме при 35±5°C в течение по меньшей мере 12 ч до содержания воды ≤1% с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (70,3 кг, чистота 98%, общий выход двух стадий 61,3%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,93-8,78 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,57(s, 1H), 4,62-4,41 (m, 2H), 3,76-3,50 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,43 (s, 1H), 1,40 (s, 9H). LC/MS (ES⁺) m/z 272,2 (M+H)

Промежуточные соединения 190 и 191: трет-бутил-(3R,6S)-3-((трет-бутоксикарбонил)((трет-бутилдиметилсилил)окси)амино)-6-карбамоил-5-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат и (2S,5R)-5-(трет-бутилдиметилсилилоксиамино)-3-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксамид

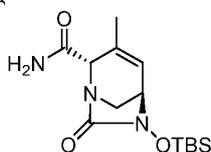


К раствору Промежуточного соединения 189 (50 кг, 134,6 моль, 1,0 экв.) и имидазола (18,5 кг, 268,1 моль, 2,0 экв.) в ДХМ (500 л) по каплям добавляли TBS-Cl (30,5 кг, 202,0 моль, 1,5 экв.) в растворе в ДХМ (1,5 об.) при 0±5°C в течение 4,5 ч. Смесь подогревали до 20±5°C и перемешивали в течение по меньшей мере 5 ч. После завершения реакции добавляли умягченную воду (250 л, 5,0 об.). Слои разделяли и экстрагировали водный слой ДХМ (3,0 об.). Объединенные органические слои дважды промывали умягченной водой (3,0 об.), затем концентрировали путем атмосферной перегонки при <50°C до около

2,0 исходных объемов. К раствору добавляли ДХМ (200 л, 4,0 об.) и концентрировали путем атмосферной перегонки при $<50^{\circ}\text{C}$ до около 2,0 исходных объемов, до содержания воды $\leq 1\%$, с получением Промежуточного соединения 190. К раствору при перемешивании добавляли ДХМ (750 л, 15,0 об.) при $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. К раствору добавляли ZnBr_2 (60,5 кг, 268,9 моль, 2,0 экв.) и перемешивали в течение 6 ч при $20\pm 5^{\circ}\text{C}$. К реакционной смеси снова добавляли ZnBr_2 (30,5 кг, 135,6 моль, 1,0 экв.) каждые 6-8 ч до завершения реакции (всего около 5 экв. ZnBr_2). Реакцию останавливали добавлением раствора (18,0 об.) NaHCO_3 (113,0 кг, 1345,2 моль, 10,0 экв.) при температуре менее 20°C . Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 1 ч при $20\pm 5^{\circ}\text{C}$, затем центрифугировали и собирали центрифугат. Полученный твердый осадок суспендировали с дихлорметаном (5,0 об.) при $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч, затем центрифугировали. Центрифугат объединяли с ранее собранным центрифугатом и разделяли слои. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ (3,0 об.). Объединенные органические вещества четырежды промывали умягченной водой (4,0 об.), затем концентрировали при нормальном давлении при $<50^{\circ}\text{C}$ до около 2,0 исходных объемов. К раствору добавляли CH_3CN (2,0 об.) и концентрировали в вакууме при $<50^{\circ}\text{C}$ до около 4,0 исходных объемов с получением Промежуточного соединения 191 в растворе.

ЖХ/МС: (ES^+) m/z 282,2 ($\text{M}+\text{H}$)

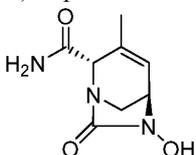
Промежуточное соединение 192: (2S,5R)-6-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



К раствору Промежуточного соединения 191 (38,43 кг (в теории), 134,6 моль, 1,0 экв.) в CH_3CN (1036 л, 27 об.) добавляли DIEA (69,56 кг, 539,2 моль, 4,0 экв.) при $20\pm 5^{\circ}\text{C}$. Смесь охлаждали до $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ и по каплям добавляли трифосген (13,07 кг, 44,0 моль, 0,33 экв.) в CH_3CN (115,2 л, 3,0 об.). Смесь подогрели до $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в течение по меньшей мере 8 ч, затем охлаждали до $10\pm 5^{\circ}\text{C}$ и останавливали реакцию добавлением умягченной воды (24,19 кг, 1343,9 моль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 1 ч, затем концентрировали в вакууме при $<40^{\circ}\text{C}$ до около 5,0 исходных объемов. Раствор охлаждали до $10\pm 5^{\circ}\text{C}$ и добавляли МТБЭ (384 л, 10 об.) и рассол (4,0 об.). Слои разделяли и промывали органические вещества рассолом (4,0 об.), и концентрировали в вакууме при $<40^{\circ}\text{C}$ до около 2,0 исходных об. МТБЭ сменяли н-гептаном (1,0 об.) и суспендировали твердое вещество в течение 1 ч при $20\pm 5^{\circ}\text{C}$. Смесь центрифугировали и дважды промывали осадок н-гептаном (0,5 об.). Остаток суспендировали в МТБЭ (67,5 л) в течение по меньшей мере 3 ч при $20\pm 5^{\circ}\text{C}$, затем при перемешивании добавляли н-гептан (336 л) в течение по меньшей мере 1 ч. Смесь центрифугировали и промывали полученный осадок н-гептаном (1,0 об.). Осадок сушили в вакууме при $30\pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (21,1 кг, чистота 99,6%, общий выход трех стадий 49,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 7,80 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,06 (t, $J=2$ Гц, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,65 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,10 (dd, $J=10,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 1,63 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,14 (d, $J=0,8$ Гц, 1H). LC/MS (ES^+) m/z 312,2 ($\text{M}+\text{H}$)

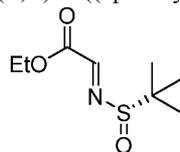
Промежуточное соединение 193: (2S,5R)-трет-бутил-5-(трет-бутоксикарбонил(гидрокси)амино)-2-карбамоил-3-метил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



К раствору Промежуточного соединения 192 (18,5 кг, 59,4 моль, 1,0 экв.) в EtOAc (92,5 л, 5 об.) добавляли HF-Пу (2,04 кг, 71,4 моль, 1,2 экв., 70 мас.%) при $0\pm 5^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 10 ч при $20\pm 5^{\circ}\text{C}$, затем охлаждали до $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ и снова добавляли HF-Пу (0,33 кг, 11,6 моль, 0,2 экв., 70 мас.%). Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 3 ч при $20\pm 5^{\circ}\text{C}$, затем добавляли МТБЭ (27,8 л, 1,5 об.) и перемешивали в течение 3 ч при $10\pm 5^{\circ}\text{C}$. Смесь центрифугировали и промывали осадок EtOAc (0,5 об.). Осадок суспендировали в EtOAc (2,0 об.) в течение по меньшей мере 1 ч при $20\pm 5^{\circ}\text{C}$, затем центрифугировали. Осадок суспендировали в EtOAc (0,5 об.), затем сушили в вакууме при $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (11,0 кг, чистота 99,5%, выход 91%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 9,56 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,10 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,07 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 1,61 (s, 3H). LC/MS (ES^+) m/z 198,1 ($\text{M}+\text{H}$)

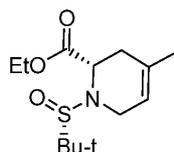
Промежуточное соединение 194: этил-(S,E)-2-((трет-бутилсульфинил)имино)ацетат



К раствору этил-2-оксоацетата (66 мл, 321 ммоль, 50% в толуол) в ДХМ (1 л) при 0°C добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (30 г, 248 ммоль) и молекулярные сита (4Å, 500 г). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Молекулярные сита удаляли фильтрацией; фильтрат концентрировали путем перегонки в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-5% EtOAc в петролейном эфире) с получением бесцветного масла, 45 г, 88%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,28 (s, 9H), 1,39 (t, J=12 Гц, 3H), 4,38 (q, J=12 Гц, 2H), 8,01 (s, 1H).

Промежуточное соединение 195: этил-(S)-1-((S)-трет-бутилсульфинил)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-карбоксилат

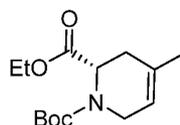


К раствору (S,E)-этил-2-(трет-бутилсульфинилимино)ацетата (Промежуточное соединение 194, 50 г, 244 ммоль) в ДХМ (600 мл) при -78°C добавляли изопрен (97,21 мл, 971,91 ммоль), а затем TMSOTf (97,42 мл, 416,54 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 3 ч и медленно останавливали реакцию при -78°C добавлением фосфатного буферного раствора (pH=7,4, 1 л). После подогретья до комнатной температуры смесь экстрагировали ДХМ (3×500 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×500 мл) и рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением 60 г неочищенного продукта в виде коричневого масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): δ 1,08 (s, 9H), 1,18 (t, J=12 Гц, 3H), 1,64 (q, J=4 Гц, 3H), 3,59 (m, 2H), 4,11 (dq, J=12,4 Гц, 2H), 4,30 (dd, J=8,4 Гц, 1H), 5,39 (ddd, J=4,84 Гц, 1H);

ЖХМС: (ES⁺) [M+H]⁺ = 274; время удерживания в ВЭЖХ = 1,78 мин.

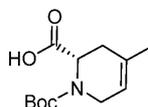
Промежуточное соединение 196: 1-(трет-бутил)-2-этил-(S)-4-метил-3,6-дигидропиридин-1,2(2H)-дикарбоксилат



К раствору неочищенного (S)-этил-1-((S)-трет-бутилсульфинил)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 195, 100 г) в MeOH (1 л) при 0°C добавляли хлорид водорода (100 мл, 4 М в диоксане). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. MeOH и HCl/диоксан удаляли перегонкой в вакууме с получением неочищенного продукта, который растворяли в воде (1 л) и экстрагировали EtOAc (3×500 мл). pH водного раствора доводили до 7 с помощью твердого NaHCO₃. Водный раствор экстрагировали EtOAc до тех пор, пока продукт не перестал детектироваться с помощью ЖХМС. Органические фазы объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (30 г, 177 ммоль) в виде светло-желтого масла. Масло растворяли в ТГФ (500 мл) и охлаждали с помощью бани с ледяной водой. К охлажденному раствору добавляли раствор бикарбоната натрия (22,3 г, 265,5 ммоль) в воде (500 мл), а затем ди-трет-бутилдикарбонат (57,8 г, 265,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-30% EtOAc в ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения 47,5 г, выход 43% из Промежуточного соединения 194.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,24 (t, 3H), 1,50 (m, 9H), 1,71 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 4,10 (m, 3H), 4,95 (m, 1H); ЖХ-МС: (ES⁺) [M+Na]⁺ = 292; время удерживания в ВЭЖХ = 1,71 мин.

Промежуточное соединение 197: трет-бутил-(S)-2-карбамоил-4-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



К раствору 1-(трет-бутил) 2-этил-(S)-4-метил-3,6-дигидропиридин-1,2(2H)-дикарбоксилата (Про-

межуточное соединение 196, 47,5 г, 176 ммоль) в ТГФ (1000 мл) и воде (500 мл) при 0°C по каплям добавляли гидроксид лития (1 М, 440 мл, 440 ммоль).

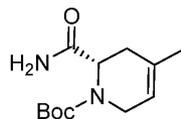
Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Растворитель удаляли; остаток разбавляли водой. pH раствора доводили до около 3 с помощью раствора HCl (1н.). Смесь экстрагировали EtOAc (3×300 мл).

Органические слои объединяли, промывали водой и рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением бесцветного масла, 40,3 г.

¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO): δ 1,38 (m, 9H), 1,64 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 3,68 (m, 3H), 4,73 (m, 1H), 5,35 (dd, J=3,15 Гц, 1H), 12,45 (s, 1H);

ЖХМС: (ES⁺) [M+Na]⁺ = 264; время удерживания в ВЭЖХ = 1,01 мин.

Промежуточное соединение 198: трет-бутил-(S)-2-карбамоил-4-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

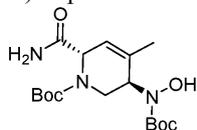


К раствору (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 197, 40,3 г, 167,2 ммоль) в ТГФ (500 мл) при 0°C по частям добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (32,5 г, 200,6 ммоль). Неочищенное вещество перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Затем добавляли ацетат аммония (38,2 г, 502,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 18 ч, реакцию останавливали добавлением воды и экстрагировали реакционную смесь EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0%-30% EtOAc в ПЭ) с получением белого твердого вещества, 25 г, 62%.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): δ 1,41 (s, 9H), 1,66 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,19 (s, 1H);

ЖХМС: (ES⁺) [M+Na]⁺ = 263; время удерживания в ВЭЖХ = 0,86 мин.

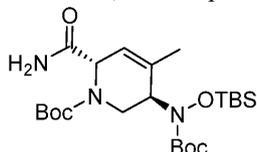
Промежуточное соединение 199: трет-бутил-(3R,6S)-3-((трет-бутоксикарбонил)(гидрокси)амино)-6-карбамоил-4-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



К раствору трет-бутил-(S)-2-карбамоил-4-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 198, 25 г, 104,1 ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляли BocNHON (70,6 г, 530,9 ммоль), CuCl (6,1 г, 62,5 ммоль) и пиридин (106,9 мг, 1,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 44 ч в атмосфере кислорода. Твердые вещества удаляли фильтрацией. Фильтрат промывали водой (6×500 мл) и рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, выход 40%. Исходное вещество выделяли (10 г). Эту процедуру повторяли три раза с получением в общей сложности 15 г продукта.

ЖХМС: (ES⁺) [M+Na]⁺ = 394 (C₁₇H₂₉N₃O₆)

Промежуточное соединение 200: трет-бутил-(3R,6S)-3-((трет-бутоксикарбонил)((трет-бутилдиметилсилил)окси)амино)-6-карбамоил-4-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

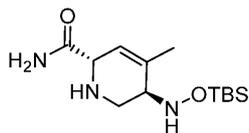


К раствору трет-бутил-(3R,6S)-3-((трет-бутоксикарбонил)(гидрокси)амино)-6-карбамоил-4-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 199, 12 г, 32,3 ммоль) в ДХМ (96 мл) при 0±5°C добавляли имидазол (4,4 г, 64,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем по каплям добавляли TBS-Cl (4,8 г, 32,3 ммоль) в ДХМ (10 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 18 ч, промывали водой и рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 10 г, 63%.

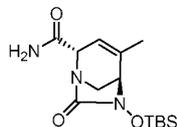
ЖХМС: (ES⁺) 486 (C₂₃H₄₃N₃O₆Si)

Промежуточное соединение 201: (2S,5R)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)амино)-4-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксамид



К раствору трет-бутил-(3R,6S)-3-[трет-бутоксикарбонил-[трет-бутил(диметил)силлил]оксиамино]-6-карбамоил-4-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 200, 21,7 г, 44,68 ммоль) в ДХМ (250 мл) при 0°C добавляли бромид цинка (40,24 г, 178,71 ммоль). Полученной суспензии давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали около 66 ч. Реакционную смесь охлаждали с помощью бани с ледяной водой, в которую добавляли суспензию NaHCO₃ (38,23 г, 10 экв.) в воде (300 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество удаляли фильтрацией и промывали 3-4 раза с помощью ДХМ, до тех пор, пока в промывочном растворе больше не обнаруживался продукт. Два слоя фильтрата разделяли. Водный слой трижды экстрагировали ДХМ (до тех пор, пока в водном растворе больше не обнаруживался продукт). Объединенный раствор в ДХМ концентрировали для удаления большей части растворителя. Остаток частично растворяли в 10% MeOH в ДХМ и загружали на тонкий слой силикагеля и элюировали 10% MeOH в ДХМ. Фильтрат выпаривали и сушили в вакууме с получением твердой желтой пены (9,9 г неочищенного вещества, 77%). МС: 286 ES+ (C₁₃H₂₇N₃O₂Si)

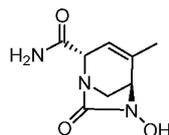
Промежуточное соединение 202: (2S,5R)-6-((трет-бутилдиметилсиллил)окси)-4-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



В прозрачный раствор (3R,6S)-3-[[трет-бутил(диметил)силлил]оксиамино]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-6-карбоксамид (Промежуточное соединение 201, 7,66 г, 26,83 ммоль) в MeCN (150 мл) и ДХМ (200 мл) при 0°C добавляли N,N'-диизопропилэтиламин (19,11 мл, 107,34 ммоль), а затем раствор трифосгена (2,71 г, 9,12 ммоль) в MeCN (50 мл) по каплям (2 мл/час с помощью шприцевого насоса). После добавления раствору давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухости. Полученный остаток разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 4,36 г, 52%.

МС: 312 ES+ (C₁₄H₂₅N₃O₃Si)

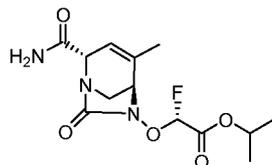
Промежуточное соединение 203: (2S,5R)-6-гидрокси-4-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид



К раствору (2S,5R)-5-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)амино)-4-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 202, 165 мг, 0,53 ммоль) в этилацетате (4 мл) при 0°C добавляли HF-пиридин (0,02 мл, 0,64 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Наблюдалось лишь небольшое количество продукта. Добавляли еще один эквивалент HF-пиридина добавляли и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением оранжевого твердого вещества.

МС: 198 ES+ (C₈H₁₁N₃O₃)

Пример 35. (2R)-Изопропил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат



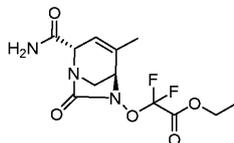
К раствору (2S,5R)-6-гидрокси-4-метил-7-оксо-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 203, 582 мг, 2,95 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и ДМФА (2 мл) добавляли изопропил-(2R)-2-бром-2-фторацетат (Промежуточное соединение 169, 881,1 мг, 4,43 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли DBU (0,44 мл, 2,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем разбавляли этилацетатом и дважды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1. Органические вещества сушили над сульфатом магния, фильтровали и концен-

трировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-90% этилацетат/гексаны) получали белую пену. Пену растворяли в смеси ацетонитрила и воды в соотношении 1:1, замораживали и лиофилизировали с получением белого твердого вещества, 614 мг, 66%. Присутствовало 6% S-диастереомера.

МС 316 ES+ (C₁₃H₁₈FN₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,22 (m, 6H); 1,81 (m, 3H); 3,17 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 5,01 (m, 2H); 5,51 (m, 1H); 6,23 (m, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,55 (s, 1H).

Пример 90. Этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазбицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2,2-дифторацетат

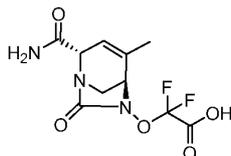


К раствору (2S,5R)-6-гидрокси-4-метил-7-оксо-1,6-диазбицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамиды (Промежуточное соединение 203, 64,5 мг, 0,33 ммоль) и этил бромдифторацетата (0,13 мл, 0,98 ммоль) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (135,62 мг, 0,98 ммоль). Смесь перемешивали в течение около 3 ч, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали. Фильтрат объединяли с предыдущей небольшой партией, дважды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетат/гексаны) и лиофилизации получали указанное в заголовке соединение (52,1 мг, 34%) в виде оранжевого твердого вещества.

МС: 320 ES+ (C₁₂H₁₅F₂N₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,29 (t, 3H); 1,82 (m, 3H); 3,36 (m, 2H); 3,94 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 4,39 (m, 2H); 5,57 (m, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,59 (s, 1H).

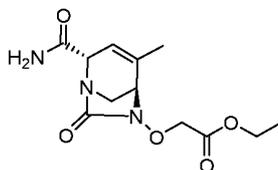
Пример 91. 2-(((2S,5R)-2-Карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазбицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2,2-дифторуксусной кислоты литиевая соль



К раствору этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазбицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2,2-дифторацетата (Пример 90, 46 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (0,50 мл) при 0°C добавляли 1 М гидроксид лития (0,14 мл, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Добавляли еще 0,2 экв. гидроксида лития и спустя 5 мин нейтрализовали реакционную добавлением 0,5н. соляной кислоты, и выпаривали ТГФ. Полученный раствор замораживали и лиофилизировали. После проведения очистки в системе от Gilson (Synergi Polar RP 21,2 мм × 100 мм, 4 мкм, сопряженная с УМС С30 20 мм × 150 мм, 5 мкм, 0-16% ацетонитрил/вода, 6 мин) получали указанное в заголовке соединение (27,2 мг, 64,8%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС: 292 ES+ (C₁₀H₁₁F₂N₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,81 (m, 3H); 3,30 (m, 2H); 3,84 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 5,48 (m, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,55 (s, 1H).

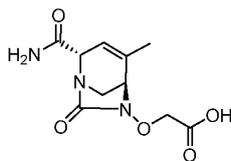
Пример 92. Этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазбицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)ацетат



К раствору (2S,5R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-метил-7-оксо-1,6-диазбицикло-[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамиды (Промежуточное соединение 202, 152 мг, 0,49 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0°C добавляли ТВАФ (0,49 мл, 0,49 ммоль). Смесь перемешивали в течение около 10 мин. К реакционной смеси добавляли этилбромацетат (0,05 мл, 0,49 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Снова добавляли этилбромацетат (0,05 мл, 0,49 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Снова добавляли этилбромацетат (0,05 мл, 0,49 ммоль) и подогревали реакционную смесь до комнатной температуры, и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали на силикагеле и очищали (0%-90% этилацетат/гексаны) с получением бесцветного масла. Масло растворяли в смеси ацетонитрила и воды в соотношении 1:1, замораживали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 78,5 мг, 56%. МС: 284 ES+ (C₁₂H₁₇N₃O₅)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,23 (t, 3H); 1,84 (m, 3H); 3,19 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,17 (m, 3H); 4,53 (m, 2H); 5,46 (m, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,50 (s, 1H).

Пример 93. 2-(((2S,5R)-2-Карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-диазацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)уксусной кислоты литиевая соль

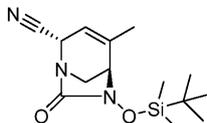


К раствору этил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)ацетата (пример 92, 57,4 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (1 мл) при 0°C добавляли 1 М гидроксид лития (0,66 мл, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Добавляли еще 0,2 экв. гидроксида лития добавляли, и спустя 10 мин реакция была завершена. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением 0,5н. соляной кислотой и добавляли 1 экв. бикарбоната натрия в воде при 0°C. Полученный раствор замораживали и лиофилизировали. После проведения очистки в системе от Gilson (0-16%, 6 мин) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества, 18,3 мг, 35%.

МС: 256 ES+ (C₁₀H₁₃N₃O₅)

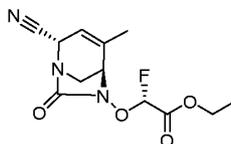
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,85 (m, 3H); 3,11 (m, 2H); 3,88 (m, 2H); 4,07 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 5,39 (m, 1H); 7,24 (s, 1H); 7,48 (s, 1H).

Промежуточное соединение 204: (2S,5R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 202, 0,205 г, 0,66 ммоль) согласно методике для Промежуточного соединения 139 с получением указанного в заголовке соединения (159 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. МС: 294 ES+ (C₁₄H₂₃N₃O₂Si)

Пример 94. Этил-(2R)-2-(((2S,5R)-2-циано-4-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетат

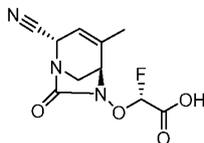


Указанное в заголовке соединение получали из (2S,5R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбонитрила (Промежуточное соединение 204, 152 мг, 0,49 ммоль) согласно альтернативной методике для примера 35 с получением (26,9 мг, 19%) бесцветного масла. Присутствовало приблизительно 9% S-диастереомера.

МС: 284 ES+ (C₁₂H₁₄FN₃O₄)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,09 (t, 3H); 1,72 (m, 3H); 3,26 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,11 (m, 2H); 4,94 (m, 1H); 5,30 (m, 1H); 6,16 (m, 1H).

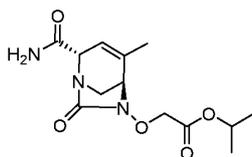
Пример 95. (2R)-2-(((2S,5R)-2-Циано-4-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторуксусной кислоты литиевая соль



Указанное в заголовке соединение получали из этил-(2R)-2-(((2S,5R)-2-циано-4-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)-2-фторацетата (пример 94, 22 мг, 0,08 ммоль) согласно методике для Примера 91 с получением (3,8 мг, 15%) светло-желтого твердого вещества. МС: 256 ES+ (C₁₀H₁₀FN₃O₄)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,81 (m, 3H); 3,30 (m, 2H); 4,00 (m, 1H); 4,92 (m, 1H); 5,27 (m, 1H); 5,28 (m, 1H).

Пример 96. Изопропил-2-(((2S,5R)-2-карбамоил-4-метил-7-оксо-1,6-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил)окси)ацетат



К раствору (2S,5R)-6-гидрокси-4-метил-7-оксо-1,6-дизабцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-карбоксамида (Промежуточное соединение 203, 93,38 мг, 0,47 ммоль) и изопропилбромацетата (0,18 мл, 1,42 ммоль) в ДМФА (4 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (196,35 мг, 1,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение около 3 ч, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали. Фильтрат дважды промывали смесью рассола и воды в соотношении 1:1, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После проведения хроматографии на силикагеле (0%-80% этилацетат/гексаны) и лиофилизации в ацетонитриле получали указанное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого вещества, 106,6 мг, 72%. МС: 298 ES⁺ (C₁₃H₁₉N₃O₅)

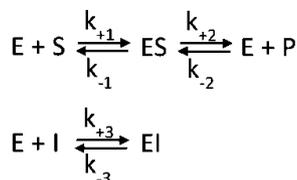
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,23 (m, 6H); 1,84 (m, 3H); 3,19 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 5,00 (m, 1H); 5,46 (m, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,50 (s, 1H).

Биологические примеры

Пример 102. Ингибирование ферментов бета-лактамаз

Для всех ферментов использовали буфер, состоящий из 0,1 М фосфата натрия (pH 7,0), 10 mM NaHCO₃ и 0,005% Triton X-100. Хромогенный субстрат нитроцефин (SynGene, Бангалор, Индия) использовали в количестве 100 мкМ. Активность фермента отслеживали по увеличению поглощения при 490 нм в результате гидролиза нитроцефина. Анализы проводили в прозрачных 384-луночных планшетах из полистирола (Greiner Bio-One, Монро, Северная Каролина). Поглощение измеряли в течение 1 ч с 30-секундными интервалами, используя ридер для планшетов для измерения поглощения Spectramax (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния). При измерении ингибирования бета-лактамаз ингибитором использовали последовательные 3-кратные разведения ингибитора в буфере для анализа в диапазоне от 100 мкМ до 62,7 пМ. Фоновую кривую, характеризующую процесс поглощения для контроля, не содержащего фермент и ингибитор, вычитали из каждой кривой процесса. Полный набор кривых процесса для одного фермента со всеми концентрациями ингибитора подвергали численному интегрированию с помощью программы Kintek Global Kinetic Explorer (Kintek Corp, Сноу Шу, Пенсильвания) для получения наилучшего соответствия механизму, показанному на схеме 10.

Схема 10



где E, S, ES, P, I и EI соответственно представляют собой концентрации фермента, нитроцефина, комплекса фермент-нитроцефин, продукта гидролиза нитроцефина, ингибитора и комплекса фермент-ингибитор. Измеренное значение K_m(нитроцефин) использовали для определения фиксированных значений k₊₁, k₋₁ и k₊₂, где k₊₁ = k₋₁ = 1 и k₊₂ = K_m-1. Значения k₊₂, k₊₃ и k₋₃ были подобраны. Для коррекции незначительных различий фонового поглощения между лунками при измерениях поглощения использовали серии со смещенной концентрацией. Параметр k₋₃ эквивалентен константе скорости второго порядка k_{inact}/K_i. В некоторых случаях ингибирование находилось в быстром равновесии в масштабе времени эксперимента, так что можно было определить только отношение k₋₃/k₊₃ = K_i. Хотя k₋₃ представляет собой обращение связывания ингибитора на схеме 10, на основании измерений кинетики нельзя исключать гидролиз комплекса фермент-ингибитор.

Наиболее точно соответствующие значения поглощения, полученные в ходе вышеуказанной процедуры в каждый момент времени для каждой концентрации соединения, экспортировали в Excel. Для расчета IC₅₀ за 60 мин рассчитывали % ингибирования для каждой концентрации ингибитора через 60 мин на основе наиболее точно соответствующих значений поглощения в этот момент времени, используя уравнение

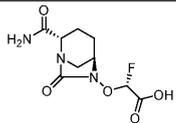
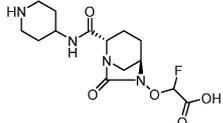
$$\% \text{ ингибирования} = 100 \times (1 - A_{\text{inhib}}/A_{\text{max}}),$$

где A - наиболее точно соответствующее значение поглощения без ингибитора, а A_{inhib} - наиболее точно соответствующее значение поглощения в присутствии ингибитора. IC₅₀ рассчитывали из набора значений % ингибирования с помощью нелинейной регрессии по методу наименьших квадратов, используя уравнение

$$\% \text{ ингибирования} = 100 [I]^n / (IC_{50} + [I]^n)$$

где [I] - концентрация ингибитора, а n - коэффициент Хилла. Для нелинейной регрессии использовали надстройку Excel XLfit (ID Business Solutions). В табл. 1 приведены значения IC₅₀ образцов соединений (мкМ).

Таблица 1

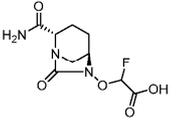
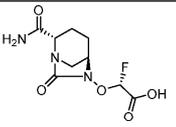
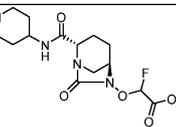
| Пример | Класс А ТЕМ-1 60 мин IC ₅₀ (мкМ) | Класс С АmpС 60 мин IC ₅₀ (мкМ) | Класс D ОХА-48 60 мин IC ₅₀ (мкМ) |
|--|---|---|---|
| 3 | 0,019 | 0,071 | 0,015 |
| 4 | 0,00135 | 0,011 | 0,015 |
| 5 | 0,0044 | 0,02 | 0,017 |
| 8 | 0,0015 | 0,012 | 0,014 |
| 10 | 0,43 | 1,2 | 0,051 |
| 11 | 0,23 | 0,4 | 22 |
| 27 | 0,047 | 0,0083 | 0,018 |
| 30 | 0,081 | 0,0018 | 0,14 |
| 33 | 0,0032 | 0,16 | 0,077 |
| 34 | 0,026 | 0,3 | 0,019 |
| 41 | 0,0035 | 0,022 | 0,0064 |
| 42 | 0,024 | 0,095 | 0,0052 |
| 55 | 0,024 | 0,18 | 0,0073 |
| 56 | 0,093 | 0,14 | 0,22 |
| 57 | 0,057 | 0,0041 | 0,41 |
| 62 | 0,21 | 0,41 | 0,87 |
| 63 | 0,11 | 0,04 | 0,23 |
| 66 | 0,66 | 0,054 | 0,012 |
| 67 | 0,064 | 0,0073 | 0,34 |
| 68 | 0,31 | 0,0093 | 0,078 |
| 69 | 0,18 | 0,002 | 0,11 |
| 70 | 0,026 | 0,13 | 0,087 |
| 71 | 0,11 | 0,0044 | 0,075 |
| 72 | 0,077 | 0,053 | 0,11 |
| 73 | 0,73 | 0,01 | 0,53 |
| 74 | 0,28 | 0,022 | 0,59 |
| 75 | 0,083 | 0,014 | 0,42 |
| 76 | 0,94 | 44 | 0,22 |
| 77 | >100 | >100 | >100 |
| 78 | 3,6 | >100 | 0,69 |
| 79 | 4,2 | >100 | 5,7 |
| 82 | 0,085 | 0,014 | 0,028 |
| 87 | 0,15 | 0,017 | 0,011 |
| 88 | 0,054 | 0,0031 | 0,045 |
| 89 | 0,033 | 0,0021 | 0,15 |
| 91 | 0,00047 | 0,036 | 0,018 |
| 93 | 0,15 | 4,6 | 0,053 |
| 95 | 0,035 | 0,59 | 0,0013 |
|  <p>Сравнительное соединение 98</p> | 0,0013 | 2 | 2,6 |
|  <p>Сравнительное соединение 99</p> | 0,03 | 1,6 | 82 |

Пример 103. Восстановление активности цефподоксима в присутствии фиксированной концентрации 4 мкг/мл ингибитора бета-лактамаз

Значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для каждого организма и комбинации лекарственных средств определяли, используя методику микроразведения в бульоне из Руководства Института клинических и лабораторных стандартов (ИКЛС) (CLSI M07-A10). Рекомендуемые для контроля качества (QC) бактериальные штаммы *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218 и *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 были включены в каждый из тестов в соответствии с руководством ИКЛС, чтобы гарантировать отсутствие вариации между датами тестирования (CLSI M100-S25). МИК этих штаммов QC находились в пределах диапазона QC во всех проведенных тестах. Пластины, содержащие лекарственное средство, были изготовлены с использованием метода реплик. Раствор цефподоксима с 20-кратной концентрацией и проводили последовательные 2-кратные разведения в бульоне Мюллера-Хинтона со стандартизированным содержанием катионов. Равные объемы образцов соединений в фиксированной 20-кратной концентрации добавляли в исходный планшет. 10 мкл отпечатывали на дочерних пластинах с

помощью робота Tescan EVO. Суспензии организмов приводили к стандарту МакФарланда 0,5 и дополнительно разбавляли с получением от 3×10^5 до 7×10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл готового посевного материала. Бактериальный посевной материал готовили в стерильном бульоне Мюллера-Хинтона со стандартизированным содержанием катионов (Beckton Dickinson). Посевной материал объемом 90 мкл с 1,1-кратной концентрацией добавляли в лунки (используя робота Tescan EVO). Все засеянные планшеты для микроразведения инкубировали в окружающей воздушной среде при 35°C в течение 18-24 ч. После инкубации самую низкую концентрацию лекарственного средства, предотвращавшую видимый рост, определяемый по оптической плотности при 600 нм, регистрировали как МИК (табл. 2, все МИК указаны в мкг/мл, и все ингибиторы бета-лактамазы были протестированы при фиксированной концентрации 4 мкг/мл).

Таблица 2

| Соединение | <i>C. freundii</i> | | <i>E. coli</i> | | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | |
|--|--------------------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------|--|
| | AmpC, TEM-1, CMY65 | Дикий тип (ATCC 25922) | AmpC, OXA-1, CTX-M-15, TEM-1 | SHV-18, OXA-1, OKP-6 (ATCC 700603) | KPC-2, SHV-11, TEM-1 OXA-9 | |
| Цефподоксим по отдельности | >64 | 1 | >64 | 16 | >64 | |
| + 3 | ≤1 | ≤0,5 | 1 | 2 | 0,5 | |
| + 4 | ≤0,125 | ≤0,06 | 0,06 | 0,25 | 0,06 | |
| + 5 | <0,03125 | <0,03125 | <0,03125 | 0,0625 | <0,03125 | |
| + 10 | 2 | 0,5 | 4 | 2 | 1 | |
| + 11 | 16 | 0,5 | 2 | 2 | 4 | |
| + 27 | <0,03125 | <0,03125 | <0,03125 | 0,25 | <0,03125 | |
| + 28 | 32 | 1 | 4 | 1 | 2 | |
| + 30 | 0,5 | 0,03125 | 0,5 | 2 | 1 | |
| + 33 | <0,03125 | ≤0,03125 | <0,03125 | ≤0,0625 | <0,03125 | |
| + 34 | <0,03125 | ≤0,03125 | <0,03125 | ≤0,125 | ≤0,0625 | |
| + 41 | <0,00012 | <0,00012 | 0,00024 | 0,25 | 0,01117 | |
| + 42 | 4 | 0,5 | 2 | 2 | 1 | |
| + 43 | 0,13 | 0,016 | 0,0039 | 1 | 0,063 | |
| + 55 | >32 | 0,0625 | 2 | 2 | 32 | |
| + 56 | 8 | <0,03125 | <0,03125 | 0,125 | 0,0625 | |
| + 57 | <0,0625 | <0,0625 | <0,0625 | 1 | 0,0625 | |
| + 62 | <0,03125 | <0,03125 | <0,03125 | ≤0,0625 | <0,03125 | |
| + 63 | >32 | 0,25 | 32 | 8 | >32 | |
| + 66 | 16 | 0,5 | >32 | 4 | 8 | |
| + 67 | 0,5 | <0,03125 | <0,03125 | 4 | 1 | |
| + 68 | >32 | 0,5 | >32 | 4 | 8 | |
| + 69 | >32 | 0,25 | 16 | 4 | 8 | |
| + 70 | >32 | 0,5 | 16 | 4 | >32 | |
| + 71 | 0,25 | 0,5 | 2 | 2 | 1 | |
| + 72 | >32 | <0,03125 | 4 | 4 | 8 | |
| + 73 | >32 | 0,25 | 32 | H/O | 16 | |
| + 74 | 0,5 | <0,03125 | <0,03125 | 2 | 0,03125 | |
| + 75 | <0,03125 | <0,03125 | <0,03125 | 0,125 | <0,03125 | |
| + 76 | >32 | 1 | >32 | 16 | >32 | |
| + 77 | <0,03125 | <0,03125 | <0,03125 | <0,03125 | <0,03125 | |
| + 78 | >32 | 1 | >32 | 8 | >32 | |
| + 79 | >32 | 1 | >32 | 16 | >32 | |
| + 82 | <0,03125 | <0,03125 | <0,03125 | 0,0625 | <0,03125 | |
| + 87 | <0,03125 | <0,03125 | <0,03125 | 0,125 | <0,03125 | |
| + 88 | <0,03125 | <0,03125 | <0,03125 | 2 | <0,03125 | |
| + 89 | <0,03125 | <0,03125 | <0,03125 | 0,0625 | <0,03125 | |
| + 91 | ≤0,03 | ≤0,03 | ≤0,03 | ≤0,03 | ≤0,03 | |
| + 93 | ≤0,03 | ≤0,03 | ≤0,03 | 0,125 | ≤0,03 | |
| + 95 | 32 | 0,25 | 1 | 2 | 2 | |
|  + Сравнительное соединение 97 | >32 | 1 | 2 | 2 | 2 | |
|  + Сравнительное соединение 98 | 16 | 0,5 | 2 | 2 | 0,5 | |
|  + Сравнительное соединение 99 | >32 | 0,5 | 8 | 2 | 4 | |

Пример 104. Восстановление активности различных пероральных бета-лактамов в присутствии фиксированной концентрации 4 мкг/мл ингибитора бета-лактамаз

По методике, использованной в примере 103, определяли МИК для нескольких бета-лактамов в присутствии фиксированной концентрации (4 мкг/мл) образцов соединений (табл. 3) в отношении 3 штаммов *Enterobacteriaceae*.

Таблица 3

| Соединение | <i>S. freundii</i> | <i>E. coli</i> | <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
|---------------------------------|--------------------|------------------------|------------------------------------|
| | AmpC, TEM-1, CMY65 | Дикий тип (ATCC 25922) | SHV-18, OXA-2, ОКР-6 (ATCC 700603) |
| Цефподоксим | >64 | 1 | 16 |
| Цефподоксим + Пр. 3 (4 мкг/мл) | 0,5 | 0,125 | 2 |
| Цефподоксим + Пр. 4 (4 мкг/мл) | ≤0,125 | ≤0,06 | 0,25 |
| Цефподоксим + Пр. 33 (4 мкг/мл) | <0,03125 | ≤0,03125 | 0,25 |
| Цефподоксим + Пр. 34 (4 мкг/мл) | <0,03125 | ≤0,03125 | 0,25 |
| Цефподоксим + Пр. 93 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,25 |
| Цефуроксим | >64 | 4 | 32 |
| Цефуроксим + Пр. 3 (4 мкг/мл) | 1 | 0,02 | Н/О |
| Цефуроксим + Пр. 4 (4 мкг/мл) | 0,02 | 0,02 | Н/О |
| Цефуроксим + Пр. 33 (4 мкг/мл) | <0,03125 | <0,03125 | 4 |
| Цефуроксим + Пр. 34 (4 мкг/мл) | <0,03125 | <0,03125 | 1 |
| Тигемонам | 4 | 1 | 32 |
| Тигемонам + Пр. 3 (4 мкг/мл) | 0,125 | 1 | 2 |
| Тигемонам + Пр. 4 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,5 |
| Тигемонам + Пр. 33 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,5 |
| Тигемонам + Пр. 34 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,5 |

| | | | |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|
| Тигемонам + Пр. 93 (4 мкг/мл) | 0,125 | 0,125 | 1 |
| Тебипенем | 0,125 | ≤0,06 | 0,125 |
| Тебипенем + Пр. 3 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,125 |
| Тебипенем + Пр. 4 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | ≤0,06 |
| Тебипенем + Пр. 33 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,125 |
| Тебипенем + Пр. 34 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | ≤0,06 |
| Тебипенем + Пр. 93 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | ≤0,06 |
| Фаропенем | 8 | 0,5 | 8 |
| Фаропенем + Пр. 3 (4 мкг/мл) | 0,25 | 0,25 | 2 |
| Фаропенем + Пр. 4 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | 1 |
| Фаропенем + Пр. 33 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,5 |
| Фаропенем + Пр. 34 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,5 |
| Фаропенем + Пр. 93 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | 1 |
| Цефиксим | >64 | 0,5 | 8 |
| Цефиксим + Пр. 3 (4 мкг/мл) | 1 | 0,125 | 0,5 |
| Цефиксим + Пр. 4 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | ≤0,06 |
| Цефиксим + Пр. 33 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | ≤0,06 |
| Цефиксим + Пр. 34 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | ≤0,06 |
| Цефиксим + Пр. 93 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,125 |
| Лоракарбеф | >64 | 2 | 32 |
| Лоракарбеф + Пр. 3 (4 мкг/мл) | 1 | 0,5 | 0,5 |
| Лоракарбеф + Пр. 4 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,125 |
| Лоракарбеф + Пр. 33 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,125 |
| Лоракарбеф + Пр. 34 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,125 |
| Лоракарбеф + Пр. 93 (4 мкг/мл) | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,25 |

Пример 105. Стабильность/превращение в отсутствие или в присутствии метаболизирующих ферментов

Препараты фракции S9 кишечника человека в отсутствие фенилметилсульфонилфторида (PMSF), фракции S9 печени человека, фракции S9 кишечника крысы и фракции S9 печени крысы были получены от Xenotech (Ленекса, Канзас).

Инкубационный раствор объемом 500 мкл содержал 0,8 мг/мл фермента (или не содержал фермент для исследования стабильности в буфере), 10 мкМ тестируемых соединений в 100 мМ буфера HEPES, pH 7,4. Реакции гидролиза проводили в стеклянной вставке объемом 1 мл (Analytical Sales, Помптон Плейнс, Нью-Джерси) на водяной бане со встряхиванием при 37°C. Через 0, 2, 5, 10, 15, 30 и 60 мин реакцию останавливали путем отмеривания пипеткой 50 мкл инкубата в 96-луночный планшет DeepWell (Thermo Fisher Scientific, Рочестер, Нью-Йорк), содержащий 100 мкл ацетонитрила с 250 нг/мл карбутамида (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури) в качестве внутреннего стандарта. Осажденные растворы затем хорошо

перемешивали вихревым способом, а затем центрифугировали при 4000 об/мин в течение 15 мин при 4°C. Экстракт переносили в новый 96-луночный планшет DeepWell для анализа с помощью ЖХ-МС/МС.

Анализ ЖХ-МС/МС проводили с использованием масс-спектрометра AB Sciex Qtrap 6500 в режиме положительной ионизации, сопряженного с системой ЖХ Shimadzu Nexera.

Для разделения использовали колонку Waters Atlantis T3 (3 мкм, 3,0×50 мм).

Подвижная фаза состояла из 0,1% муравьиной кислоты в воде (А) и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (В) со скоростью потока, равной 1,2 мл/мин. Для анализа пролекарства был настроен мониторинг множественных реакций (ММР), специфичный для каждого соединения, так, чтобы можно было одновременно отслеживать как пролекарство, так и его гидролизованное действующее вещество.

В табл. 4 перечислены периоды полураспада первого порядка образцов соединений ($T_{1/2}$ в минутах). Приведенные периоды полураспада основаны на исчезновении исходного сложного эфира. Как видно из табл. 4, существует хорошая корреляция между ферментами крысы и человека. Данные в табл. 4 указывают на то, что в целом происходит более быстрое превращение сложного эфира в активное соединение ферментами фракции S9 печени человека и крысы, в то время как в присутствии буфера и фракции S9 кишечника сложные эфиры являются преимущественно стабильными.

Таблица 4

| Пример | Буфер, рН 7,4 | Фракция S9 кишечника крысы | Фракция S9 печени крысы | Фракция S9 кишечника человека | Фракция S9 печени человека |
|--------|---------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 1 | 41 | 39 | 4,4 | 38 | 6,5 |
| 2 | 29 | 24 | 1,4 | 21 | 1,9 |
| 7 | 3,9 | 3,9 | 0,5 | 2,4 | 0,8 |
| 9 | 18,3 | 27,3 | 1,4 | 17,8 | 2,9 |
| 12 | 236 | 233 | 14 | 132 | 16 |
| 13 | 55 | Н/О | Н/О | 44 | 1 |
| 15 | 98 | >100 | 1,5 | >100 | 12,4 |
| 18 | 18 | 16 | 7 | 15 | 9,2 |
| 20 | 39 | 54 | 6,1 | 40 | 5,1 |
| 22 | 38 | 56 | 9,2 | 43 | 4,6 |
| 24 | >100 | Н/О | Н/О | 34 | 9 |
| 31 | 44 | 42 | 20 | 35 | 27 |
| 32 | 22 | 18 | 2,4 | 6,9 | 2,4 |
| 35 | 186 | 240 | 32 | 163 | 39 |
| 36 | 91 | 68 | 3 | 36 | 8,5 |
| 45 | 33 | 17 | 0,22 | 2 | 0,39 |
| 47 | 12 | 11 | 1,8 | 8,2 | 2,3 |
| 48 | 62 | 50 | 3 | 42 | 6,1 |
| 49 | 68 | 26 | 1,8 | 32 | 6,9 |
| 50 | 120 | 30 | 2,8 | 73 | 3,5 |
| 51 | 75 | 4,1 | 1,7 | 1,5 | 6,4 |
| 52 | 76 | 39 | 0,45 | 5,7 | 0,84 |
| 53 | 4,8 | 4,2 | 2 | <1,0 | 1,7 |
| 54 | 22 | 19 | 0,9 | 5 | 1,9 |
| 60 | 29 | 21 | 10 | 22 | 9,9 |
| 64 | 1,2 | 1,1 | <1,0 | <1,0 | <1,0 |
| 65 | 1,7 | 1,3 | <1,0 | <1,0 | <1,0 |
| 85 | 26 | 21 | 3,8 | 20 | 3,5 |
| 86 | 39 | 43 | 23 | 36 | 24 |
| 90 | 2,9 | 3,3 | 0,7 | 1 | 0,7 |
| 92 | 160,9 | 397 | 11 | 193,1 | 24,8 |
| 94 | 46,9 | 25,9 | 1,3 | 10,6 | 0 |
| 96 | >100 | 210,7 | 10,3 | 1475,6 | 57 |

Н/О = не определено

Пример 106. Фармакокинетика у крыс

Фармакокинетика у крыс при внутривенном введении образцов соединений определяли у крыс Спрег-Доули (n=3) с канюлированной яремной веной (Harlan Laboratories, Индианаполис, Индиана) в дозе 10 мг/кг. Соединения растворяли и вводили внутривенно в 0,9% физиологическом растворе, рН 6,5 в дозе объемом 2 мл/кг. Образцы крови (около 100 мкл) получали через катетер в яремной вене до введения и через 0,08, 0,17, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 и 8 ч после введения и готовили для выделения плазмы в пробирках Microtainer с K₂EDTA. Были проведены исследования фармакокинетики при пероральном введении с образцами соединений при 10 мг/кг эквивалентов карбоновых кислот. Дозы растворяли и вводили перорально в смеси ПЭГ400 и воды для инъекций в соотношении 25:75, рН 4,5 при объеме дозы 10 мл/кг. Образцы крови получали через катетер в яремной вене до введения и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения и готовили для выделения плазмы в пробирках Microtainer с K₂EDTA. Образцы плазмы до проведения биологического анализа хранили при -80°C.

Подготовка проб для анализа с помощью ЖХ/МС/МС

Образцы плазмы оттаивали на льду перед обработкой. Образцы (30 мкл) разбавляли и осаждали белки с помощью 180 мкл ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты и 250 нг/мл карбутами-

да (N1-(бутилкарбамоил)сульфаниламид, кат. № Sigma-Aldrich S385433) в качестве внутреннего стандарта. Образцы перемешивали вихревым способом в течение 30 с, центрифугировали при 3400g в течение 10 мин и переносили супернатант во флаконы для инъекций.

Условия проведения ЖХ/МС/МС

Быстрый гидролиз препятствовал удовлетворительному анализу циркулирующих концентраций Примеров 12 и 35. Анализ ЖХ/МС/МС проводили с использованием масс-спектрометра AB Sciex QTrap 6500 в режиме положительной ионизации, сопряженного с системой ЖХ Shimadzu Nexera.

Для хроматографического разделения использовали колонку Waters Atlantis T3 (3 мкм, 3,0×50 мм). Объем вводимой пробы составил 1 мкл. Подвижная фаза состояла из 0,1% муравьиной кислоты в воде (А) и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (В) с градиентом 2-98% В:А в течение 2 мин.

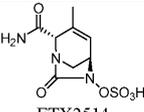
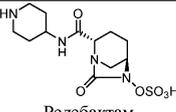
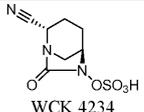
Фармакокинетический анализ

Профили зависимости концентрации в плазме от времени после внутривенного (в/в) введения и перорального (п/о) введения образцов соединений анализировали посредством некомпартментного анализа с использованием WinNonLin 6.4. Средние значения AUC и F% приведены в табл. 5. Абсолютную пероральную биодоступность (F%) анализируемых соединений после введения их соответствующих сложных эфиров определяли как:

$$F\% = 100 * (AUC_{п/о} * Доза_{в/в}) / (AUC_{в/в} * Доза_{п/о}).$$

В целом образцы соединений демонстрируют повышенную AUC при пероральном введении по сравнению с ингибиторами бета-лактамаз, полученными из сульфатов, что приводит к благоприятному F%.

Таблица 5

| Вводимый Пример | Способ введения | Анализируемое соединение | AUC, мкМ*ч | F% |
|---|-----------------|--------------------------|------------|-----|
| 4 | в/в | 4 | 19,1 | |
| 3 | в/в | 3 | 34,9 | |
| 13 | п/о | 3 | 18,3 | 53 |
| 12 | п/о | 4 | 8,2 | 38 |
| 2 | п/о | 3 | 18,5 | 58 |
| 1 | п/о | 4 | 8,4 | 45 |
| 60 | п/о | 62 | 2,2 | 6,3 |
| 33 | в/в | 33 | 26,3 | |
| 34 | в/в | 34 | 16,1 | |
| 36 | п/о | 34 | 13,5 | 84 |
| 35 | п/о | 33 | 25,8 | 98 |
| 32 | п/о | 34 | 11,5 | 71 |
| 31 | п/о | 33 | 19,8 | 75 |
| 53 | п/о | 4 | 2,2 | 11 |
| 65 | п/о | 4 | 2,8 | 15 |
|  ETX2514 | п/о | ETX2514 | 0,44 | |
|  Релебактам | п/о | Релебактам | 0,29 | |
|  WCK 4234 | п/о | WCK 4234 | 0,45 | |

Пример 106. Пероральная эффективность цефподоксима проксетила *in vivo* в комбинации с Примером 35 в отношении *E. coli* (содержание бета-лактамаз: AmpC, СТХ-М-14)

Пероральную эффективность примера 35 *in vivo* оценивали в комбинации с цефподоксима проксетилем на мышинной модели нейтропенической инфекции бедра против соответствующего клинического штамма. Штамм, *E. coli* ARC2687, экспрессирует бета-лактамазы AmpC и СТХ-М-14, обе из которых могут легко гидролизовать цефподоксим, приводя к нечувствительным МИК, превышающим 512 мкг/мл. В комбинации с примером 33 (4 мкг/мл) МИК цефподоксима снижается до <0,03 мкг/мл. Дозу для исследования устанавливали так, чтобы достичь экспозиции цефподоксиму выше МИК, равной 0,03 мкг/мл, в течение по меньшей мере 50% интервала дозирования для всех групп по вариантам лечения при постепенном введении увеличивающихся доз соединения из примера 35. Мышей CD-1 (Charles River, Уилмингтон, США) содержали в клетках типа обувной коробки с контактными подстилками и давали им акклиматизироваться к условиям содержания в течение минимум 2 дней перед использованием. Комнату для животных поддерживали при температуре 70°F, относительной влажности 50±10% и при 12-часовом цикле свет/темнота. Исследование проводили с использованием протокола, одобренного IACUC (Комитетом по содержанию и использованию лабораторных животных), в соответствии с разделом 9 свода федеральных правил. У животных вызывали нейтропению двумя внутрибрюшинными дозами цикло-

фосфамида (150 мг/кг - за 4 дня и 100 мг/кг - за 1 день до инфицирования (Gerber et al. (1983) J Infect Dis 147(5); 910-917)). Животных инфицировали посредством внутримышечного введения около $1 \times 1 \times 10^6$ КОЕ в 100 мкл 0,9% физиологического раствора. Посевной материал готовили из 25 мл ночной культуры E. coli ARC 2687 в среде триптиказо-соевого бульона. После определения оптической плотности при 600 нм посевной материал разводили в 0,9% физиологическом растворе до концентрации около $1,0 \times 10^6$ КОЕ/мл перед засевом в левое и правое бедро. Пероральную терапию цефподоксима проксетиллом по отдельности и в комбинации с примером 35 начинали через 2 ч после заражения бактериями. Дозы суспендировали в 0,5% ГПМЦ/0,1% Твин 80 и вводили перорально через желудочный зонд в дозе объемом 10 мл/кг. Конечная точка была достигнута через 24 ч для определения численности бактерий в ткани бедра (КОЕ/г). Животных усыпляли с соблюдением этических норм, бедра асептически удаляли, взвешивали и гомогенизировали в 1 мл физиологического раствора. Подсчет бактериальной нагрузки гомогената ткани проводили путем серийного разведения в планшетах с триптиказо-соевым агаром, которые инкубировали в течение ночи при 37°C до подсчета колоний (КОЕ). Нижний предел обнаружения составил около $2,6 \log_{10}$ КОЕ/г ткани.

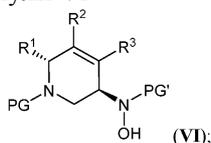
Как показано в табл. 6, бактериальная нагрузка в бедрах мышей, получавших только цефподоксима проксетилл в дозе 50 мг/кг каждые 6 ч или пример 35 в дозе 10 мг/кг каждые 6 ч, продемонстрировала рост более $3 \log_{10}$ КОЕ/г спустя 24 ч проведения терапии. В комбинации с цефподоксима проксетиллом увеличение дозы соединения из Примера 35 приводило к дозозависимому снижению бактериальной нагрузки, при этом максимальная логарифмическая редукция, составившая $-0,75 \log_{10}$ КОЕ/г (относительно начала терапии), была достигнута при 50 мг/кг цефподоксима проксетилла +100 мг/кг примера 35 каждые 6 ч. Меропенем, использованный в качестве положительного контроля, обеспечил логарифмическую редукцию КОЕ чуть выше $1-\log_{10}$ относительно начала терапии в дозе 600 мг/кг каждые 6 ч, вводимой подкожно.

Таблица 6

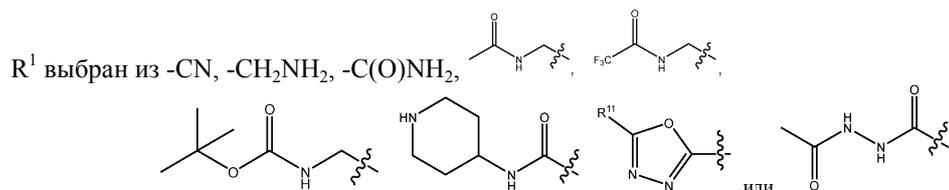
| Группа | Доза (мг/кг) | Способ/Режим | \log_{10} КОЕ/г бедренной ткани | СК О | Изменение КОЕ через 2 ч | Изменение КОЕ через 26 ч |
|--|--------------|----------------|-----------------------------------|------|-------------------------|--------------------------|
| Начало терапии | не применимо | не применимо | 6,27 | 0,35 | -- | -4,59 |
| 26 ч контроль роста | носитель | п/о/каждые 6 ч | 10,86 | 0,19 | +4,59 | -- |
| Цефподоксима проксетилл по отдельности | 50 | п/о/каждые 6 ч | 10,24 | 0,15 | +3,97 | -0,62 |
| Пример 35 по отдельности | 10 | п/о/каждые 6 ч | 9,56 | 0,29 | +3,29 | -1,30 |
| Пример 35 + цефподоксима проксетилл | 10+50 | п/о/каждые 6 ч | 5,77 | 0,14 | -0,50 | -5,09 |
| Пример 35 + цефподоксима проксетилл | 25+50 | п/о/каждые 6 ч | 5,59 | 0,17 | -0,68 | -5,27 |
| Пример 35 + цефподоксима проксетилл | 100+50 | п/о/каждые 6 ч | 5,52 | 0,20 | -0,75 | -5,34 |
| Меропенем | 600 | п/к/каждые 6 ч | 5,17 | 0,27 | -1,10 | -5,69 |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы VI



или его соли, где



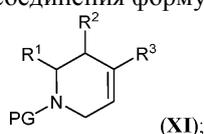
где R^{11} представляет собой водород или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; или

R^1 выбран из $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, где R^7 представляет собой водород и R^8 представляет собой: 1) фенил, необязательно замещенный C_1 - C_3 -алкилом или C_1 - C_3 -алкил- NH_2 , 2) C_1 - C_3 -алкил или 3) C_1 - C_3 -алкокси, где каждый алкил или алкокси, представленный R^8 , необязательно и независимо замещен C_3 - C_6 -циклоалкилом, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_3 -алкилом), пирразинилом, оксетанилом, оксазолилом, или пирролидинилом, необязательно замещенным одним или более карбоксиллом, атомом фтора или $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1$ - C_6 -алкилом);

каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1 - C_3 -алкил;

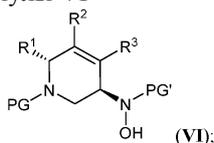
каждый из PG и PG' независимо выбран из трет-бутилоксикарбонила (Boc), карбоксибензила (Cbz), флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонила (Troc), CF_3CO , ацетила (Ac), паратолуолсульфоила (Ts) и метилсульфоила (Ms);

где способ включает взаимодействие соединения формулы XI

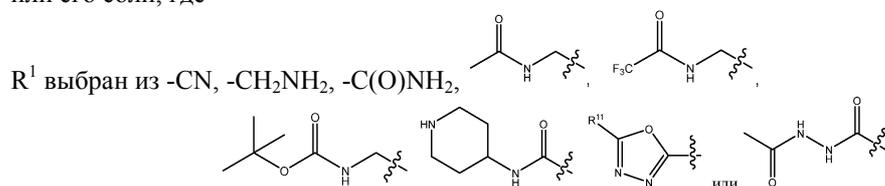


или его соли с PG'NHON в присутствии окислителя.

2. Способ получения соединения формулы VI



или его соли, где



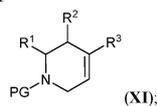
где R^{11} представляет собой водород или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; или

R^1 выбран из $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, где R^7 представляет собой водород и R^8 представляет собой: 1) фенил, необязательно замещенный C_1 - C_3 -алкилом или C_1 - C_3 -алкил- NH_2 , 2) C_1 - C_3 -алкил или 3) C_1 - C_3 -алкокси, где каждый алкил или алкокси, представленный R^8 , необязательно и независимо замещен C_3 - C_6 -циклоалкилом, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_3 -алкилом), пирразинилом, оксетанилом, оксазолилом или пирролидинилом, необязательно замещенным одним или более карбоксиллом, атомом фтора или $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1$ - C_6 -алкилом);

каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1 - C_3 -алкил;

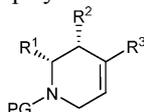
каждый из PG и PG' независимо выбран из трет-бутилоксикарбонила (Boc), карбоксибензила (Cbz), флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонила (Troc), CF_3CO , ацетила (Ac), паратолуолсульфоила (Ts) и метилсульфоила (Ms); где способ включает

взаимодействие соединения формулы XI



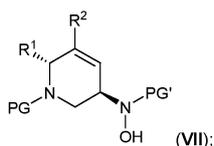
или его соли с PG'N=O.

3. Способ по п.1 или 2, где соединение формулы XI характеризуется формулой



или его солью.

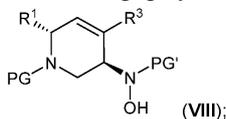
4. Способ по любому из пп.1-3, где соединение формулы VI характеризуется формулой VII



или его солью.

5. Способ по любому из пп.1-4, где R² представляет собой метил.

6. Способ по любому из пп.1-3, где соединение формулы VI характеризуется формулой VIII

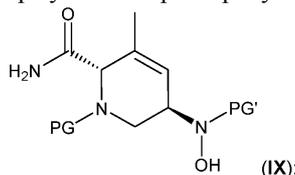


или его солью.

7. Способ по любому из пп.1-3 и 6, где R³ представляет собой метил.

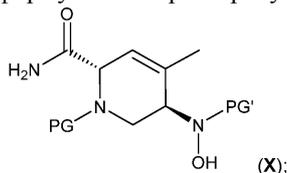
8. Способ по любому из пп.1-7, где R¹ представляет собой -C(O)NH₂.

9. Способ по п.1, где соединение формулы VI характеризуется формулой IX



или его солью.

10. Способ по п.1, где соединение формулы VI характеризуется формулой X



или его солью.

11. Способ по любому из пп.1-10, где каждый из PG и PG' представляет собой трет-бутилоксикарбонил.

12. Способ по любому из пп.1 и 3-11, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы XI с PG'NHOH в присутствии металлического катализатора.

13. Способ по п.12, где металлический катализатор выбран из CuCl, CuBr, CuI, CuCN, CuSCN, CuBr-Me₂S, Cu(OAc)₂ и CuOTf.

14. Способ по любому из пп.1 и 3-13, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы XI с PG'NHOH в присутствии добавки амина.

15. Способ по п.14, где амин представляет собой пиридин, (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин, N,N'-диметилаэтан-1,2-диамин, 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин, 1,10-фенантролин, транс-циклогексан-1,2-диамин, N1-(2-(диэтиламино)этил)-N2,N2-диэтилэтан-1,2-диамин, цис-циклогексан-1,2-диамин или N1,N1,N2,N2-тетраметилэтан-1,2-диамин.

16. Способ по любому из пп.1 и 3-15, где окислитель представляет собой O₂, воздух, FeCl₃, MnO₂, мета-хлорпероксибензойную кислоту (mCPBA), NaIO₄, 2-иодоксибензойную кислоту (IBX), (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил (TEMPO), бензоилпероксид (BPO), HIO₃, мочевино-H₂O₂, I₂, N-хлорсукцинимид (NCS), периодинан Десс-Мартина (DMP), H₂O₂ или N-оксид N-метилморфолина (NMMO).

17. Способ по любому из пп.1-16, где реакцию проводят в полярном растворителе.

18. Способ по любому из пп.1-17, где реакцию проводят в ДХМ, ТГФ, МТБЭ, EtOAc, iPrOAc, MeCN, H₂O, MeOH, EtOH, i-PrOH, t-BuOH, n-BuOH, 2-метил-2-бутаноле, ДМФА, ДМСО, этиленгликоле, полиэтиленгликоле, сульфолане, смеси сульфолан/H₂O, ДМФА/H₂O, NMP/H₂O, ДХМ/H₂O, MeOH/H₂O, EtOH/H₂O, iPrOH/H₂O или n-BuOH/H₂O.

19. Способ по любому из пп.1-18, дополнительно включающий добавление воды.

