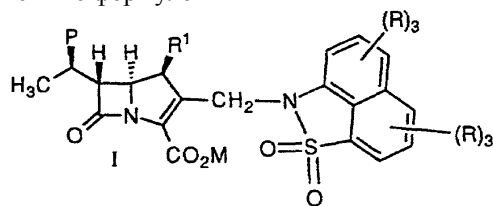


Настоящее изобретение относится к антибактериальным соединениям карбапенема, в которых карбапенемное ядро замещено в 2-положении нафтосультамом, связанным посредством группы CH_2 . Нафтосультам дополнительно замещен разными заместителями, в том числе, по крайней мере, одной катионной группой.

Карбапенемы эффективно воздействуют на грамм-положительные микроорганизмы, в частности, не устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA), устойчивый к метициллину *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) и устойчивый к метициллину коагулаза-отрицательный *Staphylococci* (MRCNS). Таким образом, антибактериальные соединения по настоящему изобретению имеют важное значение для лечения инфекционных болезней, вызываемых этими патогенными микроорганизмами. Существует насущная потребность в лекарственных средствах, эффективно воздействующих на патогенные микроорганизмы (MRSA/MRCNS), которые при этом практически не имеют нежелательных побочных эффектов.

Краткое изложение существа изобретения

Соединения по данному изобретению, выраженные формулой I



или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 обозначает H или метил;

CO_2M обозначает карбоновую кислоту, карбоксилатный анион, фармацевтически приемлемую сложноэфирную группу или карбоновую кислоту, защищенную защитной группой;

P обозначает водород, гидроксил, F или гидроксил, защищенный гидроксилзащитной группой; каждый R независимо от других выбирают из $-\text{R}^*$; $-\text{Q}$; водорода; галогена; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{NR}^a\text{R}^b$; $-\text{OR}^c$; $-\text{SR}^c$; $-\text{C(O)NR}^a\text{R}^b$; $-\text{C(O)OR}^h$; $-\text{S(O)R}^c$; $-\text{SO}_2\text{R}^c$; $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$; $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$; $-\text{C(O)R}^a$; $-\text{OC(O)R}^a$; $-\text{OC(O)NR}^a\text{R}^b$; $-\text{NR}^a\text{C(O)NR}^b\text{R}^c$; $-\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^h$; $-\text{OCO}_2\text{R}^h$; $-\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$;

$-\text{C}_{1-6}$ алкила с прямой или разветвленной цепью, незамещенного или замещенного одной-четырьмя группами R^d ; и $-\text{C}_{3-7}$ циклоалкила, незамещенного или замещенного одной-четырьмя группами R^d ;

при условии, что, по крайней мере, один R имеет не менее одного положительного заряда;

каждый R^a , R^b и R^c независимо друг от друга обозначают водород, $-\text{R}^*$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью, незамещенный или замещенный одной-четырьмя группами R^d , или $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одной-четырьмя группами R^d ;

или R^a и R^b вместе с промежуточными атомами обозначают 4-6-членное насыщенное

кольцо, необязательно прерываемое одним или несколькими O, S, NR^c , где R^c имеет указанные выше значения, или $-\text{C(O)-}$, причем указанное кольцо может быть не замещено или замещено одной-четырьмя группами R^i ;

или R^b и R^c вместе с промежуточными атомами обозначают 4-6-членное насыщенное кольцо, необязательно прерываемое одним-трем O, S, NR^a , где R^a имеет указанные выше значения, или $-\text{C(O)-}$, причем указанное кольцо может быть не замещено или замещено одной-четырьмя группами R^i ;

каждый R^d независимо от других обозначает галоген; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{NR}^e\text{R}^f$; $-\text{OR}^g$; $-\text{SR}^g$; $-\text{CONR}^e\text{R}^f$; $-\text{COOR}^g$; $-\text{SOR}^g$; $-\text{SO}_2\text{R}^g$; $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{R}^f$; $-\text{NR}^e\text{SO}_2\text{R}^f$; $-\text{COR}^e$; $-\text{NR}^e\text{COR}^f$; $-\text{OCOR}^e$; $-\text{OCONR}^e\text{R}^f$; $-\text{NR}^e\text{CONR}^f\text{R}^g$; $-\text{NR}^e\text{CO}_2\text{R}^h$; $-\text{OCO}_2\text{R}^h$; $-\text{C(NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$; $-\text{NR}^e\text{C(NH)NR}^f\text{R}^g$; $-\text{NR}^e\text{C(NR}^f)\text{R}^g$; $-\text{R}^*$ или $-\text{Q}$;

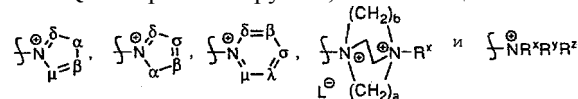
R^e , R^f и R^g обозначают водород; $-\text{R}^*$; $-\text{C}_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью, незамещенный или замещенный одной-четырьмя группами R^i ;

или R^e и R^f вместе с промежуточными атомами обозначают 4-6-членное насыщенное кольцо, необязательно прерываемое одним-трем O, S, $-\text{C(O)-}$ или NR^b , где R^b имеет указанные выше значения, причем данное кольцо может быть не замещено или замещено одной-четырьмя группами R^i ;

каждый R^i независимо от других обозначает галоген; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; фенил; $-\text{NH}_2$; $-\text{OR}^h$; $-\text{SR}^h$; $-\text{N(R}^h)_2$; $-\text{N}^+(\text{R}^h)_3$; $-\text{C(O)N(R}^h)_2$; $-\text{SO}_2\text{N(R}^h)_2$; гетероарил; гетероарилий; $-\text{CO}_2\text{R}^h$; $-\text{C(O)R}^h$; $-\text{OCOR}^h$; $-\text{NHCOR}^h$; гуанидинил; карбамимидоил или уреидо;

каждый R^h независимо от других обозначает водород, $-\text{C}_{1-6}$ алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкильную группу или фенил, или при наличии двух групп R^h их можно рассматривать в сочетании, при этом они обозначают 4-6-членное насыщенное кольцо, возможно прерываемое одним или двумя O, S, SO_2 , $-\text{C(O)-}$, NH и NCH_3 ;

Q выбирают из группы, включающей



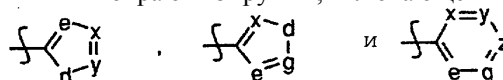
где a и b являются целыми числами, равными 1, 2 или 3;

L^- является фармацевтически приемлемым противоионом;

α обозначает O, S или NR^s ;

β , δ , λ , μ и σ обозначают CR^t , N или N^+R^s , при условии, что только один из β , δ , λ , μ и σ обозначает N^+R^s ;

R^* выбирают из группы, включающей



где d обозначает O, S или NR^k

е, g, x, y и z обозначают CR^m , N или N^+R^k , при условии, что только один из е, g, x, y и z в любой указанной формуле может обозначать N^+R^k ;

R^k обозначает водород, $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью, незамещенный или замещенный одной-четырьмя группами R^i , или $-(CH_2)_nQ$, где $n = 1, 2$ или 3 и Q имеет указанные выше значения;

каждый R^m независимо от других выбирают из группы, включающей водород; галоген; $-CN$; $-NO_2$; $-NR^oR^o$; $-OR^n$; $-SR^n$; $-CONR^nR^o$; $-COOR^h$; $-SOR^n$; $-SO_2R^n$; $-SO_2NR^nR^o$; $-NR^nSO_2R^o$; $-COR^n$; $-NR^nOR^o$; $-OCOR^n$; $-OCONR^nR^o$; $-NR^nCO_2R^h$; $-NR^nCONR^oR^h$; $-OCO_2R^h$; $-CNR^nNR^oR^h$; $-NR^nCNHNR^oR^h$; $-NR^nC(NR^o)R^h$; $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью, незамещенный или замещенный одной-четырьмя группами R^i ;

$-C_{3-7}$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одной-четырьмя группами R^i ; и $-(CH_2)_nQ$, где n и Q имеют указанные выше значения;

R^n и R^o обозначают водород, фенил; $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью, незамещенный или замещенный одной-четырьмя группами R^i ;

каждый R^s независимо от других обозначает водород; фенил или $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью, незамещенный или замещенный одной-четырьмя группами R^i ;

каждый R^t независимо от других обозначает водород; галоген; фенил; $-CN$; $-NO_2$; $-NR^uR^v$; $-OR^u$; $-SR^u$; $-CONR^uR^v$; $-COOR^h$; $-SOR^u$; $-SO_2R^u$; $-SO_2NR^uR^v$; $-NR^uSO_2R^v$; $-COR^u$; $-NR^uCOR^v$; $-OCOR^u$; $-OCONR^uR^v$; $-NR^uCO_2R^v$; $-NR^uCONR^vR^w$; $-OCO_2R^v$; $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью, незамещенный или замещенный одной-четырьмя группами R^i ;

R^u и R^v обозначают водород или $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью, незамещенный или замещенный одной-четырьмя группами R^i ;

или R^u и R^v вместе с промежуточными атомами обозначают 4-6-членное насыщенное кольцо, необязательно прерываемое одним или несколькими O, S, NR^w или $-C(O)$, причем указанное кольцо может быть не замещено или замещено одной-четырьмя группами R^i ;

каждый R^w независимо от других обозначает водород; $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью, незамещенный или замещенный одной-четырьмя группами R^i ; C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одной-четырьмя группами R^i ; фенил, необязательно замещенный одной-четырьмя группами R^i , или гетероарил, необязательно замещенный 1-4 группами R^i ;

или R^h и R^w вместе с промежуточными атомами обозначают 5-6-членное насыщенное кольцо, необязательно прерываемое одним или двумя O, S, SO_2 , NH или NCH_3 ;

R^x обозначает водород или C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно прерываемой одним или двумя O, S, SO , SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одним-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, CN, NO_2 , OR^w , SR^w , SOR^w , SO_2R^w ; NR^hR^w , $N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)R^w$, $C(O)NR^hR^w$, $SO_2NR^hR^w$, CO_2R^w , $OC(O)R^w$, $OC(O)NR^hR^w$, $NR^hC(O)R^w$, $NR^hC(O)NR^hR^w$, фенильной или гетероарильной группы, которая в свою очередь может быть замещена одной-четырьмя группами R^i или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^i ;

R^y и R^z обозначают водород; фенил; $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью, незамещенный или замещенный одной-четырьмя группами R^i , причем указанная цепь может быть прервана O, S, NR^w , $N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$;

или R^x и R^y вместе с промежуточными атомами обозначают 4-6-членное насыщенное кольцо, необязательно прерываемое O, S, SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, которое не замещено или замещено 1-4 группами R^i ;

и когда R^x и R^y вместе обозначают вышеуказанное 4-6-членное кольцо, R^z имеет указанные выше значения или обозначает дополнительное насыщенное 4-6-членное кольцо, конденсированное с кольцом, образуемым вместе взятыми R^x и R^y , которое могут прерывать O, S, NR^w или $-C(O)-$, причем указанные кольца могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^i .

В объем настоящего изобретения входят также фармацевтические композиции и способы их применения.

В приведенном ниже описании настоящего изобретения за исключением особо оговоренных случаев использованы следующие термины.

Карбоксилатный анион означает отрицательно заряженную группу $-COO^-$.

Термин "алкил" за исключением особо оговоренных случаев означает одновалентный алкановый (углеводородный) радикал с 1-10 атомами углерода. Он может иметь прямую, разветвленную или циклическую структуру. Предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, циклопентил и циклогексил. Алкильные группы могут быть замещены в любом возможном положении присоединения максимум четырьмя замещающими группами R^d и R^i , имеющими указанные выше значения. Алкильная группа, замещенная другой алкильной группой, может быть также определена как "разветвленная алкильная группа".

Циклоалкил означает разнородность алкила с 3-15 атомами углерода без альтернирования или резонирования двойных связей между ато-

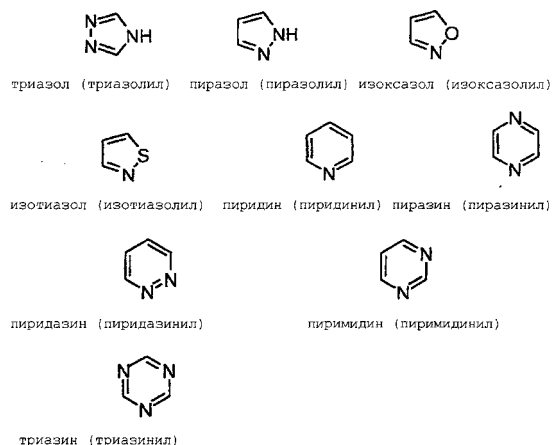
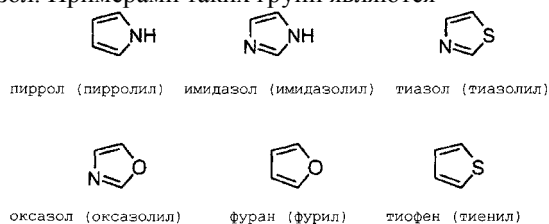
мами углерода. Эта группа может иметь от 1 до 4 конденсированных колец.

Термин "алкенил" означает углеводородный радикал с прямой, разветвленной или циклической структурой, имеющий от 2 до 10 атомов углерода и, по крайней мере, одну углерод-углеродную двойную связь. Предпочтительными алкенильными группами являются этенил, пропенил, бутенил и циклогексенил.

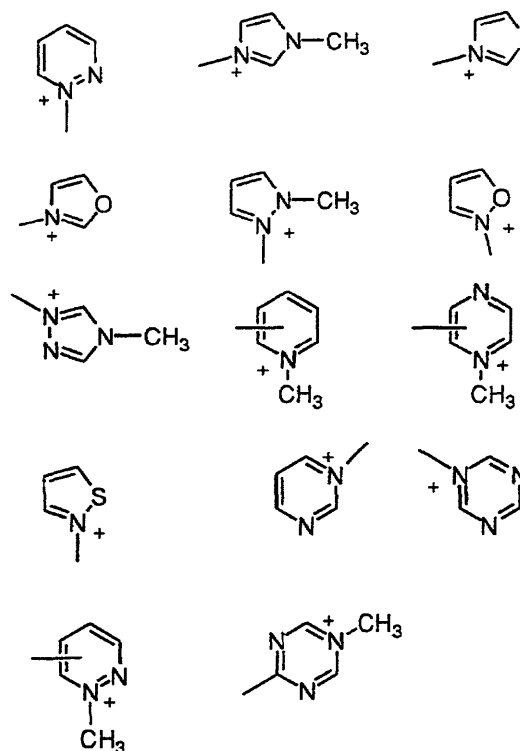
Термин "алкинил" означает углеводородный радикал с прямой или разветвленной структурой, имеющий от 2 до 10 атомов углерода и, по крайней мере, одну углерод-углеродную тройную связь. Предпочтительными алкинильными группами являются этинил, пропинил и бутинил.

Арил означает ароматические кольца, например фенил, замещенный фенил и тому подобные, а также конденсированные кольца, например нафтил, фенантренил и тому подобные. Таким образом, арильная группа имеет, по крайней мере, одно кольцо, включающее не менее 6 атомов, причем максимум пять таких колец могут содержать до 22 атомов, с возможным альтернированием (резонированием) двойных связей между смежными атомами углерода и приемлемыми гетероатомами. Предпочтительными арильными группами являются фенил, нафтил и фенантренил. Арильные группы могут быть замещены указанными замещающими группами. Предпочтительными замещенными арилами являются фенил и нафтил.

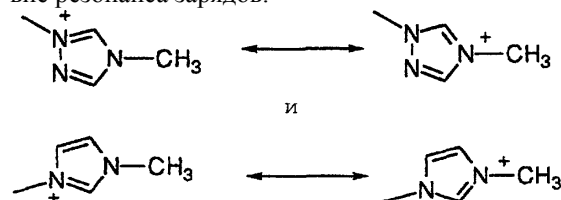
Термин "гетероарил" означает моноциклическую ароматическую углеводородную группу, имеющую 5 или 6 атомов в кольце, или бициклическую ароматическую группу с 8-10 атомами, содержащую, по крайней мере, один гетероатом. O, S или N, в которой атом углерода или азота находится в положении и присоединения и один или два дополнительных атома углерода необязательно заменены гетероатомом, выбираемым из O или S, и 1-3 дополнительных атомов углерода необязательно заменены гетероатомами азота, причем указанная гетероарильная группа может быть замещена так, как указано в этом описании изобретения. Примерами групп этого типа являются пиррол, пиридин, оксазол, тиазол и оксазин. В этой группе могут присутствовать дополнительные атомы азота наряду с первым атомом азота, кислорода или серы, что дает, например, тиadiaзол. Примерами таких групп являются



Гетероариллий означает гетероарильные группы, имеющие четвертичный атом азота и следовательно положительный заряд. Примерами таких групп являются



Когда рядом с определенным атомом азота в кольце, имеющем один или несколько дополнительных атомов азота, указан заряд, это значит, что данный заряд может перемещаться к любому другому атому азота в кольце вследствие резонанса зарядов.



Термин "гетероциклоалкил" означает циклоалкильную группу (неароматическую), в которой один атом углерода в кольце заменен гетероатомом, выбираемым из O, S или N, и до

трех дополнительных атомов углерода могут быть заменены гетероатомами.

Термины "четвертичный атом азота" и "положительный заряд" означают четырехвалентные, положительно заряженные атомы азота, включая, например, положительно заряженный атом азота в тетраалкиламмониевой группе (например, тетраметиламмоний) или гетероарилии (например, N-метилпиридиний), основные атомы азота, протонированные при физиологическом значении pH, и тому подобные. Таким образом, к катионным группам относятся положительно заряженные азотсодержащие группы, а также основные атомы азота, протонированные при физиологическом значении pH.

Термин "гетероатом" означает O, S или N, выбираемые независимо друг от друга.

Галоген означает бром, хлор, фтор и йод.

Алкокси означает C₁₋₄ алкил-O-, причем алкильная группа может быть замещена так, как это указано в этом описании изобретения.

Термин "замещенная группа" за исключением особо оговоренных случаев означает, что данная группа имеет от 1 до 4 заместителей. Что касается R, R^a, R^b и R^c, то заместители в алкильных группах выбирают из значений, указанных для R^a. Многие группы могут иметь до четырех замещающих групп Rⁱ. Что касается R^e, R^f и R^g, когда они обозначают замещенный алкил, то их заместители выбирают из значений, указанных для Rⁱ.

Термин "защищенная функциональная группа" означает, что данная группа модифицирована во избежание нежелательных побочных реакций на защищенном участке. Приемлемые защитные группы для соединений по настоящему изобретению очевидны из этой заявки на патент с учетом наличия необходимых знаний в данной области и со ссылкой на известные научные издания, такие как Greene, T. W. et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York (1991). Примеры приемлемых защитных групп приведены в этом описании изобретения.

В некоторых соединениях карбапенема по настоящему изобретению M обозначает легко удаляемую карбоксилзащитную группу и/или R обозначает гидроксил, который защищен гидроксилзащитной группой. Указанными защитными группами являются известные защитные группы, которые используют для защитного блокирования гидроксильной или карбоксильной группы во время выполнения описанных здесь процессов синтеза. Эти известные блокирующие группы при желании можно легко удалить с помощью методов, которые не вызывают расщепления или другого разрушения остальных частей молекулы. К подобным методам относятся химический и ферментативный гидролиз, обработка химическими восстановителями или окислителями в мягких условиях, обработка переходным металлом в качестве катали-

затора и нуклеофильная и каталитическая гидрогенизация.

Примерами карбоксилзащитных групп являются аллил, бензгидрил, 2-нафтилметил, бензил, силлил, такой как трет-бутил-диметилсиллил (TBDMS), фенацил, параметоксибензол, ортонитробензол, параметоксифенил, паранитробензил, 4-пиридилметил и трет-бутил.

Примерами приемлемых C-6 гидроксипроцезильных групп являются триэтилсиллил, трет-бутилдиметилсиллил, ортонитробензилоксикарбонил, паранитробензилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, аллилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтилоксикарбонил и тому подобные.

Соединения карбапенема по настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно эффективно использовать для лечения бактериальных инфекций у животных и людей. Термин "фармацевтически приемлемый сложный эфир, соль или гидрат" означает соли, сложные эфиры и гидраты соединений по настоящему изобретению, хорошо известные фармацевтам, т.е. это нетоксичные вещества, которые могут благоприятно влиять на фармакокинетические свойства указанных соединений, такие как вкус, всасывание, распределение в организме, обмен веществ и экскреция. Другими факторами практического характера, которые также важны в процессе выбора, являются стоимость сырья, простота кристаллизации, количественный выход, стабильность, растворимость, гигроскопичность и текучесть полученного лекарственного средства. Фармацевтические композиции можно получить, используя активные ингредиенты в сочетании с фармацевтически приемлемыми наполнителями. Таким образом, настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям и методам лечения бактериальных инфекций, в основе которых лежит применение новых соединений карбапенема в качестве активных ингредиентов.

Группа -CO₂M, которая присоединена к карбапенемному ядру в положении 3, означает карбоксильную кислотную группу (M обозначает H), карбоксилатный анион (M обозначает отрицательный заряд), фармацевтически приемлемый сложный эфир (M обозначает эфиробразующую группу) или карбоновую кислоту, защищенную защитной группой (M обозначает карбоксилзащитную группу). Вышеуказанные фармацевтически приемлемые соли могут иметь форму -COOM, где M обозначает отрицательный заряд, который уравновешен противоионом, например катионом щелочного металла, такого как натрий или калий. Другими фармацевтически приемлемыми противоионами могут быть катионы кальция, магния, цинка, аммония или алкиламмония, такие как тетраметиламмоний, тетрабутиламмоний, холин, триэтил-

гидроаммоний, меглумин, триэтанолгидроаммоний и другие.

Вышеуказанными фармацевтически приемлемыми солями являются также соли присоединения кислоты. Таким образом, соединения формулы I можно использовать в виде солей, полученных из неорганических или органических кислот. Такими солями являются ацетат, адипат, алыгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидродид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат и ундеканат.

Фармацевтически приемлемые сложные эфиры хорошо известны химикам, работающим в области медицины. К ним относятся, например, эфиры, подробно описанные в патенте США № 4309438. Такими фармацевтически приемлемыми сложными эфирами являются эфиры, гидролизующиеся в физиологических условиях, такие как пивалоилоксиметилловый, ацетоксиметилловый, фталидилловый, инданиловый, метоксиметилловый эфиры и другие, подробно описанные в патенте США № 4479947. Они также определяются как "биологически приемлемые эфиры".

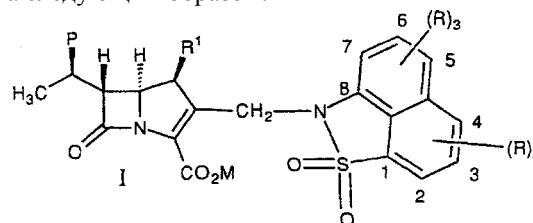
Биологически приемлемые эфиры гидролизуются биологическим путем и пригодны для перорального введения благодаря хорошему всасыванию через желудок или слизистую оболочку кишечника, они не разлагаются под действием желудочной кислоты и устойчивы к воздействию других факторов. Примерами биологически приемлемых эфиров являются соединения, в которых M обозначает алкоксиалкил, алкилкарбонилалкил, алкоксикарбонилалкил, циклоалкоксиалкил, алкенилалкил, арилоксиалкил, алкоксиарил, алкилтиоалкил, циклоалкилтиоалкил, алкенилтиоалкил, арилтиоалкил или алкилтиоарил. Эти группы могут быть замещены в алкильной или арильной частях ацильными или галогенсодержащими группами. Приводимые ниже значения M являются примерами частей, образующих биологически приемлемые эфиры; это ацетоксиметил, 1-ацетоксиэтил, 1-ацетоксипропил, пивалоилоксиметил, 1-изопропилоксикарбонилалкил, 1-циклогексилоксикарбонилалкил, фталидил и (2-оксо-5-метил-1,3-диоксолан-4-ил)метил.

В указанных соединениях при необходимости может присутствовать или отсутствовать противоион L⁻, который сохраняет необходимый баланс зарядов. L⁻ является фармацевтически приемлемым противоионом. Для указанных целей пригодно большинство анионов, получен-

ных из неорганических или органических кислот. Типичными примерами таких противоионов являются ацетат, адипат, аминсалицилат, ангидрометиленцитрат, аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бромид, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, хлорид, эстолат, этансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, лактобионат, малат, малеат, манделат, метансульфонат, пантотенат, пектинат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат и тозилат. Специалистам в этой области должны быть очевидны другие приемлемые анионы.

Аналогичным образом, когда L⁻ обозначает разновидность с несколькими отрицательными зарядами, такую как малонат, тартрат или этилендиаминтетраацетат (EDTA), он должен сочетаться с соответствующим числом молекул карбапенема для сохранения общего баланса зарядов и нейтральности.

Нафтосульфамная структура пронумерована следующим образом:



По крайней мере, одна группа R присоединенная к платформе нафтосультама, имеет положительно заряженную часть. Таким образом, она может включать -R⁺, Q или часть, которая, в свою очередь, содержит положительно заряженную группу.

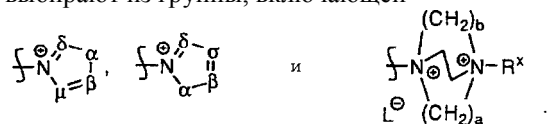
Представляющую интерес подгруппу составляют соединения формулы I, в которой CO₂M является карбоксилатным анионом. Следовательно M в этом случае обозначает отрицательный заряд, который должен уравновешивать положительно заряженную группу, как это имеет место в положительно заряженной группе R. Аналогичным образом, если положительно заряженная группа R имеет несколько положительных зарядов, может присутствовать отрицательно заряженный противоион, который в сочетании с карбоксилатным анионом обеспечивает общую нейтральность зарядов.

Другую представляющую интерес подгруппу составляют соединения формулы I, в которой одна группа R является группой, имеющей положительно заряженную часть, и остальные группы R выбирают из водорода, C₁₋₆ алкила с прямой или разветвленной цепью, который не замещен или замещен одной-четырьмя группами R^d. В эту представляющую интерес подгруппу, в частности, входят соединения формулы I, в которой одна группа R является группой, имеющей положительно заряженную часть, и остальные группы R являются водородом.

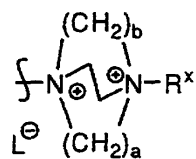
Что касается положительно заряженной части или частей, имеющих в одной или нескольких группах R, то предпочтительно должно быть 1-3 положительных заряда, наиболее предпочтительно должно быть два положительных заряда, уравновешенных карбоксилатным анионом, и один отрицательно заряженный протонийон.

Другую представляющую интерес подгруппу составляют соединения формулы I, в которой одна группа R обозначает $-C_{1-6}$ алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, замещенную одной-четырьмя группами R^d , где одна группа R^d обозначает $-R^*$ или Q. Следовательно положительно заряженная часть $-R^*$ или Q присоединена к алкильной группе.

Другую представляющую интерес группу составляют соединения формулы I, в которой Q выбирают из группы, включающей



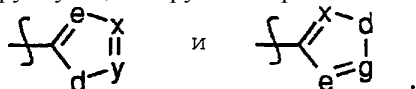
В частности, представляющую интерес группу составляют соединения формулы I, в которой Q обозначает



В этой подгруппе соединений L^- , а и b имеют указанные выше значения, R^x , который также имеет указанные выше значения, выбирают из группы, включающей водород и C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, возможно прерываемой одним или двумя O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одним-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, CN, NO_2 , OR^w , SR^w , SOR^w , SO_2R^w , NR^hR^w , $N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$, $C(O)NR^hR^w$, $SO_2NR^hR^w$, CO_2R^w , $OC(O)R^w$, $OC(O)NR^hR^w$, $NR^hC(O)R^w$, $NR^hC(O)NR^hR^w$, фенильной или гетероарильной группы, которая, в свою очередь, может быть замещена одной-четырьмя группами R^i или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^i .

Еще одну представляющую интерес группу составляют соединения формулы I, в которой Q обозначает $-N^+R^xR^yR^z$, где R^x , R^y и R^z имеют указанные выше значения.

Еще одну представляющую интерес группу составляют соединения формулы I, имеющие одну группу R^* , которую выбирают из



В этой подгруппе соединений d обозначает NR^k ; R^k обозначает $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью; e, g, x и y обозначают CR^m или N^+R^k , где R^k имеют указанные выше значения и R^m обозначает водород.

Предпочтительную подгруппу, представляющую особый интерес, составляют соединения формулы I, в которой

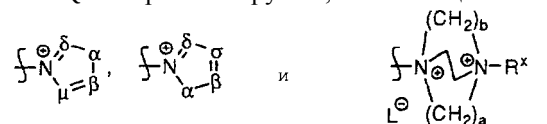
CO_2M является карбоксилатным анионом;

одна группа R, присоединенная к нафтосульфатной платформе, имеет, по крайней мере, одну положительно заряженную часть, и остальные группы R выбирают из водорода и C_{1-6} алкила с прямой или разветвленной цепью, который не замещен или замещен одной-четырьмя группами R^d ;

R^d имеет указанные выше значения;

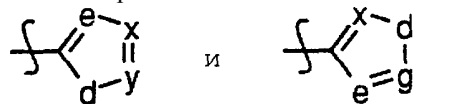
R^h обозначает водород или C_{1-6} алкильную группу с прямой или разветвленной цепью;

Q выбирают из группы, включающей



где L^- , а и b имеют указанные выше значения и R^x выбирают из группы, включающей водород и C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно прерываемой одним или двумя O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одним-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, CN, NO_2 , OR^w , SR^w , SOR^w , SO_2R^w , NR^hR^w , $N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$, $C(O)NR^hR^w$, $SO_2NR^hR^w$, CO_2R^w , $OC(O)R^w$, $OC(O)NR^hR^w$, $NR^hC(O)R^w$, $NR^hC(O)NR^hR^w$, фенильной или гетероарильной группы, которая, в свою очередь, может быть замещена одной-четырьмя группами R^i или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^i .

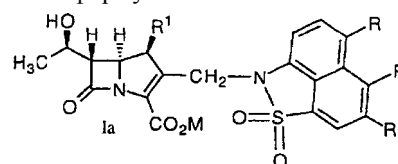
R^* выбирают из



где d обозначает NR^k ; R^k обозначает $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью; e, g, x и y обозначают CR^m или N^+R^k , где R^k имеют указанные выше значения и R^m обозначает водород.

В этой подгруппе все другие элементы имеют значения, указанные для соединений формулы I.

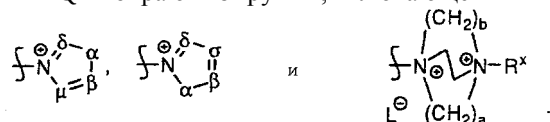
Более предпочтительную подгруппу соединений по данному изобретению составляют соединения формулы Ia



или их фармацевтически приемлемые соли, где CO_2M является карбоксилатным анионом; одна группа R присоединена к нафтосульфатной платформе, имеющей, по крайней мере, одну положительно заряженную часть, и другие группы R выбирают из водорода и C_{1-6} алкила с прямой или разветвленной цепью, который не замещен или замещен одной-четырьмя группами R^d ;

R^d имеет указанные выше значения;

Q выбирают из группы, включающей

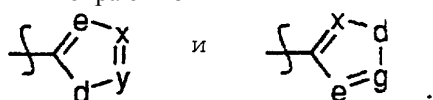


где L^+ , a и b имеют указанные выше значения и R^x выбирают из группы, включающей водород и C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно прерываемой одним или двумя O, S, SO, SO_2 , NR^w , $\text{N}^+(\text{R}^h)_2\text{R}^w$ или $-\text{C}(\text{O})-$, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одним-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, CN, NO_2 , OR^w , SR^w , SOR^w , SO_2R^w , NR^hR^w , $\text{N}^+(\text{R}^h)_2\text{R}^w$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^w$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, $\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^w$, CO_2R^w , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^w$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^w$, $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, фенильной или гетероарильной группы, которая, в свою очередь, может быть замещена одной-четырьмя группами R^i или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^i .

R^h обозначает водород или C_{1-6} алкильную группу с прямой или разветвленной цепью;

R^w имеет указанные выше значения;

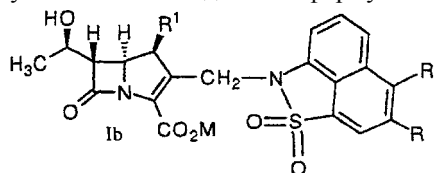
R^* выбирают из



где d обозначает NR^k , R^k обозначает $-\text{C}_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью; e, g, x и y обозначают CR^m или N^+R^k , где R^k имеет указанные выше значения и R^m обозначает водород.

В этой подгруппе все другие элементы имеют значения, указанные для соединений формулы I.

Еще одну более предпочтительную подгруппу составляют соединения формулы Ib

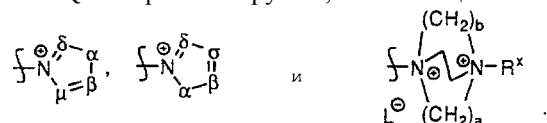


или их фармацевтически приемлемые соли, где CO_2M является карбоксилатным анионом; одна группа R присоединена к нафтосульфатной платформе, имеющей, по крайней мере, одну положительно заряженную часть, и другую группу R выбирают из водорода и C_{1-6} алкила с прямой или разветвленной цепью, кото-

рый не замещен или замещен одной-четырьмя группами R^d ;

R^d имеет указанные выше значения;

Q выбирают из группы, включающей

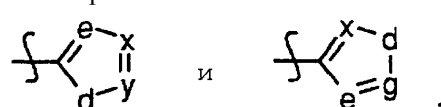


где L^+ , a и b имеют указанные выше значения и R^x выбирают из группы, включающей водород и C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, возможно прерываемой одним или двумя O, S, SO, SO_2 , NR^w , $\text{N}^+\text{R}^h\text{R}^w$ или $-\text{C}(\text{O})-$, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одним-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, CN, NO_2 , OR^w , SR^w , SOR^w , SO_2R^w , NR^hR^w , $\text{N}^+(\text{R}^h)_2\text{R}^w$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^w$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, $\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^w$, CO_2R^w , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^w$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^w$, $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, фенильной или гетероарильной группы, которая, в свою очередь, может быть замещена одной-четырьмя группами R^i или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^i .

R^h обозначает водород или C_{1-6} алкильную группу с прямой или разветвленной цепью;

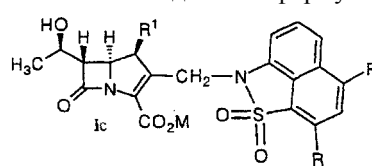
R^w имеет указанные выше значения;

R^* выбирают из



где d обозначает NR^k , R^k обозначает $-\text{C}_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью; e, g, x и y обозначают CR^m или N^+R^k , где R^k имеет указанные выше значения и R^m обозначает водород. В этой подгруппе все другие элементы имеют значения, указанные для соединений формулы I.

Еще одну более предпочтительную подгруппу составляют соединения формулы Ic



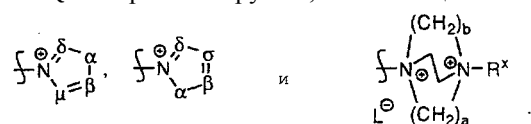
или их фармацевтически приемлемые соли,

где CO_2M является карбоксилатным анионом;

одна группа R присоединена к нафтосульфатной платформе, имеющей, по крайней мере, одну положительно заряженную часть, и другую группу R выбирают из водорода и C_{1-6} алкила с прямой или разветвленной цепью, который не замещен или замещен одной-четырьмя группами R^d ;

R^d имеет указанные выше значения;

Q выбирают из группы, включающей

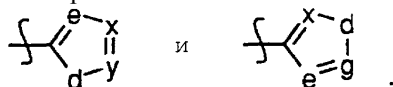


где L^- , а и b имеют указанные выше значения и R^x выбирают из группы, включающей водород и C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно прерываемой одним или двумя O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+(R^h)_2R^w$ или $-C(O)-$, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одним-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, CN, NO_2 , OR^w , SR^w , SOR^w , SO_2R^w , NR^hR^w , $N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$, $C(O)NR^hR^w$, $SO_2NR^hR^w$, CO_2R^w , $OC(O)R^w$, $OC(O)NR^hR^w$, $NR^hC(O)R^w$, $NR^hC(O)NR^hR^w$, фенильной или гетероарильной группы, которая, в свою очередь, может быть замещена одной-четырьмя группами R^i или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^i .

R^h обозначает водород или C_{1-6} алкильную группу с прямой или разветвленной цепью;

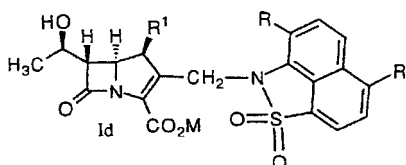
R^w имеет указанные выше значения;

R^* выбирают из



где d обозначает NR^k , R^k обозначает $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью; e, g, x и y обозначают CR^m или N^+R^k , где R^k имеет указанные выше значения и R^m обозначает водород. В этой подгруппе все другие элементы имеют значения, указанные для соединений формулы I.

Еще одну более предпочтительную подгруппу составляют соединения формулы Id

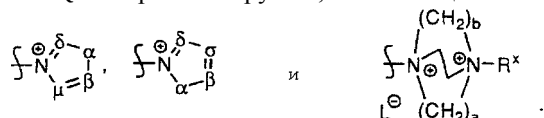


или их фармацевтически приемлемые соли, где CO_2M является карбоксилатным анионом;

одна группа R присоединена к нафтосульфамной платформе, имеющей, по крайней мере, одну положительно заряженную часть, и другую группу R выбирают из водорода, галогена и C_{1-6} алкила с прямой или разветвленной цепью, который не замещен или замещен одной-четырьмя группами R^d ;

R^d имеет указанные выше значения;

Q выбирают из группы, включающей



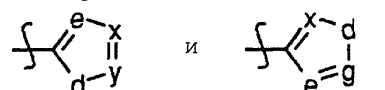
где L^- , а и b имеют указанные выше значения и R^x выбирают из группы, включающей водород и C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно прерываемой одним или двумя O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+(R^h)_2R^w$ или $-C(O)-$, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одним-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, CN, NO_2 , OR^w , SR^w ,

SOR^w , SO_2R^w , NR^hR^w , $N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$, $C(O)NR^hR^w$, $SO_2NR^hR^w$, CO_2R^w , $OC(O)R^w$, $OC(O)NR^hR^w$, $NR^hC(O)R^w$, $NR^hC(O)NR^hR^w$, фенильной или гетероарильной группы, которая, в свою очередь, может быть замещена одной-четырьмя группами R^i или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^i .

R^h обозначает водород или C_{1-6} алкильную группу с прямой или разветвленной цепью;

R^w имеет указанные выше значения;

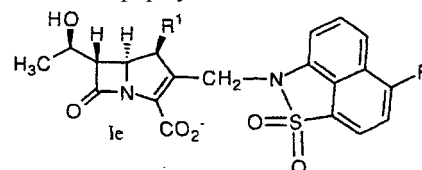
R^* выбирают из



где d обозначает NR^k , R^k обозначает $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью; e, g, x и y обозначают CR^m или N^+R^k , где R^k имеет указанные выше значения и R^m обозначает водород. В этой подгруппе все другие элементы имеют значения, указанные для соединений формулы I.

Настоящее изобретение особенно предпочтительно относится к соединениям формулы Ia, в которой группа R в положении 4 является положительно заряженной частью и группы R в положениях 3 и 5 являются водородом.

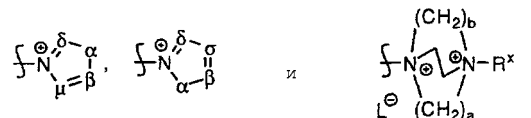
Такие соединения, в частности, могут быть соединениями формулы Ic



или их фармацевтически приемлемыми солями, где R имеет положительно заряженную часть, выбираемую из группы, включающей $-R^*$, Q и C_{1-6} алкил с прямой или разветвленной цепью, замещенный одной группой R^d ;

R^d независимо от других выбирают из $-R^*$ или Q;

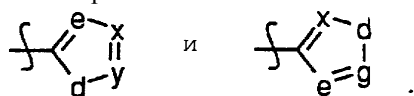
Q выбирают из группы, включающей



где L^- , а и b имеют указанные выше значения и R^x выбирают из группы, включающей водород и C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно прерываемой одним или двумя O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+(R^h)_2R^w$ или $-C(O)-$, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одним-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, CN, NO_2 , OR^w , SR^w , SOR^w , SO_2R^w , NR^hR^w , $N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$, $C(O)NR^hR^w$, $SO_2NR^hR^w$, CO_2R^w , $OC(O)R^w$, $OC(O)NR^hR^w$, $NR^hC(O)R^w$, $NR^hC(O)NR^hR^w$, фенильной или гетероарильной группы, которая, в свою очередь, может быть замещена одной-

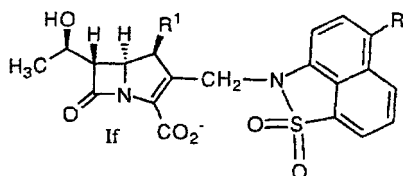
четырьмя группами R^i или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^i .

R^* выбирают из



где d обозначает NR^k , R^k обозначает $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью; e, g, x и y обозначают CR^m или N^+R^k , где R^k имеет указанные выше значения и R^m обозначает водород.

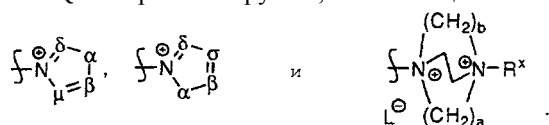
Аналогичным образом такие соединения могут быть соединениями формулы If



или их фармацевтически приемлемыми солями, где R имеет положительно заряженную часть, выбираемую из группы, включающей $-R^*$, Q и C_{1-6} алкил с прямой или разветвленной цепью, замещенный одной группой R^d ;

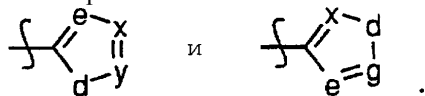
R^d независимо от других выбирают из $-R^*$ или Q;

Q выбирают из группы, включающей



где L^- , a и b имеют указанные выше значения и R^x выбирают из группы, включающей водород и C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно прерываемой одним или двумя O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одним-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, CN, NO_2 , OR^w , SR^w , SOR^w , SO_2R^w , NR^hR^w , $N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$, $C(O)NR^hR^w$, $SO_2NR^hR^w$, CO_2R^w , $OC(O)R^w$, $OC(O)NR^hR^w$, $NR^hC(O)R^w$, $NR^hC(O)NR^hR^w$, фенильной или гетероарильной группы, которая, в свою очередь, может быть замещена одной-четырьмя группами R^i или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^i .

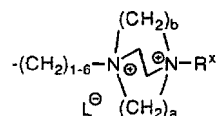
R^* выбирают из



где d обозначает NR^k , R^k обозначает $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью; e, g, x и y обозначают CR^m или N^+R^k , где R^k имеет указанные выше значения и R^m обозначает водород.

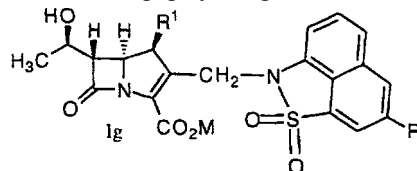
Еще более предпочтительную подгруппу соединений по данному изобретению составляют соединения формулы Ie, в которой

R обозначает



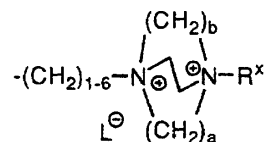
и R^x , a, b и L^- имеют указанные выше значения.

Другую более предпочтительную подгруппу соединений по данному изобретению составляют соединения формулы Ig



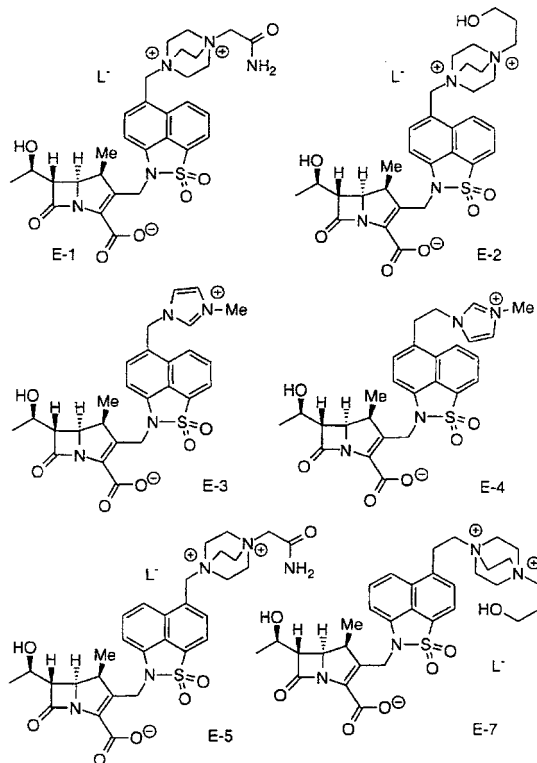
в которой

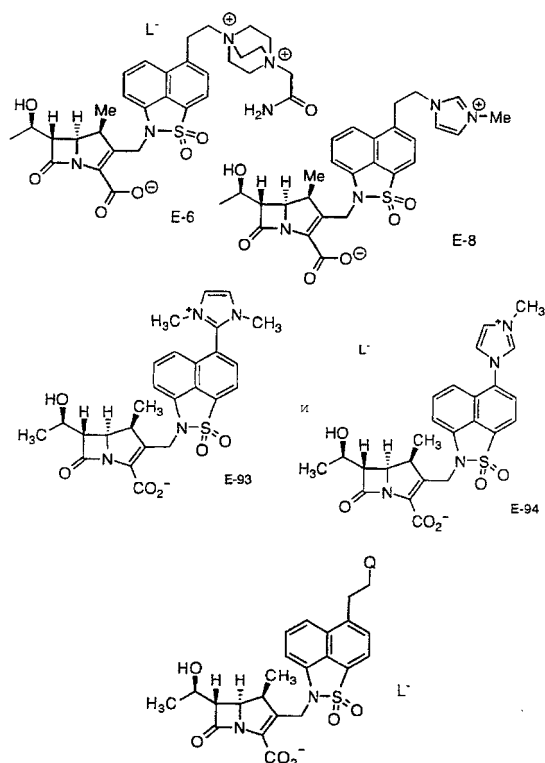
R обозначает



и R^x , a, b и L^- имеют указанные выше значения.

Ниже приведены типичные примеры соединений по настоящему изобретению:

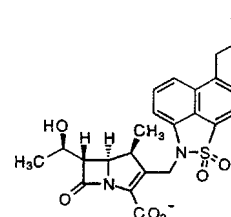




Таблица

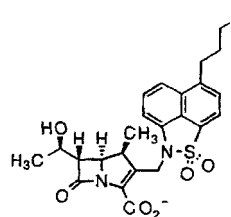
#	Q	#	Q	#	Q
9		10		11	
12		13		14	
15		16		17	

18		19		20	
21		22		23	
24		25		26	



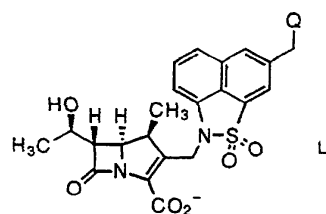
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
27		28		29	
30		31		32	



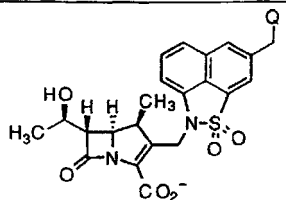
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
34		35		36	



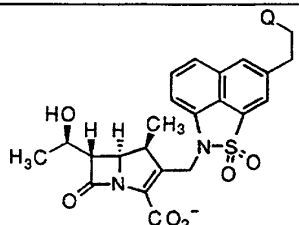
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
38		39		40	



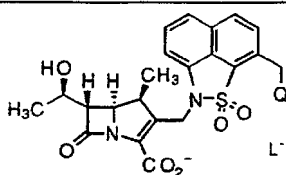
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
41		42		43	



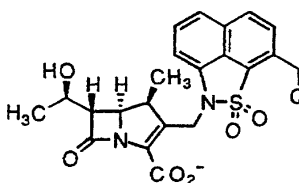
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
45		46		47	



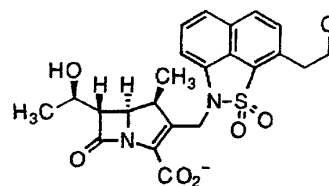
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
49		50		51	



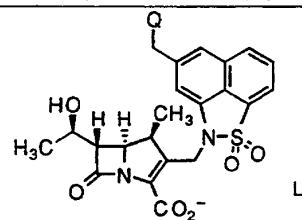
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
52		53		54	



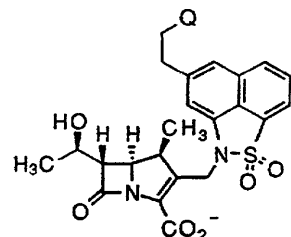
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
56		57		58	



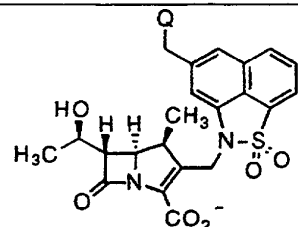
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
60		61		62	



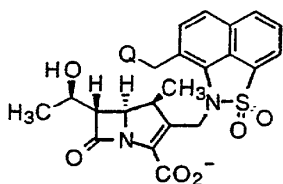
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
67		68		69	



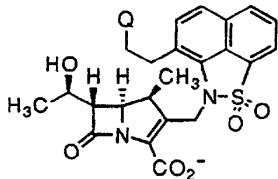
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
63		64		65	



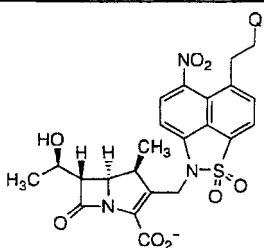
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
74		75		76	



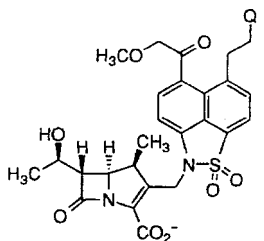
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
78		79		80	



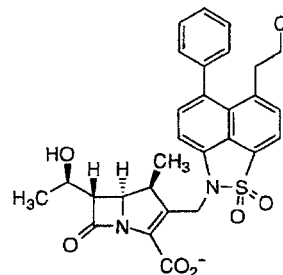
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
82		83		84	



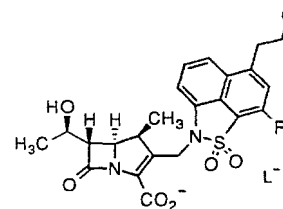
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
86		87		88	

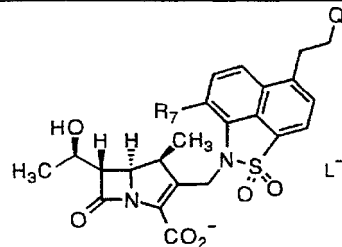


Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
90		91		92	



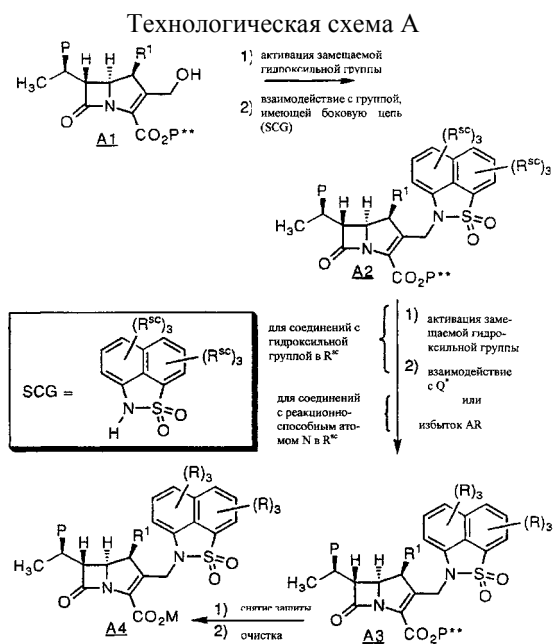
B ₂	Q	B ₂	Q	B ₂	Q	B ₂	Q
Cl		CH ₃		Cl		CH ₃	



B ₂	Q	B ₂	Q	B ₂	Q	B ₂	Q
Cl		CH ₃		Cl		CH ₃	

где Q имеет значения, указанные в таблицах, и L⁻ является фармацевтически приемлемым противоионом.

Соединения по настоящему изобретению получают следующим путем: должным образом защищенный активированный 2-гидроксиметилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодействию с нафтосультамом, при желании модифицируют введенную таким образом боковую цепь, после чего удаляют любые имеющиеся защитные группы, что дает целевой конечный продукт. Этот процесс проиллюстрирован приводимой ниже схемой:



На приведенной выше технологической схеме А символы P, R¹, R и M имеют значения, указанные для соединений формулы I.

P** обозначает карбоксилзащитную группу.

R^{SC} обозначает группу, которая может быть выбрана или не выбрана из вышеуказанных значений R и при необходимости модифицирована в процессе синтеза соединения формулы I с получением одного из этих элементов. Таким образом R^{SC} можно рассматривать в качестве предшественника R.

Q* обозначает группу, которая при взаимодействии с промежуточным соединением A2 (после активации A2) обеспечивает введение в конечный продукт одного из вышеуказанных элементов Q. Таким образом Q* можно рассматривать в качестве предшественника Q.

AR обозначает приемлемый алкилирующий реагент, такой как метилиодид, метилбромид, бензилтрихлорацетимидат, метилтрифторметансульфонат, тетрафторборат триэтилоксония и тому подобный.

Нафтосультамная группа с боковой цепью (SCG), используемая в процессе синтеза соединений по настоящему изобретению, в некоторых случаях уже описана в химической литературе. В других случаях в литературе описаны соединения-предшественники, которые можно легко превратить в требуемый нафтосультам. В тех случаях, когда необходимый нафтосультам неизвестен в научной литературе, его необходимо синтезировать в соответствии с новым методом синтеза. Специалисты в этой области могут использовать уже известные методы синтеза аналогичного нафтосультама для получения требуемого соединения, не прибегая к трудоемкому экспериментированию. В этом описании изобретения (см. ниже) приведены многочисленные примеры синтеза нафтосультама.

Нафтосультамная группа с боковой цепью (SCG) сначала взаимодействует с должным образом защищенным карбапен-2-ем-3-карбоксилатом, имеющим активированную гидроксиметильную группу в 2-положении.

Карбапенемное ядро с заместителем -CH₂OH в положении 2 можно получить по методу, описанному в статье Schmitt, S.M. et al., J. Antibiotics 41 (6): 780-787 (1988), которая приводится в этом описании изобретения в качестве ссылки. Группа карбоновой кислоты у атома C-3 карбапенема обычно защищена карбоксилзащитной группой, такой как паранитробензил (PNB), аллил, параметоксибензил, трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил и тому подобные. Кроме того, гидроксильная группа в 6-(гидроксиэтильной) боковой цепи может быть защищена гидроксилзащитной группой, такой как триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), трет-бутилдиметилсилил (TBDMS), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), ацетил, аллил, оксикарбонил, 2-триметилсилилэтоксикарбонил, 2-трихлорэтоксикарбонил и тому подобные.

Нафтосультамную группу с боковой цепью (SCG) присоединяют к карбапенему, обрабатывая раствор гидроксиметилкарбапенема и нафтосультама с боковой цепью в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран, простой эфир, ацетонитрил, диметилформамид, бензол, диметилсульфоксид и тому подобные, приемлемым (предварительно смешанным) активирующим реагентом, таким как диэтилазодикарбоксилат (DEAD) и трифенилфосфин, диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) и трибутилфосфин и тому подобные, при температуре от около -20°C до 35°C в течение от около 5 до 90 мин.

Нафтосультам и карбапенем можно альтернативно смешивать с азодикарбоксилатом или фосфином в приемлемом растворителе, причем к смеси можно добавлять другой компонент активирующего реагента (соответственно фосфин или азодикарбоксилат). Нафтосультам, карбапенем и один или несколько активирующих реагентов смешивают и оставляют для взаимодействия при температуре от около -20°C до 35°C в течение от около 5 до 90 мин.

Полученную смесь обрабатывают стандартными методами, известными специалистам в этой области, что дает 2-нафтосультамметилзамещенный карбапенем, который при необходимости очищают перекристаллизацией или хроматографией на силикагеле, производя элюирование приемлемым растворителем или смесью двух или большего числа растворителей, таких как гексан, этилацетат, эфир, бензол, дихлорметан, хлороформ, ацетон, метанол и тому подобные.

Модификацию боковой цепи нафтосультама в соединениях A2, которая обычно необходима для введения заряженного заместителя A4, лучше всего осуществлять до удаления защит-

ных групп. Чтобы ввести положительно заряженный заместитель в боковую цепь соединений, имеющих гидроксильную группу в боковой цепи, то есть в R^{SC} , сначала активируют гидроксильную группу, превращая ее в приемлемую отщепляемую группу, такую как трифлат, мезилат, тозилат, йодид, хлорид, бромид и тому подобную, и затем замещают полученную отщепляемую группу соединением Q^* , таким как N-метилимидазол, N-(2-гидроксиэтил)имидазол, N-метилдизабициклооктан, 1-(карбамоилметил)-4-аза-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, 1-(3-гидроксипроп-1-ил)-4-аза-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, пиридин, морфолин и тому подобные, которые содержат атом азота, действующий в качестве нуклеофила. Альтернативно, в некоторых случаях заряженный заместитель можно ввести в боковую цепь нафтосультама до присоединения нафтосультама к карбапенему или после снятия защиты с соединения A2. Однако предпочтение отдается введению заряженного заместителя путем модификации соединения A2 до снятия защиты.

В некоторых случаях активацию гидроксильной группы и замещение соединением Q^* с целью получения соединения A3 можно осуществлять в виде одной стадии благодаря основному характеру соединения Q^* , которое используют в качестве основания в активируемой реакции.

Гидроксильную группу превращают в приемлемую отщепляемую группу путем обработки гидроксилзамещенного соединения активирующим реагентом, таким как трифторметансульфоновый ангидрид, метансульфоновый ангидрид, толуолсульфоновый ангидрид, метансульфонилхлорид, бензолсульфонилхлорид, толуолсульфонилхлорид и тому подобные, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, эфир, бензол и тому подобные, в присутствии приемлемого основания, такого как триэтиламин, трибутиламин, диизопропилэтиламин и тому подобные, при температуре от около $-100^{\circ}C$ до $0^{\circ}C$ в течение от около 5 до 120 мин. Полученное таким образом промежуточное соединение содержит отщепляемую группу, которую можно превратить в другую отщепляемую группу, например в йодид, для чего раствор этого промежуточного соединения в приемлемом растворителе, таком как ацетон, метилэтилкетон и тому подобные, обрабатывают избытком йодида натрия или йодида калия при температуре от около $-10^{\circ}C$ до $50^{\circ}C$ в течение от около 0,25 до 24 ч.

Во многих случаях йодид получают в достаточно чистом виде, поэтому его можно использовать без дальнейшей очистки. Некристаллический йодид можно лиофилизировать из бензола с получением аморфного, простого в обращении твердого вещества.

Активированную гидроксильную группу или йодид замещают путем взаимодействия ак-

тивированного промежуточного соединения с реагентом Q^* . В некоторых случаях активацию и замещение гидроксильной группы можно осуществлять на одной стадии. Активирующий реагент добавляют к раствору гидроксилзамещенного соединения в присутствии приемлемого основания в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, эфир, ДМФ, бензол, ацетонитрил, ДМСО и тому подобные, как это описано выше. Полученное активированное промежуточное соединение обрабатывают 1-3 молярными эквивалентами соединения Q^* при температуре от около $-78^{\circ}C$ до $50^{\circ}C$ в течение от около 15 до 120 мин. В некоторых случаях желательно получить активированное промежуточное соединение в одном растворителе, выделить указанное соединение и выполнить реакцию замещения в другом растворителе. В других случаях замещение можно производить без выделения промежуточного соединения, и в тех случаях, когда Q^* служит также в качестве основания, реакцию замещения можно даже осуществлять одновременно с получением активированного промежуточного соединения.

В тех случаях, когда реакцию замещения лучше всего осуществлять с использованием йодида, раствор йодида смешивают примерно с эквивалентным количеством (0,9-1,05 молярного эквивалента) соединения Q^* . Затем добавляют соль серебра ненуклеофильной кислоты, такую как трифторметансульфонат серебра, тетрафторборат серебра и тому подобные. Хотя эту реакцию можно осуществлять без соли серебра, она протекает гораздо быстрее в присутствии указанной соли. Кроме того, соль серебра способствует удалению замещенного йодида из реакционной смеси, что повышает эффективность последующих стадий. Полученную смесь обрабатывают стандартными методами, известными специалистам в этой области, с получением сырого продукта, который при необходимости очищают перекристаллизацией или хроматографией.

Альтернативный метод введения положительного заряда в боковую цепь применим к боковым цепям (т.е. группам R^{SC}), содержащим атом азота, который можно кватернизовать путем взаимодействия с приемлемым алкилирующим реагентом AR, таким как метилиодид, метилбромид, бензилтрихлорацетимидат, метилтрифторметансульфонат, тетрафторборат триэтилоксония и тому подобные. Кватернизацию атома азота в боковой цепи осуществляют путем обработки раствора соединения небольшим избытком (от 1,05 до 1,2 молярного эквивалента) алкилирующего реагента.

В конце синтеза целевого соединения, используя стандартные методы, хорошо известные специалистам в этой области, удаляют любые защитные группы в пептулитимате, который является промежуточным продуктом. Конечный продукт без защитных групп затем при необхо-

димости очищают стандартными методами, такими как ионообменная хроматография, жидкостная хроматография высокого давления на силикагеле с обращенной фазой, жидкостная хроматография среднего давления на полистирольном геле с обращенной фазой и тому подобные, или путем перекристаллизации.

Структуру конечного продукта можно исследовать стандартными методами, такими как спектроскопия ЯМР, инфракрасная спектроскопия, масс-спектрометрия и ультрафиолетовая спектроскопия. Некристаллический конечный продукт можно лиофилизировать из воды с получением аморфного простого в обращении твердого вещества.

Соединения по настоящему изобретению являются ценными антибактериальными средствами, эффективно воздействующими на разные грамм-положительные бактерии и в несколько меньшей степени на грамм-отрицательные бактерии, поэтому они могут найти применение в медицине и ветеринарии.

Многие соединения по настоящему изобретению биологически воздействуют на микроорганизмы MRSA/MRCNS. Антибактериальная активность, демонстрируемая *in vitro* позволяет прогнозировать аналогичную активность *in vivo* при введении этих соединений млекопитающим, зараженным указанными микроорганизмами.

В результате выполнения испытаний на восприимчивость установлено, что данные соединения обладают активностью против MRSA.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать для получения фармацевтических композиций, для чего их смешивают с фармацевтически приемлемыми наполнителями. Примеры таких наполнителей приведены ниже.

Указанные соединения можно использовать в виде порошка или в кристаллической форме, в виде раствора или суспензии. Их можно вводить разными способами, причем наибольший интерес представляют такие способы введения, как местный, пероральный и парентеральный (внутривенный или внутримышечный).

Композиции для инъекций, которые предпочтительны для введения данных лекарственных средств, можно получить в виде унифицированных доз в ампулах или в емкостях, содержащих несколько доз. Инъекционные композиции можно получить в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных наполнителях, при этом они могут содержать разные добавки, используемые для приготовления лекарственных средств. Альтернативно активный ингредиент можно использовать в виде порошка (лиофилизованного или нелиофилизованного), растворяемого во время введения в приемлемом наполнителе, таком как стерильная вода. В инъекционных композициях в качестве наполнителей обычно используют

стерильную воду, физиологический раствор или другую инъекционную жидкость, например арахисовое масло, для внутримышечных инъекций. Кроме того, указанные композиции могут содержать разные буферные вещества, консерванты и тому подобные.

Препараты для местного применения могут содержать такие наполнители, как гидрофобные или гидрофильные основы, образующие мази, кремы, лосьоны в водных, масляных или спиртовых жидкостях, используемые для получения лекарственных веществ в вязком носителе, или сухие наполнители, используемые для получения порошков.

Композиции для перорального введения могут иметь форму таблеток, капсул, суспензий и растворов. Такие композиции могут содержать обычные наполнители и могут обладать быстрым или отсроченным действием.

Вводимая доза в значительной степени зависит от состояния и массы тела нуждающегося субъекта, способа и частоты введения, чувствительности патогена к выбранному соединению, вирулентности инфекции и других факторов. Все эти вопросы должны быть решены лечащим врачом в соответствии с принципами лечения, известными в этой области. Другим фактором, влияющим на определение точной схемы приема лекарственного средства независимо от природы инфекции и индивидуальных характеристик нуждающегося субъекта, является молекулярная масса соединения.

Композиции, предназначенные для введения людям в виде унифицированной дозы, жидкой или твердой, могут содержать от около 0,01 до около 99% активного вещества, предпочтительно около 10-60%. Указанные композиции обычно содержат от около 15 мг до около 2,5 г активного ингредиента; однако, предпочтительно использовать дозированные формы, содержащие от около 250 до 1000 мг активного ингредиента. При парентеральном введении унифицированная доза обычно содержит чистое соединение в стерильном водном растворе или в виде растворимого порошка, из которого получают раствор с нейтральным значением pH и изотонический раствор.

Данное изобретение относится также к способу лечения бактериальных инфекций у млекопитающих нуждающихся субъектов, который заключается в том, что указанному млекопитающему вводят соединение формулы I в количестве, эффективном для лечения указанной инфекции.

Предпочтение отдается пероральным и парентеральным способам введения антибактериальных соединений формулы I, таким как внутривенное вливание, внутривенные шарики и внутримышечные инъекции.

Взрослым субъектам предпочтительно вводят около 5-50 мг антибактериального соединения формулы I на кг массы тела в виде

одного-четырёх приемов. Предпочтительная доза составляет от 250 до 1000 мг антибактериального средства, вводимого один-четыре раза в день. Для лечения легких инфекционных болезней, в частности, рекомендуется использовать около 250 мг препарата, вводимого два или три раза в день. Для лечения инфекционных болезней средней тяжести, вызываемых достаточно чувствительными грамм-положительными организмами, рекомендуется использование 500 мг лекарственного средства, вводимого три или четыре раза в день. Для лечения представляющих угрозу для жизни тяжелых инфекционных болезней при высоких пределах чувствительности к антибиотикам рекомендуется три-четыре раза в день вводить дозу лекарственного средства, равную примерно 1000-2000 мг.

Для детей доза лекарственного средства составляет около 5-25 мг/кг массы тела, которую распределяют на 2, 3 или 4 приема в день; обычно рекомендуется использовать дозу, равную 10 мг/кг.

Соединения формулы I представляют собой широкий класс веществ, известных как карбапенемы. Многие карбапенемы подвержены воздействию почечного фермента, известного как дегидропептидаза (DHP). Подобное воздействие или разрушение активного ингредиента может уменьшать эффективность антибактериального средства на основе карбапенема. Многие соединения по настоящему изобретению, с другой стороны, меньше подвержены такому воздействию, поэтому они не требуют использования ингибитора DHP. Однако такое применение является одним из вариантов и входит в объем настоящего изобретения. Ингибиторы DHP и их использование с карбапенемами рассматривается, например, в заявке на европейский патент № 79102616.4, поданной 24 июля 1979 г. (патент № 0007614), и в заявке на европейский патент № 82107174.3, поданной 9 августа 1982 г. (публикация № 0072014).

В тех случаях, когда желательно или необходимо ингибирование DHP, соединения по настоящему изобретению можно смешивать или использовать вместе с соответствующим ингибитором DHP, как это описано в вышеуказанных патентах и опубликованной заявке. В приведенных заявках на европейский патент рассматривается способ определения чувствительности данных карбапенемов к дегидропептидазе (DHP) и описываются приемлемые ингибиторы, комбинированные композиции и способы лечения. Предпочтительное весовое соотношение соединения формулы I и ингибитора DHP в комбинированных композициях равно примерно 1:1.

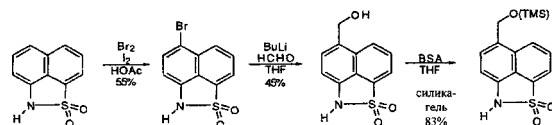
Предпочтительным ингибитором DHP является 7-(L-2-амино-2-карбоксиэтилтио)-2-(2,2-диметилциклопропанкарбоксамид)-2-гептеновая кислота или ее полезные соли.

Данное изобретение далее проиллюстрировано приводимыми ниже примерами, не ограничивающими объем изобретения.

Условные обозначения

^1H NMR - спектр ^1H ЯМР; (s) - синглет, (d) - дублет, (t) - триплет, (q) - квартет, (m) - мультиплет, (dd) - дублет дублетов, (dt) - дублет триплетов, (dq) - дублет квартетов, (br) - широкий, (br.s.) - широкий синглет; THF - тетрагидрофур (ТГФ); DMSO - диметилсульфоксид (ДМСО).

Подготовительный пример 1. Синтез 5-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосультама.



Стадия 1. 5-Бром-1,8-нафтосультам.

Суспензию 1,8-нафтосультама (5 г, 24,4 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) в течение 10 мин обрабатывают темным раствором иода (6,5 г, 25,6 ммоль) и брома (1,3 мл, 25,2 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл). Полученную суспензию перемешивают еще 95 мин и на 30 мин помещают на масляную баню с температурой 60°C. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют к 1% водному раствору NaHSO_3 (300 мл). Темный осадок фильтруют и сушат в течение ночи в потоке азота. Полученное твердое вещество (6 г) растворяют в этилацетате, добавляют силикагель (около 6 г) и упаривают смесь в вакууме. Адсорбированную силикагелем смесь загружают в колонку из силикагеля размером 4,5 × 30 см (силикагель 60), элюируют смесью 5% этилацетата и метилхлорида и собирают 25 мл фракции. Фракции 24-60 объединяют и упаривают с получением зеленого твердого вещества, которое перекристаллизовывают из толуола, что дает целевое соединение в виде светло-зеленого твердого вещества (3,8 г).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6,82 (d, ArH), 6,83 (br.s, NH), 7,80 (d, ArH), 7,93 (t, ArH), 8,05 (d, ArH) и 8,38 (d, ArH).

Стадия 2. 5-(Гидроксиметил)-1,8-нафтосультам.

Раствор 5-бром-1,8-нафтосультама (0,5 г, 1,76 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) охлаждают в трехгорлой колбе в атмосфере азота на бане со смесью сухого льда с ацетоном. В течение 2 мин добавляют N-бутиллитий (2,75 мл 1,6 М раствора в гексанах, 4,4 ммоль) и перемешивают суспензию еще 7 мин. Парформальдегид (0,317 г, 10,6 ммоль) помещают в баллон сушильной трубки, прикрепленной к колбе, и нагревают феном, продувая над твердым веществом слабый поток азота. Полученный формальдегид переносят в колбу и газ-носитель отводят в течение 13 мин по трубопроводу, присоединенному к вентиллю Файрстоуна. Еще через 5 мин смесь снимают с бани и

перемешивают в течение 10 мин. Добавляют водный раствор хлористо-водородной кислоты (3 мл 2 н раствора) и прозрачную суспензию перемешивают еще 10 мин. Смесь распределяют между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Этилацетатный слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Твердый остаток (0,5 г) растворяют в смеси 5% метанола и метиленхлорида, загружают в колонку из силикагеля размером $24 \times 4,5$ см (силикагель 60, который заполняют, насыщают и элюируют смесью 5% метанола и метиленхлорида) и собирают 8 мл фракции. Фракции 12-42 объединяют и упаривают с получением целевого соединения в виде белого твердого вещества (0,185 г).

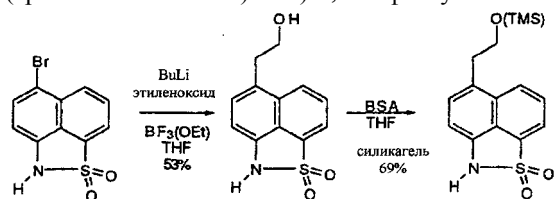
^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 4,85 (d, CH_2OH), 5,22 (t, CH_2OH), 6,82 (d, ArH), 7,52 (d, ArH), 7,83 (t, ArH), 8,13 (t, ArH) и 8,38 (d, ArH).

Стадия 3. 5-(Триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосультам.

Раствор 5-(гидроксиметил)-1,8-нафтосультама (0,185 г, 0,79 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) обрабатывают N,O-бис(триметилсилил)ацетамидом (BSA, 0,49 мл, 1,98 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и упаривают. Остаточное масло растворяют в метиленхлориде (1 мл) и фильтруют через силикагель 60 (2,5 г), производя элюирование дополнительным количеством метиленхлорида (50 мл). Растворитель выпаривают в вакууме и остаток лиофилизируют из бензола (3 мл) с получением целевого соединения в виде белого твердого вещества (0,20 г).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,19 (s, SiMe_3), 5,07 (s, CH_2), 6,83 (d, ArH), 6,87 (br.s, NH), 7,50 (d, ArH), 7,78 (t, ArH), 7,95 (d, ArH) и 8,26 (d, ArH).

Подготовительный пример 2. Синтез 5-(2-(триметилсилилокси)этил)-1,8-нафтосультама.



Стадия 1. 5-(2-(Гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам.

Раствор 5-бром-1,8-нафтосультама (0,6 г, 2,11 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) охлаждают в атмосфере азота на бане со смесью сухого льда с ацетоном. В течение 7 мин добавляют N-бутиллитий (3,3 мл 1,6 М раствора в гексанах, 5,28 ммоль) и перемешивают суспензию еще 8 мин. В течение 5 мин в смесь медленно барботируют избыток этиленоксида. Затем в течение 5 мин добавляют этерат трехфтористого бора (0,26 мл, 2,11 ммоль). Еще через 20 мин реакционную смесь гасят, добавляя уксусную кислоту (0,35 мл, 6 ммоль). Получен-

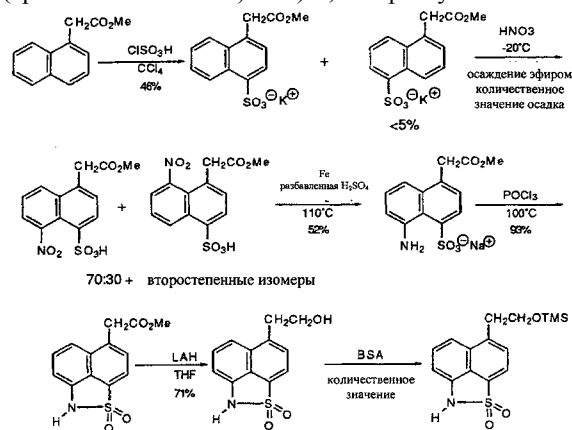
ную смесь распределяют между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Этилацетатный слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Остаточное масло (0,7 г) растворяют в смеси 5% метанола и метиленхлорида, загружают в колонку из силикагеля размером $24 \times 2,75$ см (силикагель 60, который заполняют, насыщают и элюируют смесью 5% метанола и метиленхлорида) и 4 собирают 8 мл фракции. Фракции 26-39 объединяют и упаривают с получением целевого соединения в виде масла (0,28 г).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 3,22 (t, CH_2Ar), 3,87 (t, CH_2OH), 6,79 (d, ArH), 7,35 (d, ArH), 7,74 (t, ArH), 7,91 (d, ArH) и 8,21 (d, ArH).

Стадия 2. 5-(2-(Триметилсилилокси)этил)-1,8-нафтосультам.

Раствор 5-(2-(гидрокси)этил)-1,8-нафтосультама (0,09 г, 0,36 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) обрабатывают N,O-бис(триметилсилил)ацетамидом (0,223 мл, 0,90 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин и упаривают. Остаточное масло растворяют в метиленхлориде (3 мл) и фильтруют через силикагель 60 (2,7 г), производя элюирование дополнительным количеством метиленхлорида (50 мл). Растворитель выпаривают в вакууме и остаток лиофилизируют из бензола (3 мл) с получением целевого соединения в виде белого твердого вещества (0,08 г).

Подготовительный пример 3. Синтез 4-(2-(триметилсилилокси)этил)-1,8-нафтосультама.



Стадия 1. 1-(Метоксикарбонилметил)-4-нафталинсульфонат калия.

Раствор метил-1-нафталинацетата (1 мл, 5,77 ммоль) в тетрахлорметане (1 мл) охлаждают на ледяной бане в атмосфере азота. В течение 8 мин по каплям добавляют хлорсульфоновую кислоту (0,38 мл, 5,7 ммоль). Еще через 30 мин вязкую смесь снимают с бани и перемешивают при комнатной температуре в течение 17 ч с получением белого твердого вещества. Твердое вещество распределяют между метиленхлоридом (5 мл) и водой (5 мл) и фильтруют через солка-флок. Слой метиленхлорида экстрагируют дополнительным количеством воды (2×5

мл) и объединенные водные экстракты подщелачивают карбонатом калия с получением осадка. Суспензию концентрируют примерно до 5 мл, охлаждают на ледяной бане и фильтруют. Собранное твердое вещество промывают холодной водой (2 мл) и сушат в потоке азота, что дает целевое соединение в виде белого твердого вещества (0,84 г).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ 3,73 (s, OMe), 4,27 (s, CH_2Ar), 7,53 (d, ArH), 7,71 (t, ArH), 7,76 (t, ArH), 8,06 (d, ArH), 8,10 (d, ArH) и 8,73 (d, ArH).

Стадия 2. 1-(Метоксикарбонилметил)-5-нитро-4-нафталинсульфоновая кислота.

1-(Метоксикарбонилметил)-4-нафталинсульфонат калия (10 г, 31,4 ммоль) в течение 30 мин добавляют порциями к 90% азотной кислоте, которую охлаждают на бане со смесью метанола со льдом примерно до -15°C . Через 2 ч, когда температура бани повышается до -10°C , к смеси добавляют диэтиловый эфир (200 мл). Осажденное твердое вещество фильтруют, промывают эфиром (100 мл) и изопропанолом (20 мл) и сушат в потоке азота, что дает целевое соединение в виде смеси 5- и 8-нитроизомеров (около 12 г) с примерным соотношением 70:30.

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 3,69 (s, OMe), 4,30 (s, CH_2Ar), 7,67 (t, ArH), 7,71 (d, ArH), 8,18 (d, ArH), 8,29 (d, ArH) и 8,33 (d, ArH).

Стадия 3. 1-(Метоксикарбонилметил)-5-амино-4-нафталинсульфонат натрия.

1-(Метоксикарбонилметил)-5-нитро-4-нафталинсульфоновую кислоту (2 г, 6,15 ммоль) растворяют в воде (20 мл), содержащей 0,5 мл концентрированной серной кислоты, и в течение 5 мин по каплям добавляют к нагреваемой с обратным холодильником суспензии железа (4 г, 71,6 ммоль) в воде (100 мл). Темную смесь нагревают с обратным холодильником в течение одного часа, охлаждают до комнатной температуры, подщелачивают карбонатом натрия и концентрируют примерно до 30 мл. Остаточную смесь помещают в колонку из амберхромовой смолы CG-161 ($2,5 \times 30$ см). Колонку промывают водой (200 мл), смесью 10% MeCN и H_2O (200 мл), смесью 25% MeCN и H_2O (400 мл) и собирают 25 мл фракции. Фракции 21-28 объединяют и упаривают с получением целевого соединения в виде темного твердого вещества (0,675 г).

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 3,64 (s, OMe), 4,18 (s, CH_2Ar), 7,04 (d, ArH), 7,38 (d, ArH), 7,41 (d, ArH), 7,45 (t, ArH) и 8,22 (d, ArH).

Стадия 4. 4-(Метоксикарбонилметил)-1,8-нафтосультам.

1-(Метоксикарбонилметил)-5-амино-4-нафталинсульфонат натрия (0,675 г, 2,13 ммоль) суспендируют в оксихлориде фосфора (10 г, 65,2 ммоль) и нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч, что дает жидкую суспензию. Смесь охлаждают до комнатной темпера-

туры и распределяют между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (50 мл), объединенные этилацетатные слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают с получением целевого соединения в виде твердого вещества (0,55 г).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 3,72 (s, OMe), 4,15 (s, CH_2Ar), 6,86 (br.s, NH), 6,97 (d, ArH), 7,60 (t, ArH), 7,67 (d, ArH), 7,71 (d, ArH) и 7,95 (d, ArH).

Стадия 5. 4-(2-(Гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам.

Раствор 4-(метоксикарбонилметил)-1,8-нафтосультама (0,2 г, 0,72 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) охлаждают на ледяной бане в атмосфере азота. В течение 1 мин добавляют алюмогидрид лития (1,44 мл 1,0 М раствора в ТГФ, 1,44 ммоль), что дает светло-желтую суспензию. Через 30 мин осторожно добавляют воду и распределяют смесь между этилацетатом (30 мл) и 1 н раствором хлористо-водородной кислоты (10 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (50 мл), объединенные этилацетатные слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Остаточное твердое вещество (0,16 г) очищают препаративной тонкослойной хроматографией (силикагелевые пластинки 2×1000 микрон, которые проявляют и элюируют смесь 5% MeOH и CH_2Cl_2), что дает целевое соединение в виде твердого вещества (0,127 г).

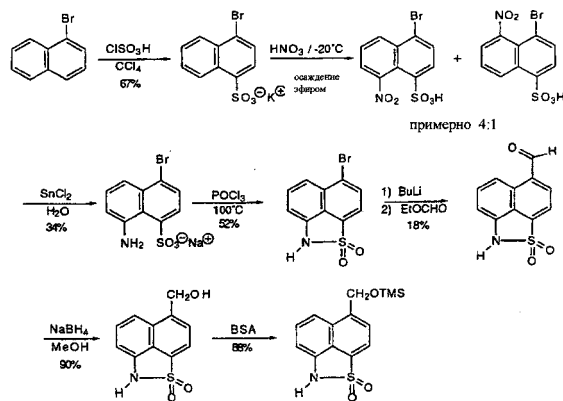
^1H NMR (0,14 mL CDCl_3 и 0,01 mL CD_3OD , 500 MHz) δ 3,33 (t, CH_2Ar), 3,91 (t, CH_2OH), 6,84 (d, ArH), 7,49 (dd, ArH), 7,59 (d, ArH), 7,59 (d, ArH) и 7,83 (d, ArH).

Стадия 6. 4-(2-Триметилсилилокси)этил)-1,8-нафтосультам.

К раствору 4-(2-гидрокси)этил)-1,8-нафтосультама (0,125 г, 0,50 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляют N,O-бистриметилсилилацетамид (0,31 мл, 1,25 ммоль). Через один час смесь упаривают, осадок растворяют в метиленхлориде (2 мл) и фильтруют через силикагель (2,5 г). Силикагель элюируют метиленхлоридом (50 мл), растворитель выпаривают и остаток лиофилизуют из бензола (3 мл), что дает целевое соединение в виде масла (0,16 г, количественное значение).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,035 (s, TMS), 3,37 (t, CH_2Ar), 3,94 (t, CH_2O (TMS)), 6,95 (d, ArH), 7,56 (dd, ArH), 7,64 (d, ArH), 7,71 (d, ArH) и 7,92 (d, ArH).

Подготовительный пример 4. Синтез 4-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосультама.



Стадия 1. 1-Бром-4-нафталинсульфонат калия.

Раствор 1-бромнафталина (19 мл, 137 ммоль) в тетрахлористом углероде (24 мл) охлаждают на ледяной бане в атмосфере азота. В течение 20 мин по каплям добавляют хлорсульфоновую кислоту (9,1 мл, 137 ммоль). Еще через 5 мин густую серую суспензию снимают с ледяной бани и перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч с получением серой пасты. Смесь распределяют между метиленхлоридом (100 мл) и водой (300 мл). Водный слой подщелачивают карбонатом калия и полученную суспензию фильтруют. Собранное твердое вещество промывают метиленхлоридом (50 мл) и водой (50 мл) и сушат в вакууме, что дает целевое соединение в виде белого твердого вещества (30 г, 67%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 7,61 (m, ArH), 7,65 (m, ArH), 7,82 (m, 2ArH), 8,14 (dd, ArH) и 8,90 (dd, ArH).

Стадия 2. 1-Бром-5-нитро-4-нафталинсульфоновая кислота.

К 90% азотной кислоте (2 мл), охлажденной на ледяной бане со смесью метанола со льдом примерно до -15°C , в течение 20 мин порциями добавляют 1-бром-4-нафталинсульфонат калия (1,38 г, 4,24 ммоль). Через 1,5 ч смесь помещают в холодильник на 20 ч. Добавляют диэтиловый эфир (20 мл), осажденное твердое вещество фильтруют, промывают эфиром (100 мл) и изопропанолом (20 мл) и сушат в потоке азота, что дает целевое соединение в виде смеси 5- и 8-нитроизомеров (1,25 г) с примерным соотношением 4:1.

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7,70 (dd, ArH), 8,09 (d, ArH), 8,20 (d, ArH), 8,21 (dd, ArH) и 8,63 (d, ArH).

Стадия 3. 1-Бром-5-амино-4-нафталинсульфонат натрия.

1-Бром-5-нитро-4-нафталинсульфонат (1 г, 3,01 ммоль) и дигидрат хлористого олова (1,83 г, 8,1 ммоль) суспендируют в смеси воды (10 мл) и этанола (10 мл). Полученную смесь нагревают в течение 3 ч на масляной бане с температурой 100°C . Смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Собранное твердое вещество суспендируют в воде (20 мл), подще-

лачивают смесь карбонатом натрия и помещают в колонку из амберхромовой смолы CG-161 (3 $\times$ 9 см). Колонку промывают водой (300 мл), элюируют смесью 25% MeCN и H_2O и собирают 12 мл фракции. Фракции 17-19 объединяют и упаривают с получением целевого соединения в виде твердого вещества (0,33 г).

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 7,07 (dd, ArH), 7,49 (t, ArH), 7,83 (d, ArH), 7,85 (dd, ArH) и 8,08 (d, ArH).

Стадия 4. 4-Бром-1,8-нафтосульфам.

1-Бром-5-амино-4-нафталинсульфонат натрия (1,2 г, 3,70 ммоль) суспендируют в оксихлориде фосфора (10 мл, 107 ммоль) и нагревают смесь с обратным холодильником в течение 1 ч с получением жидкой суспензии. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и помещают на лед (100 мл). Осадок собирают, промывают водой (20 мл) и сушат в вакууме (0,675 г). Из фильтрата получают вторую порцию продукта (0,186 г). Объединенное твердое вещество растворяют в смеси 5% метанола и метиленхлорида, помещают в колонку из силикагеля (29 $\times$ 3,5 см; колонку насыщают и элюируют смесью 5% метанола в метиленхлориде) и собирают 8 мл фракции. Фракции 27-39 объединяют и упаривают с получением целевого соединения в виде твердого вещества (0,55 г).

^1H NMR (0,14 mL CDCl_3 и 0,01 mL CD_3OD , 500 MHz) δ 6,89 (d, ArH), 7,58 (dd, ArH), 7,68 (d, ArH), 7,73 (d, ArH) и 7,95 (d, ArH).

Стадия 5. 4-Формил-1,8-нафтосульфам.

Раствор 4-бром-1,8-нафтосульфона (0,24 г, 0,845 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) охлаждают на бане со смесью сухого льда с ацетоном в атмосфере азота. Добавляют н-бутиллитий (1,32 мл 1,6 М раствора в гексанах, 2,11 ммоль) и перемешивают смесь в течение 5 мин. Затем добавляют этилформиат (1 мл, 12,4 ммоль) и еще через 5 мин 2 н водный раствор хлористо-водородной кислоты (3 мл). Колбу снимают с бани и желтый раствор распределяют между этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Этилацетатный слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Остаточное масло очищают на силикагельных пластинках для препаративной хроматографии (пластинки 3 $\times$ 1000 микрон проявляют и элюируют смесью 5% метанола и метиленхлорида), что дает целевое соединение в виде красного твердого вещества (0,035 г).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,09 (d, ArH), 7,78 (dd, ArH), 8,12 (d, ArH), 8,30 (d, ArH), 8,70 (d, ArH) и 10,5 (s, CHO).

Стадия 6. 4-(Гидроксиметил)-1,8-нафтосульфам.

Раствор 4-формил-1,8-нафтосульфона (0,035 г, 0,15 ммоль) в безводном метаноле (1 мл) охлаждают на ледяной бане в атмосфере азота. Добавляют борогидрид натрия (0,011 г,

0,3 ммоль) и перемешивают раствор в течение 30 мин. Смесь распределяют между метиленхлоридом (10 мл) и 0,2 н водным раствором хлористо-водородной кислоты (10 мл). Водный слой экстрагируют смесью 5% метанола и метиленхлорида (2 × 10 мл) и объединенные органические слои упаривают с получением целевого соединения в виде желтого твердого вещества (0,032 г).

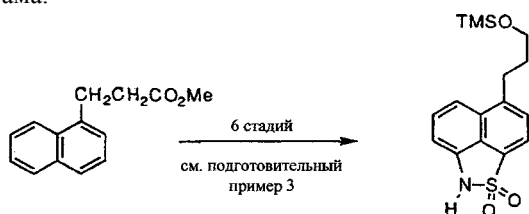
^1H NMR (0,14 mL CDCl_3 и 0,01 mL CD_3OD , 500 MHz) δ 5,13 (s, CH_2OH), 6,85 (d, ArH), 7,50 (dd, ArH), 7,57 (d, ArH), 7,82 (d, ArH) и 7,88 (d, ArH).

Стадия 7. 4-(Триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосультам.

Раствор 4-(гидроксиметил)-1,8-нафтосультама (0,032 г, 0,136 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) обрабатывают N,O-бис(триметилсилил)ацетамидом (0,084 мл, 0,34 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин и упаривают. Остаточное масло растворяют в метиленхлориде (1 мл), фильтруют через силикагель 60 (1 г), который элюируют дополнительным количеством метиленхлорида (50 мл). Растворитель выпаривают в вакууме и остаток лиофилизируют из бензола (3 мл), что дает целевое соединение в виде белого твердого вещества (0,037 г).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,23 (s, SiMe_3), 6,78 (brs, NH), 5,23 (s, CH_2), 6,97 (d, ArH), 7,58 (dd, ArH), 7,64 (d, ArH), 7,90 (d, ArH) и 7,97 (d, ArH).

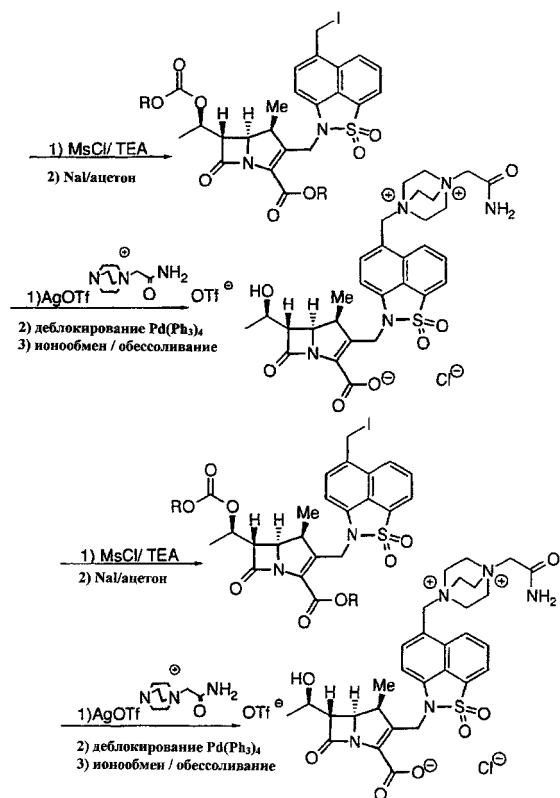
Подготовительный пример 5. Синтез 4-(3-триметилсилилоксипроп-1-ил)-1,8-нафтосультама.



Стадии 1-6. Синтез 4-(3-триметилсилилоксипроп-1-ил)-1,8-нафтосультама.

4-(3-Триметилсилилоксипроп-1-ил)-1,8-нафтосультам получают в соответствии с процедурой, описанной в подготовительном примере 3, используя в качестве исходного вещества метил-1-нафталинпропионат вместо метил-1-нафталинацетата.

Пример 1. Синтез хлорида (1S,5R,6S)-2-(5-(((карбаомилметил)-1,4-дiazониабикclo-[2.2.2]окт-1-ил)метил)(1,8-нафтосультам)-метил-6-[1(R)-гидроксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.



Стадия 1. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(5-(триметилсилилоксиметил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

К охлажденному на ледяной бане раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[1(R)-аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,09 г, 0,246 ммоль), 5-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосультама (0,076 г, 0,246 ммоль) и трифенилфосфина (0,097 г, 0,369 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) добавляют диэтилазодикарбоксилат (DEAD) (0,058 мл, 0,369 ммоль). Через 25 мин смесь распределяют между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (10 мл), объединенные этилацетатные слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушат сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Остаточное масло очищают препаративной тонкослойной хроматографией (силикагелевые пластинки 3 × 1000 микрон, которые проявляют и элюируют смесью 5% EtOAc и CH_2Cl_2), что дает целевое соединение в виде масла (0,134 г).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,18 (s, TMS), 1,31 (d, 1- CH_3), 1,46 (d, $\text{CH}_3\text{CHO}(\text{ALLOC})$), 3,38 (dq, H-1), 3,45 (dd, H-6), 4,17 (dd, H-5), 4,60 и 4,89 (2m's, 2 CH_2 винил), 5,07 (s, CH_2O), 5,13 (dq, H-8), 5,26, 5,34, 5,36 и 5,53 (4m's, 4 винил H's), 4,68 и 5,39 (2d's, CH_2N), 5,91 и 6,05 (2m's, 2 CH_2 винил), 6,67 (d, ArH), 7,49 (d, ArH), 7,83 (dd, ArH), 8,02 (d, ArH) и 8,33 (d, ArH).

Стадия 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(5-(гидроксиметил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-

(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

К раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(5-(триметилсилилоксиметил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,068 г, 0,104 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (1 мл) и воды (0,5 мл) добавляют 1 н водный раствор трифторметансульфоновой кислоты (0,02 мл, 0,02 ммоль). Через 5 мин смесь распределяют между метиленхлоридом (5 мл) и 5% водным раствором бикарбоната (5 мл). Водный слой экстрагируют метиленхлоридом (5 мл), объединенные слои метиленхлорида сушат сульфатом магния, фильтруют и упаривают, что дает целевое соединение в виде масла (0,06 г, количественное значение).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,31 (d, 1- CH_3), 1,45 (d, $\text{CH}_3\text{CHO}(\text{ALLOC})$), 3,38 (dq, H-1), 3,45 (dd, H-6), 4,16 (dd, H-5), 4,59 и 4,89 (2m's, 2 CH_2 винил), 5,08 (m, CH_2O), 5,13 (dq, H-8), 5,26, 5,34, 5,36 и 5,53 (4m's, 4 винил H's), 4,68 и 5,41 (2d's, CH_2N), 5,91 и 6,05 (2m's, 2 CH_2 винил), 6,67 (d, ArH), 7,50 (d, ArH), 7,85 (dd, ArH), 8,03 (d, ArH) и 8,41 (d, ArH).

Стадия 3. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(5-(иодметил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

К раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(5-(гидросиметил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,12 г, 0,206 ммоль) в дихлорметане (4 мл), охлажденному на ледяной бане в атмосфере азота, добавляют триэтиламин (0,05 мл, 0,361 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,024 мл, 0,31 ммоль). Через 20 мин добавляют дополнительное количество триэтиламина (0,025 мл, 0,18 ммоль) и метансульфонилхлорида (0,012 мл, 0,16 ммоль). Еще через 50 мин снова добавляют триэтиламин (0,05 мл, 0,36 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,024 мл, 0,31 ммоль). В общей сложности через 90 мин смесь распределяют между метиленхлоридом (30 мл) и 0,1 н водным раствором хлористоводородной кислоты (20 мл). Слой метиленхлорида промывают водой (80 мл), сушат над сульфатом магния и упаривают. Спектроскопия ^1H ЯМР остаточного масла указывает на наличие в основном хлорметильного производного со следовым количеством предполагаемого мезилата. (Результаты тонкослойной хроматографии мезилата и исходного спирта при элюировании смесью 5% этилацетата и метиленхлорида являются почти одинаковыми, примерно R_f 0,2, и у хлорметильного производного примерно 0,5. Поэтому не нужно добавлять избыток реагентов). Масло растворяют в ацетоне (3 мл), добавляют иодид натрия (0,093 г, 0,618 ммоль) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяют между метиленхлоридом (20 мл) и водой (20

мл), слой метиленхлорида промывают 5% водным раствором NaHSO_3 , сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Остаточное масло лиофилизуют из бензола (3 мл) с получением целевого соединения в виде пены (0,132 г).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,30 (d, 1- CH_3), 1,42 (d, $\text{CH}_3\text{CHO}(\text{ALLOC})$), 3,40 (dq, H-1), 3,43 (dd, H-6), 4,18 (dd, H-5), 4,59 и 4,89 (2m's, 2 CH_2 винил), 4,88 (m, CH_2O), 5,15 (dq, H-8), 5,26, 5,34, 5,36 и 5,53 (4m's, 4 винил H's), 4,65 и 5,55 (2d's, CH_2N), 5,91 и 6,05 (2m's, 2 CH_2 винил), 6,60 (d, ArH), 7,60 (d, ArH), 7,95 (dd, ArH), 8,03 (d, ArH) и 8,37 (d, ArH).

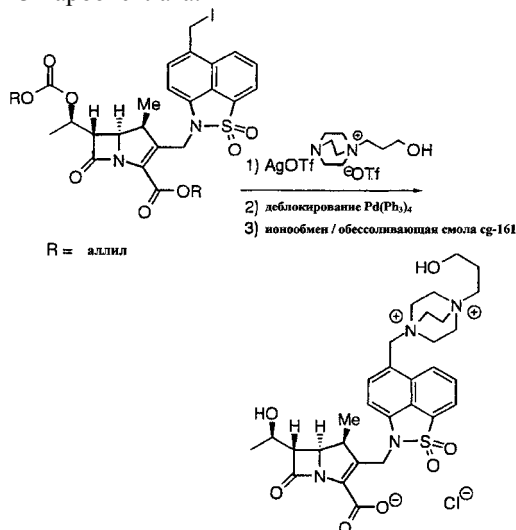
Стадия 4. Хлорид (1S,5R,6S)-2-(5-(((карбамоилметил)-1,4-дiazониabiцикло[2.2.2]окт-1-ил)метил)(1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-гидроксиэтил-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.

К раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(5-(иодметил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,025 г, 0,036 ммоль) в ацетонитриле (0,3 мл) добавляют 1-карбамоилметил-4-аза-1-азониabiцикло[2.2.2]-октантрифторметансульфоната (0,012 г, 0,036 ммоль) и трифторметансульфонат серебра (0,036 мл 1,0 М раствора в ацетонитриле, 0,036 ммоль). Суспензию перемешивают в течение 40 мин при комнатной температуре, фильтруют и упаривают. Остаточное масло растворяют в диметилформамиде (0,5 мл). Раствор охлаждают на ледяной бане и добавляют 0,5 М раствор этилгексаноата натрия в этилацетате (0,08 мл, 0,04 ммоль) и этилгексановую кислоту (0,006 мл, 0,04 ммоль). Раствор покрывают слоем азота с помощью вентиля Файрстоуна и добавляют трифенилфосфин (0,003 г, 0,012 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,014 г, 0,012 ммоль). Через один час добавляют диэтиловый эфир (5 мл) и сливают с осадка супернатант. Твердое вещество промывают дополнительным количеством диэтилового эфира (5 мл) и сушат в вакууме. Твердое вещество растворяют в смеси ацетонитрила и воды (1:1) (3 мл) и помещают на слабую катионообменную смолу Bio-Rad (3 мл, ионообменная смола для макропрепаративной хроматографии, натриевый цикл). Колонку промывают смесью ацетонитрила и воды (1:1) (2 мл) и водой (12 мл). Затем колонку элюируют 5% водным раствором хлорида натрия и собирают 3 мл фракции. Фракции 1-5 охлаждают на ледяной бане и помещают на амберхромовую смолу CG-161 (3 мл). Колонку промывают холодной деионизированной водой (20 мл), элюируют смесью 20% изопропанола с водой и собирают 4 мл фракции. Фракции 1-4 объединяют, концентрируют примерно до 1 мл и лиофилизуют с получением целевого соединения (0,005 г).

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 1,16 (d, 1- CH_3), 1,21 (d, CH_3CHOH), 3,10 (dq, H-1), 3,42 (dd, H-

6), 4,03 (dd, H-5), 4,18 (dq, H-8), 4,05 и 4,20 (2m, NCH₂CH₂N), 4,36 (s, CH₂CONH₂), 4,63 и 5,25 (2d's, CH₂N), 5,20 (s, ArCH₂), 6,89(d, ArH), 7,78 (d, ArH), 7,99 (dd, ArH), 8,13 (d, ArH) и 8,40 (d, ArH).

Пример 2. Синтез хлорида (1S,5R,6S)-2-(5-(((3-гидроксипроп-1-ил)-1,4-дiazониабикло[2.2.2]окт-1-ил)метил)(1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-гидроксизтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.

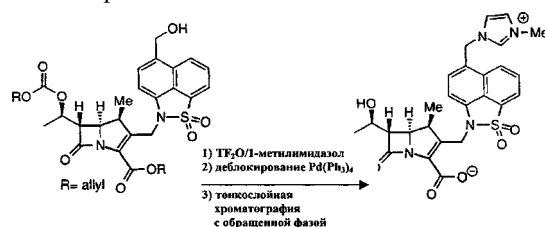


К раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(5-(иодметил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллил-оксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,035 г, 0,051 ммоль) в ацетонитриле (0,3 мл) добавляют 1-(3-гидроксипропил)-4-аза-1-азониабикло[2.2.2]октантрифторметансульфоната (0,018 г, 0,056 ммоль) и трифторметансульфонат серебра (0,05 мл 1,0 М раствора в ацетонитриле, 0,05 ммоль). Суспензию перемешивают в течение 45 мин при комнатной температуре, фильтруют и упаривают. Остаточное масло растворяют в диметилформамиде (0,5 мл). Полученный раствор охлаждают на ледяной бане и добавляют 0,5 М раствор этилгексаноата натрия в этилацетате (0,08 мл, 0,04 ммоль) и этилгексановую кислоту (0,006 мл, 0,04 ммоль). Раствор покрывают слоем азота с помощью вентиля Файрстоуна и добавляют трифенилфосфин (0,003 г, 0,012 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,014 г, 0,012 ммоль). Через час добавляют диэтиловый эфир (4 мл) и сливают с осадка супернатант. Твердое вещество промывают дополнительным количеством диэтилового эфира (4 мл) и сушат в вакууме. Твердое вещество растворяют в смеси ацетонитрила и воды (1:1) (3 мл) и помещают на слабую катионообменную смолу Bio-Rad (3 мл, ионообменная смола для макропрепаративной хроматографии, натриевый цикл). Колонку промывают смесью ацетонитрила и воды (1:1) (2 мл) и водой (18 мл). Затем колонку элюируют 5% водным раствором хлорида натрия и собирают 3 мл фракции. Фракции 1-4 охлаждают на ледяной бане и помещают на амберхромовую

смолу CG-161 (3 мл). Колонку промывают холодной деионизированной водой (20 мл), элюируют смесью 20% изопропанола с водой и собирают 5 мл фракции. Фракции 1-4 объединяют, концентрируют примерно до 1 мл и лиофилизируют с получением целевого соединения (0,006 г).

¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 1,16 (d, 1-CH₃), 1,21 (d, CH₃CHOH), 2,00 (m, ArCH₂CH₂CH₂OH), 3,11 (dq, H-1), 3,42 (dd, H-6), 3,62 и 3,65 (m, ArCH₂CH₂CH₂OH), 3,93 и 4,05 (2m, NCH₂CH₂N), 4,05 (dd, H-5), 4,17 (dq, H-8), 4,36 (s, CH₂CONH₂), 4,63 и 5,26 (2d's, CH₂N), 5,20 (s, ArCH₂), 6,89(d, ArH), 7,78 (d, ArH), 7,99 (dd, ArH), 8,15 (d, ArH) и 8,40 (d, ArH).

Пример 3. Синтез (1S,5R,6S)-2-(5-((1-метилимидазол-3-ий)метил)(1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)гидроксизтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.

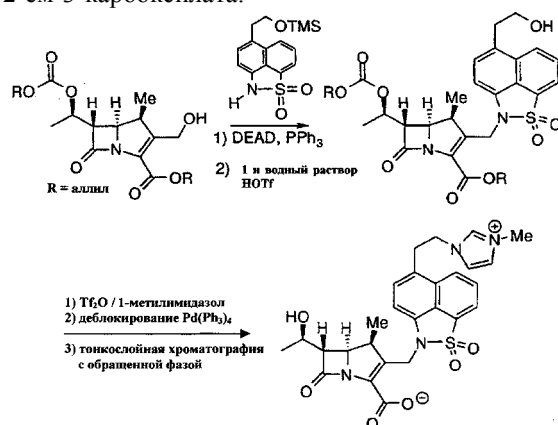


К раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(5-(гидросиметил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллил-оксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,065 г, 0,11 ммоль) в дихлорметане (2 мл), охлажденному на бане со смесью сухого льда с ацетоном в атмосфере азота добавляют 1-метилпидазол (0,035 мл, 0,44 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (0,038 мл, 0,22 ммоль). Через 5 мин колбу снимают с бани и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем смесь распределяют между метиленхлоридом (10 мл) и водой (10 мл). Слой метиленхлорида промывают водой (10 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Остаточное масло (0,08 г) растворяют в метиленхлориде (2 мл) и добавляют 0,5 М раствор этилгексаноата натрия в этилацетате (0,22 мл, 0,11 ммоль) и этилгексановую кислоту (0,017 мл, 0,11 ммоль). Раствор покрывают слоем азота с помощью вентиля Файрстоуна и добавляют трифенилфосфин (0,008 г, 0,03 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,035 г, 0,03 ммоль). Через 40 мин метиленхлорид выпаривают в потоке азота и добавляют диметилформамид (1,5 мл). Еще через 15 мин добавляют диэтиловый эфир (6 мл) и сливают с осадка супернатант. Твердое вещество промывают дополнительным количеством диэтилового эфира (6 мл) и сушат в вакууме. Полученное твердое вещество очищают на пластинке толщиной 1000 микрон для тонкослойной хроматографии с обращенной фазой, которую проявляют смесью 30% ацетонитрила и воды и элюируют смесью 80% ацетонитрила и воды (25 мл). Элюент разбавляют водой (15 мл),

промывают гексанами (25 мл), концентрируют примерно до 1 мл и лиофилизируют с получением целевого соединения (0,024 г).

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 1,13 (d, 1- CH_3), 1,21 (d, CH_3CHOH), 3,06 (dq, H-1), 3,40 (dd, H-6), 3,78 (s, ImMe), 4,02 (dd, H-5), 4,17 (dq, H-8), 4,57 и 5,22 (2d's, CH_2N), 5,70 (s, ArCH_2), 6,78 (d, ArH), 7,37 и 7,41 (2m, ImH), 7,59 (d, ArH), 7,83 (t, ArH), 8,05 (d, ArH), 8,14 (d, ArH) и 8,63 (s, ImH).

Пример 4. Синтез (1S,5R,6S)-2-(5-(((2-(1-метилимидазол-3-ий)-этил)-(1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-гидроксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.



Стадия 1. Синтез аллил-(1S,5R,6S)-2-(5-(((2-гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-аллилоксикарбонил]-оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.

К охлажденному на ледяной бане раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,086 г, 0,235 ммоль), 4-((2-триметилсилилокси)этил)-1,8-нафтосультама (0,08 г, 0,247 ммоль) и трифенилфосфина (0,093 г, 0,353 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляют диэтилазодикарбоксилат (0,056 мл, 0,353 ммоль). Через 30 мин смесь распределяют между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (10 мл), объединенные этилацетатные слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Остаточное масло очищают препаративной тонкослойной хроматографией (силикагелевые пластинки 2×1000 микрон, которые проявляют и элюируют смесью 5% EtOAc и CH_2Cl_2) с получением масла (0,074 г, 47%). Это масло растворяют в смеси тетрагидрофурана (2 мл) и воды (0,5 мл), после чего добавляют 1 н водный раствор трифторметансульфоновой кислоты (0,02 мл, 0,02 ммоль). Через 5 мин смесь распределяют между метиленхлоридом (20 мл) и 1% водным раствором бикарбоната (20 мл). Водный слой экстрагируют метиленхлоридом (5 мл), объединенные слои метиленхлорида сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Остаток лио-

филизируют из бензола (3 мл), что дает целевое соединение в виде твердого вещества (0,062 г).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,32 (d, 1- CH_3), 1,46 (d, $\text{CH}_3\text{CHO}(\text{ALLOC})$), 3,29 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3,40 (dq, H-1), 3,45 (dd, H-6), 3,97 (dt, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4,17 (dd, H-5), 4,59 и 4,88 (2m's, 2CH_2 винил), 5,14 (dq, H-8), 5,26, 5,33, 5,35 и 5,53 (4m's, 4 винил H's), 4,67 и 5,40 (2d's, CH_2N), 5,91 и 6,05 (2m's, 2CH_2 винил), 6,69 (d, ArH), 7,40 (d, ArH), 7,83 (dd, ArH), 8,02 (d, ArH) и 8,28 (d, ArH).

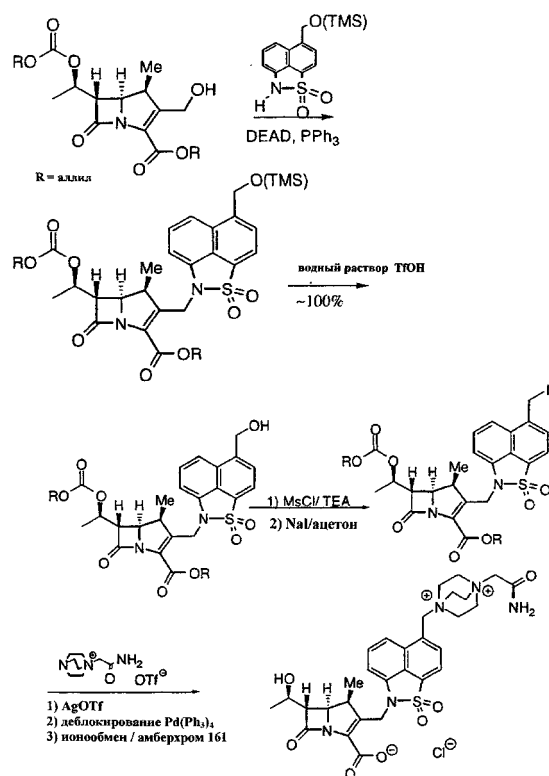
Стадия 2. (1S,5R,6S)-2-(5-(((2-(1-Метилимидазол-3-ий)-этил)-(1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-гидроксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

К раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(5-((2-гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,03 г, 0,05 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл), охлажденному на бане со смесью сухого льда с ацетоном в атмосфере азота, добавляют 1-метилимидазол (0,032 мл, 0,40 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (0,017 мл, 0,10 ммоль). Через 5 мин колбу снимают с бани и перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь распределяют между метиленхлоридом (20 мл) и водой (20 мл). Слой метиленхлорида промывают водой (100 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Остаточное масло (0,053 г) растворяют в диметилформамиде (0,7 мл) и охлаждают на ледяной бане. Добавляют раствор 0,5 М раствора этилгексаноата натрия в этилацетате (0,11 мл, 0,055 ммоль) и этилгексановой кислоты (0,018 мл, 0,11 ммоль). Раствор покрывают слоем азота с помощью вентиля Файрстоуна и добавляют трифенилфосфин (0,004 г, 0,0165 ммоль) и тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0,019 г, 0,0165 ммоль). Через 70 мин добавляют диэтиловый эфир (5 мл) и сливают с осадка супернатант. Твердое вещество промывают дополнительным количеством диэтилового эфира (5 мл) и сушат в вакууме. Твердое вещество очищают на пластинке толщиной 1000 микрон для хроматографии с обращенной фазой, которую проявляют на ледяной бане смесью 30% ацетонитрила и воды и элюируют смесью 80% ацетонитрила и воды (15 мл). Элюент разбавляют деионизированной водой (10 мл), промывают гексанами (40 мл), упаривают примерно до 2 мл и лиофилизируют с получением целевого соединения (0,020 г).

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 1,11 (d, 1- CH_3), 1,20 (d, CH_3CHOH), 3,06 (dq, H-1), 3,29 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 3,38 (dd, H-6), 3,60 (s, ImMe), 4,04 (dd, H-5), 4,17 (dq, H-8), 4,38 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 4,50 и 5,14 (2d's, CH_2N), 6,56 (d, ArH), 6,96 (d, ArH), 7,15 и 7,20 (2m, ImH), 7,69 (dd, ArH), 7,91 (d, ArH), 7,95 (d, ArH) и 8,15 (s, ImH).

Пример 5. Синтез хлорида (1S,5R,6S)-2-(4-(((карбамоилметил)-1,4-дiazониabiцикло[2.2.2]

окт-1-ил)метил)(1,8-нафтосультам)-метил)-6-[1(R)-гидроксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.



Стадия 1. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(триметилсилилоксиметил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксизтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

К охлажденному на ледяной бане раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,037 г, 0,12 ммоль), 4-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосультама (0,049 г, 0,12 ммоль) и трифенилфосфина (0,047 г, 0,18 ммоль) в тетрагидрофуране (0,7 мл) добавляют диэтилазодикарбоксилат (0,028 мл, 0,18 ммоль). Через 30 мин смесь распределяют между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (10 мл), объединенные этилацетатные слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Остаточное масло очищают препаративной тонкослойной хроматографией на силикагельной пластинке толщиной 1000 микрон, которую проявляют и элюируют смесью 5% EtOAc и CH_2Cl_2 , что дает целевое соединение в виде масла (0,045 г).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,23 (s, TMS), 1,31 (d, 1-CH₃), 1,45 (d, CH₃CHO (ALLO)), 3,40 (dq, H-1), 3,45 ((dd, H-6), 4,16 (dd, H-5), 4,59 и 4,88 (2m's, 2CH₂винил), 5,13 (dq, H-8), 5,22 (s, CH₂O), 5,26, 5,34, 5,35 и 5,53 (4m's, 4 винил H's), 4,68 и 5,40 (2d's, CH₂N), 5,91 и 6,05 (2m's, 2CH₂винил), 6,72 (m, ArH), 7,53 (m, 2ArH), 7,90 (m, ArH) и 7,98 (d, ArH).

Стадия 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(гидрокси-симетил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

К раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(триметилсилилоксиметил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,045 г, 0,069 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (1 мл) и воды (0,5 мл) добавляют 1 н водный раствор трифторметансульфоновой кислоты (0,01 мл, 0,01 ммоль). Через 5 мин смесь распределяют между метиленхлоридом (20 мл) и 5% водным раствором бикарбоната (5 мл). Водный слой экстрагируют метиленхлоридом (5 мл), объединенные слои метиленхлорида сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают с получением целевого соединения в виде масла (0,04 г, количественное значение).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,30 (d, 1-CH₃), 1,44 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3,39 (dq, H-1), 3,44 (dd, H-6), 4,15 (dd, H-5), 4,58 и 4,88 (2m's, 2CH₂винил), 5,13 (dq, H-8), 5,22 (d, CH₂O), 5,25, 5,33, 5,34 и 5,52 (4m's, 4 винил H's), 4,67 и 5,40 (2d's, CH₂N), 5,90 и 6,04 (2m's, 2CH₂винил), 6,73 (d, ArH), 7,53 (dd, ArH), 7,59 (dd, ArH), 7,88 (d, ArH) и 7,97 (d, ArH).

Стадия 3. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(иодметил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1-(R-(аллилоксикарбонил)оксиэтил)]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

К раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(гидроксиметил-1,8-нафтосультам)-метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,043 г, 0,074 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл), охлажденному на ледяной бане в атмосфере азота, добавляют триэтиламин (0,018 мл, 0,13 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,009 мл, 0,111 ммоль). В общей сложности через 30 мин смесь распределяют между метиленхлоридом (20 мл) и 0,1 н водным раствором хлористо-водородной кислоты (20 мл). Слой метиленхлорида сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Результаты спектроскопии ^1H ЯМР показывают, что произошло полное превращение в мезилат. Масло растворяют в ацетоне (2 мл), добавляют иодид натрия (0,067 г, 0,444 ммоль) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 75 мин. Реакционную смесь распределяют между метиленхлоридом (20 мл) и водой (20 мл). Слой метиленхлорида промывают 5% водным раствором NaHSO_3 (20 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Остаточное масло лиофилизируют из бензола (3 мл) с получением целевого соединения в виде пены (0,039 г).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,31 (d, 1-CH₃), 1,46 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3,40 (dq, H-1), 3,46 (dd, H-6), 4,17 (dd, H-5), 4,59 и 4,89 (2m's, 2CH₂винил), 4,90 (m, CH₂I), 5,14 (dq, H-8), 5,26, 5,34, 5,36 и 5,53 (4m's, 4 винил H's), 4,67 и 5,42

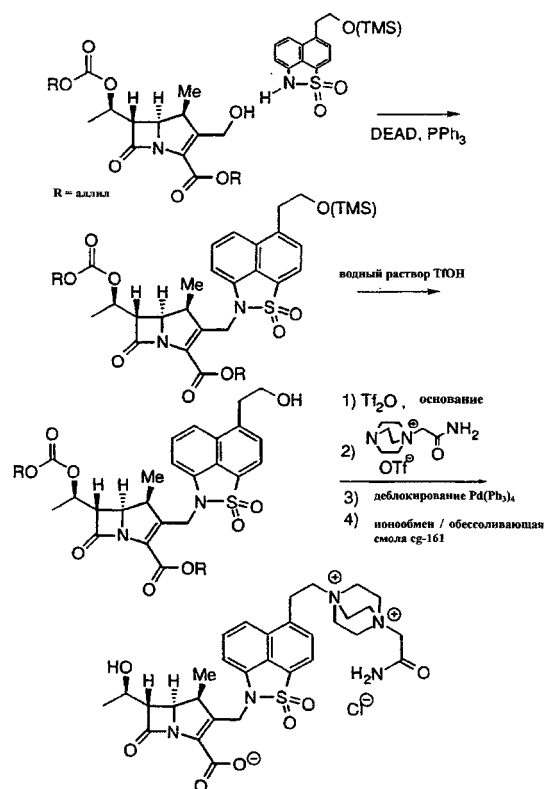
(2d's, CH₂N), 5,91 и 6,05 (2m's, 2CH₂винил), 6,74 (m, ArH), 7,65 (m, 2ArH), 7,81 (d, ArH) и 7,87 (d, ArH).

Стадия 4. Хлорид (1S,5R,6S)-2-(4-(((карбамоилметил)-1,4-дiazониабикло[2.2.2]окт-1-ил)метил)(1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-гидроксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.

К раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-йодметил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,039 г, 0,056 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляют 1-карбамоилметил-4-аза-1-азониабикло[2.2.2]октантрифторметансульфонат (0,022 г, 0,0676 ммоль) и трифторметансульфонат серебра (0,056 мл 1,0 М раствора в ацетонитриле, 0,056 ммоль). Суспензию перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, фильтруют и выпаривают растворитель в вакууме. Остаточное масло растворяют в диметилформамиде (0,9 мл), охлаждают раствор на ледяной бане в виде 0,5 М раствора этилгексаноата натрия в этилацетате (0,12 мл, 0,062 ммоль) и добавляют этилгексановую кислоту (0,01 мл, 0,062 ммоль). Раствор покрывают слоем азота с помощью вентиля Файрстоуна и добавляют трифенилфосфин (0,0044 г, 0,017 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,02 г, 0,017 ммоль). Через один час добавляют диэтиловый эфир (25 мл) и сливают с осадка супернатант. Твердое вещество промывают дополнительным количеством диэтилового эфира (25 мл) и сушат в вакууме. Объединенные эфирные слои экстрагируют водой (10 мл) и водный слой вводят в слабую катионообменную смолу Bio-Rad (2,5 мл, слабая катионообменная смола для макропрепаративной хроматографии, натриевый цикл). Твердое вещество растворяют в смеси ацетонитрила и воды (1:1) (2 мл) и также вводят в ионообменную смолу. Колонку промывают смесью ацетонитрила и воды (1:1) (10 мл) и водой (50 мл), элюируют 5% водным раствором хлорида натрия и собирают 8 мл фракции. Фракции 1-6 охлаждают на ледяной бане и помещают на амберхромовую смолу CG-161 (3 мл). Колонку промывают холодной деионизированной водой (50 мл), элюируют смесью 20% изопропанола с водой и собирают 3 мл фракции. Фракции 1+2 объединяют, концентрируют примерно до 1 мл и лиофилизируют с получением целевого соединения (0,01 г).

¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 1,07 (d, 1-CH₃), 1,22 (d, CH₃CHOH), 2,98 (dq, H-1), 3,37 (dd, H-6), 3,95 (dd, H-5), 4,15 (dq, H-8), 4,15 и 4,22 (2m, NCH₂CH₂N), 4,36 (s, CH₂CONH₂), 4,57 и 5,17 (2d's, CH₂N), 5,34 (s, ArCH₂), 6,89 (d, ArH), 7,72 (m, 2ArH), 8,10 (dd, ArH) и 8,16 (d, ArH).

Пример 6. Синтез хлорида (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(((карбамоилметил)-1,4-дiazониабикло[2.2.2]окт-1-ил))-этил)(1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-гидроксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.



Стадия 1. Синтез аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(триметилсилилокси-этил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.

К охлажденному на ледяной бане раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиэтил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,086 г, 0,235 ммоль), 4-(2-(триметилсилилокси)этил)-1,8-нафтосультама (0,08 г, 0,247 ммоль) и трифенилфосфина (0,093 г, 0,353 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляют диэтилазодикарбоксилат (0,056 мл, 0,353 ммоль). Через 30 мин смесь распределяют между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (10 мл), объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Остаточное масло очищают препаративной тонкослойной хроматографией (силикагелевые пластинки 2 × 1000 микрон, которые проявляют и элюируют смесью 5% EtOAc и CH₂Cl₂), что дает целевое соединение в виде масла (0,105 г).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,04 (s, TMS), 1,31 (d, 1-CH₃), 1,45 (d, CH₃CHO (ALLOC)), 3,36 (t, ArCH₂CH₂O(TMS)), 3,40 (dq, H-1), 3,45 (dd, H-6), 3,93 (t, ArCH₂CH₂O(TMS)), 4,16 (dd, H-5), 4,60 и 4,89 (2m's, 2CH₂винил), 5,14 (dq, H-S), 5,26, 5,34, 5,36 и 5,53 (4m's, 4 винил H's), 4,69 и 5,40 (2d's, CH₂N), 5,91 и 6,05 (2m's, 2CH₂винил), 6,72 (d, ArH), 7,52 (t, ArH), 7,63 (d, ArH), 7,64 (d, ArH) и 7,93 (d, ArH).

Стадия 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(2-(гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам)метил)-6-

[1(R)-(аллилоксикарбонил)-оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

К раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(2-(триметилсилилокси)-этил)-1,8-нафтосультам)метил-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,105 г, 0,157 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (2 мл) и воды (0,5 мл) добавляют 1 н водный раствор трифторметансульфоновой кислоты (0,02 мл, 0,02 ммоль). Через 5 мин смесь распределяют между метиленхлоридом (20 мл) и 5% водным раствором бикарбоната (20 мл). Водный слой экстрагируют метиленхлоридом (5 мл), объединенные слои метиленхлорида сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают с получением целевого соединения в виде масла (0,096 г, количественное значение).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,31 (d, 1- CH_3), 1,45 (d, $\text{CH}_3\text{CHO}(\text{ALLOC})$), 3,41 (t, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3,41 (dq, H-1), 3,45 (dd, H-6), 4,04 (dt, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{TMS})$), 4,16 (dd, H-5), 4,59 и 4,89 (2m's, 2 CH_2 винил), 5,14 (dq, H-8), 5,26, 5,33, 5,35 и 5,53 (4m's, 4 винил H's), 4,69 и 5,41 (2d's, CH_2N), 5,91 и 6,05 (2m's, 2 CH_2 винил), 6,73 (d, ArH), 7,54 (dd, ArH), 7,63 (d, ArH), 7,68 (d, ArH) и 7,95 (d, ArH).

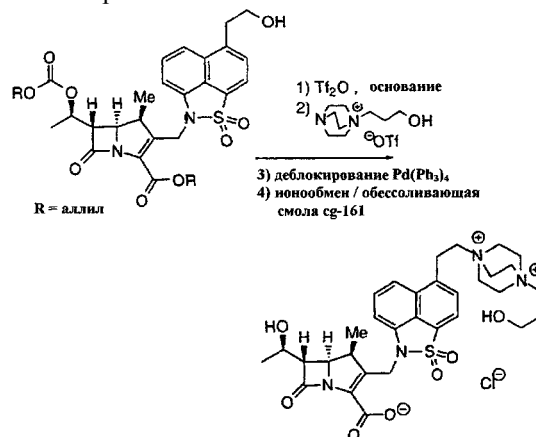
Стадия 3. Хлорид (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(((карбаомилметил)-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]окт-1-ил))этил)(1,8-нафтосультам)метил-6-[1(R)-(гидроксиэтил)-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.

К раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(2-(гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам)метил-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,25 г, 0,419 ммоль) в дихлорметане (8 мл), охлажденному на бане со смесью метанола со льдом (-15°C) в атмосфере азота, добавляют 2,6-лутидин (0,147 мл, 1,26 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (Tf_2O) (0,106 мл, 0,629 ммоль). Через 30 мин смесь распределяют между метиленхлоридом (80 мл) и 0,05 н водным раствором хлористо-водородной кислоты (80 мл). Слой метиленхлорида промывают водой (80 мл), сушат над сульфатом магния и фильтруют в колбу, содержащую раствор 1-карбаомилметил-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октантрифторметансульфоната (0,147 г, 0,461 ммоль) в ацетонитриле (4 мл). Смесь концентрируют в вакууме с получением вязкого масла (примерно 1 мл). Через 30 мин добавляют дополнительное количество 1-карбаомилметил-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октантрифторметансульфоната (0,015 г, 0,047 ммоль) и разбавляют смесь диметилформамидом (5 мл). Раствор охлаждают на ледяной бане и добавляют 0,5 М раствор этилгексаноата натрия в этилацетате (0,84 мл, 0,419 ммоль) и этилгексановую кислоту (0,067 мл, 0,419 ммоль). Раствор покрывают слоем азота с помощью вентиля Файрстоуна и добавляют трифенилфосфин (0,033 г, 0,126 ммоль) и тетра-кис(трифенилфосфин) палладий (0,146 г, 0,126

ммоль). Через один час добавляют диэтиловый эфир (50 мл) и сливают с осадка супернатант. Твердое вещество промывают дополнительным количеством диэтилового эфира (50 мл) и сушат в вакууме, затем его растворяют в смеси ацетонитрила и воды (1:1) (5 мл) и вводят в слабую катионообменную смолу Bio-Rad (21 мл, $2,75 \times 4$ см, ионообменная смола для макропрепаративной хроматографии, натриевый цикл). Колонку промывают смесью ацетонитрила и воды (1:1) (20 мл) и водой (100 мл), элюируют 5% водным раствором хлорида натрия и собирают 8 мл фракции. Фракции 4-36 охлаждают на ледяной бане и помещают на амберхромовую смолу CG-161 (30 мл, $8 \times 2,5$ см). Затем колонку промывают холодной деионизированной водой (200 мл), элюируют смесью 20% изопропанола с водой и собирают 8 мл фракции. Фракции 5-10 объединяют, концентрируют примерно до 15 мл и лиофилизируют с получением целевого соединения (0,157 г).

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 1,08 (d, 1- CH_3), 1,18 (d, CH_3CHOH), 3,01 (dq, H-1), 3,36 (dd, H-6), 3,67 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 3,93 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 3,93 (dd, H-5), 4,10 (dq, H-8), 4,25 и 4,37 (2m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,46 (s, CH_2CONH_2), 4,51 и 5,12 (2d's, CH_2N), 6,63 (d, ArH), 7,37 (t, ArH), 7,42 (d, ArH), 7,73 (d, ArH) и 8,00 (d, ArH).

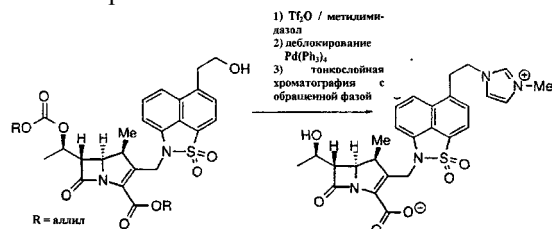
Пример 7. Синтез хлорида (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(((3-гидроксипроп-1-ил)-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]окт-1-ил))этил)(1,8-нафтосультам)метил-6-[1(R)-гидроксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.



К раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(2-(гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам)-метил-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,29 г, 0,486 ммоль) в дихлорметане (9 мл), охлажденном на бане со смесью метанола со льдом (-15°C) в атмосфере азота, добавляют 2,6-лутидин (0,17 мл, 1,46 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (0,123 мл, 0,729 ммоль). Через 30 мин смесь распределяют между метиленхлоридом (100 мл) и 0,05 н водным раствором хлористо-водородной кислоты (100 мл). Слой метиленхлорида промывают водой (100 мл), сушат над сульфатом магния и фильтруют в колбу, содер-

жашую раствор 1-карбаомилметил-4-аза-1-азониабикло[2.2.2]октантрифторметансульфоната (0,187 г, 0,461 ммоль) в ацетонитриле (4 мл). Растворители выпаривают в вакууме с получением вязкого масла (примерно 1 мл). Через 30 мин смесь разбавляют диметилформамидом (5 мл) и охлаждают на ледяной бане. Добавляют раствор 0,5 М раствора этилгексаноата натрия в этилацетате (0,84 мл, 0,419 ммоль) и этилгексановой кислоты (0,067 мл, 0,419 ммоль), покрывают его слоем азота с помощью вентиля Файрстоуна, после чего добавляют трифенилфосфин (0,033 г, 0,126 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,146 г, 0,126 ммоль). Через один час добавляют диэтиловый эфир (50 мл) и сливают с осадка супернатант. Твердое вещество промывают дополнительным количеством диэтилового эфира (50 мл) и сушат в вакууме. Твердое вещество растворяют в смеси ацетонитрила и воды (1:1) (5 мл) и вводят в слабую катионообменную смолу Bio-Rad (21 мл, $2,75 \times 4$ см, ионообменная смола для макропрепаративной хроматографии, натриевый цикл). Колонку промывают смесью ацетонитрила и воды (1:1) (22 мл), а затем водой (100 мл), элюируют 5% водным раствором хлорида натрия и собирают 8 мл фракции. Фракции 5-30 охлаждают на ледяной бане и помещают на амберхромовую смолу 161 (30 мл, $8 \times 2,5$ см). Колонку промывают холодной деионизированной водой (200 мл), элюируют смесью 20% изопропанола с водой и собирают 8 мл фракции. Фракции 5-9 объединяют, концентрируют примерно до 15 мл и лиофилизируют с получением целевого соединения (0,18 г). ^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 0,97 (d, 1- CH_3), 1,14 (d, CH_3CHOH), 2,05 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2,89 (dq, H-1), 3,29 (dd, H-6), 3,61 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 3,74 (2m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3,83 (dd, H-5), 3,91 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 4,05 (dq, H-8), 4,13 и 4,24 (2m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,37 и 5,03 (2d's, CH_2N), 6,47 (d, ArH), 7,19 (t, ArH), 7,29 (d, ArH), 7,67 (d, ArH) и 7,91 (d, ArH).

Пример 8. Синтез (1S,5R,6S)-2-(4-(2-((1-метилимидазол-3-ий))этил)-(1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-гидроксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.

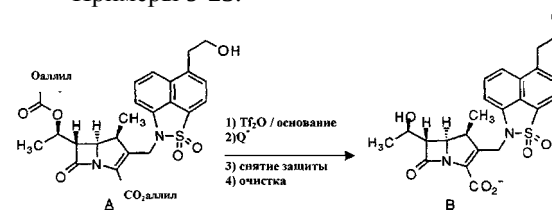


К раствору аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(2-(гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата (0,03 г, 0,05 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл), охлажденному на бане со смесью сухого льда с ацетоном в атмосфере азота, добавляют 1-метилимидазол (0,016 мл, 0,20 ммоль) и трифторметансульфо-

новый ангидрид (0,017 мл, 0,10 ммоль). Через 5 мин колбу снимают с бани и перемешивают при комнатной температуре в течение 50 мин. Добавляют дополнительное количество 1-метилимидазола (0,016 мл, 0,20 ммоль) и через 20 мин смесь распределяют между метиленхлоридом (20 мл) и водой (20 мл). Слой метиленхлорида промывают водой (100 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают с получением масла (0,0436 г). Масло растворяют в диметилформамиде (0,7 мл) и охлаждают на ледяной бане. Добавляют раствор 0,5 М этилгексаноата натрия в этилацетате (0,11 мл, 0,055 ммоль) и этилгексановую кислоту (0,018 мл, 0,11 ммоль). Полученный раствор покрывают слоем азота с помощью вентиля Файрстоуна и добавляют трифенилфосфин (0,004 г, 0,0165 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,019 г, 0,0165 ммоль). Через 70 мин добавляют диэтиловый эфир (6 мл) и сливают с осадка супернатант. Твердое вещество промывают дополнительным количеством диэтилового эфира (6 мл) и сушат в вакууме. Твердое вещество очищают на пластинке толщиной 1000 микрон для хроматографии с обращенной фазой, которую проявляют смесью 30% ацетонитрила и воды и элюируют смесью 80% ацетонитрила и воды (15 мл). Элюент разбавляют водой (15 мл), промывают гексанами (40 мл), упаривают примерно до 2 мл и лиофилизируют с получением целевого соединения (0,017 г).

^1H NMR (D_2O , 500 MHz) δ 1,14 (d, 1- CH_3), 1,22 (d, CH_3CHOH), 3,08 (dq, H-1), 3,40 (dd, H-6), 3,55 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 3,60 (s, ImMe), 4,04 (dd, H-5), 4,18 (dq, H-8), 4,52 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 4,57 и 5,19 (2d's, CH_2N), 6,75 (d, ArH), 7,20 и 7,22 (2m, ImH), 7,24 (d, ArH), 7,39 (t, ArH), 7,47 (d, ArH), 7,93 (d, ArH) и 8,20 (s, ImH).

Примеры 9-23.



Изменяя соответствующим образом процедуру, описанную в примере 7, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в нижеследующей таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
9			10			11		
12			13			14		
15			16			17		
18			19			20		
21			22			23		
24			25			26		

TfO обозначает трифлатный анион.

Примеры 27-32.

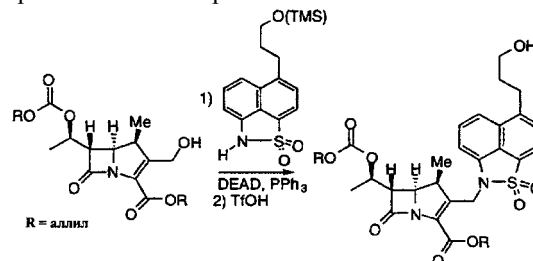


Изменяя соответствующим образом процедуру, описанную в примере 8, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-гидрокси)этил)-1,8-нафтосульфам)метил]-6-[(1R)(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в нижеследующей таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
27			28			29		
30			31			32		

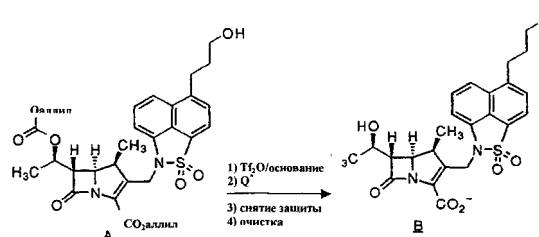
Пример 33. Синтез аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(3-(гидрокси)пропил-1,8-нафтосульфам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.



Стадии 1 и 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(3-(гидрокси)пропил-1,8-нафтосульфам)-метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 1 и 2 примера 6, аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодействию с 4-(3-триметилсилилоксипроп-1-ил)-1,8-нафтосульфамом, что дает аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(4-(3-гидрокси)пропил)-1,8-нафтосульфам)метил]-6-[(1R)(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примеры 34-36.

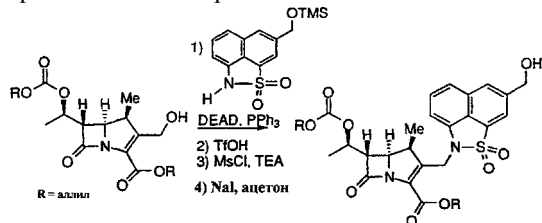


Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в примерах 7 и 8, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(4-(3-гидрокси)пропил)-1,8-нафтосульфам)метил]-6-[(1R)(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в нижеследующей таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
34			35			36		

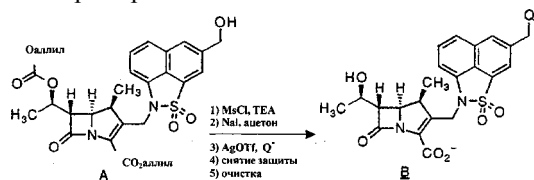
Пример 37. Синтез аллил-(1S,5R,6S)-2-(3-(гидроксиметил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.



Стадии 1 и 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(3-(гидроксиметил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 1 и 2 примера 1, аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-3-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодействию с 3-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосультамом, что дает аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(3-гидроксиметил)-1,8-нафтосультам]метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примеры 38-40.

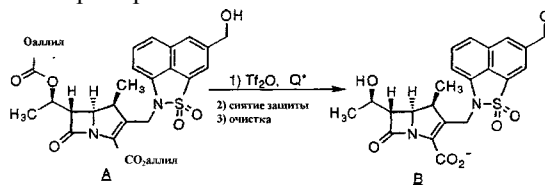


Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 3 и 4 примера 1, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(3-гидроксиметил)-1,8-нафтосультам]метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в ниже следующей таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
38			39			40		

Примеры 41-43.

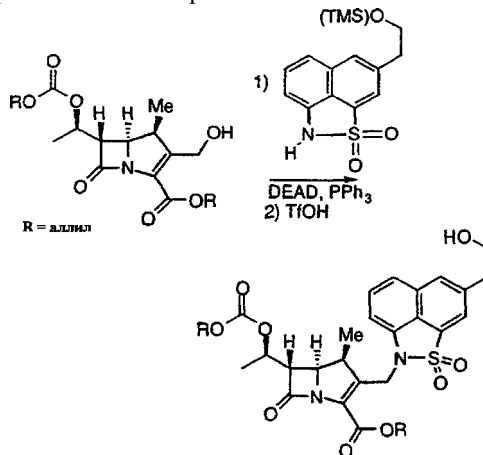


Изменяя соответствующим образом процедуру, описанную в примере 3, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(3-гидроксиметил)-1,8-нафтосультам]метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в ниже следующей таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
41			42			43		

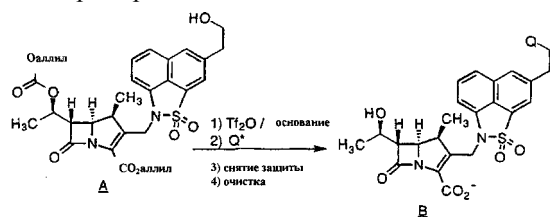
Пример 44. Синтез аллил-(1S,5R,6S)-2-(3-(2-гидрокси)этил-1,8-нафтосультам)метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.



Стадии 1 и 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(3-(2-гидрокси)этил-1,8-нафтосультам)метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 1 и 2 примера 6, аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодействию с 3-(2-триметилсилилоксиэтил)-1,8-нафтосультамом, что дает аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(3-(2-гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам]метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примеры 45-47.

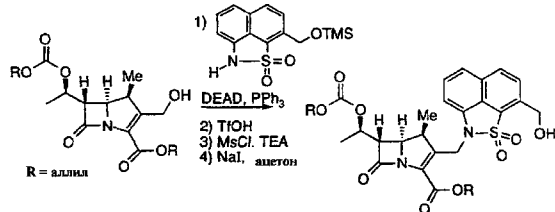


Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в примерах 7 и 8, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(3-(2-гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в нижеприведенной таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
45			46			47		

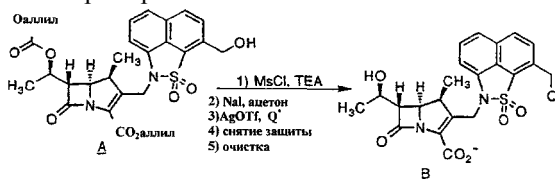
Пример 48. Синтез аллил-(1S,5R,6S)-2-(2-(гидроксиметил)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.



Стадии 1 и 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(2-(гидроксиметил)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 1 и 2 примера 1, аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодействию с 2-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосультамом, что дает аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(2-гидроксиметил)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примеры 49-51.



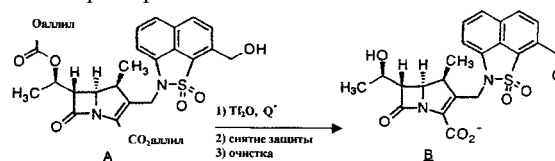
Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 3 и 4 примера 1, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(2-гидроксиметил)-1,8-

нафтосультам)метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в нижеприведенной таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
49			50			51		

Примеры 52-54.

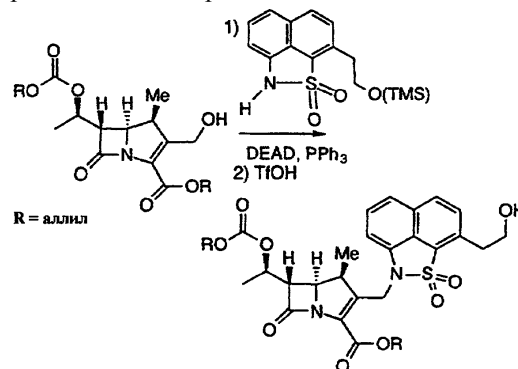


Изменяя соответствующим образом процедуру, описанную в примере 3, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(2-гидроксиметил)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в нижеприведенной таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
52			53			54		

Пример 55. Синтез аллил-(1S,5R,6S)-2-(2-(2-гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.

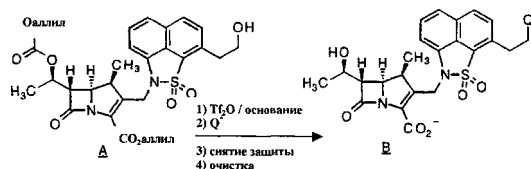


Стадии 1 и 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(2-(2-гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 1 и 2 примера 6, аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[(1R)-

(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодействию с 2-(2-триметилсилилоксиэтил)-1,8-нафтосультамом, что дает аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(2-(2-гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам]метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примеры 56-58.

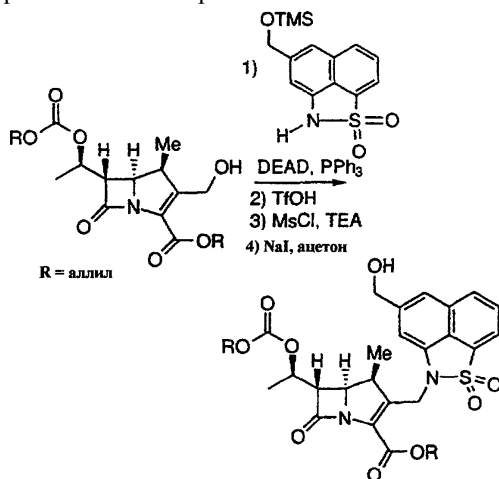


Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в примерах 7 и 8, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(2-(2-гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам]метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в ниже следующей таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
56			57			58		

Пример 59. Синтез аллил-(1S,5R,6S)-2-(6-гидроксиметил-1,8-нафтосультам)метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.

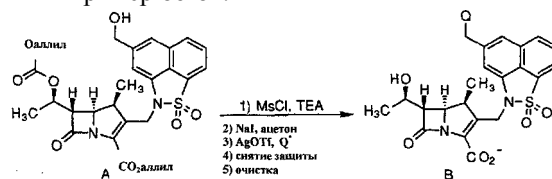


Стадии 1 и 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(6-гидроксиметил-1,8-нафтосультам)метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 1 и 2 примера 1, аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодей-

ствием с 6-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосультамом, что дает аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(6-гидроксиметил)-1,8-нафтосультам]метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Пример 60-62.

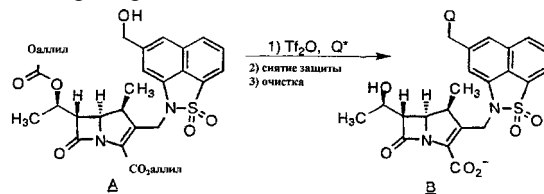


Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 3 и 4 примера 1, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(6-гидроксиметил)-1,8-нафтосультам]метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в ниже следующей таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
60			61			62		

Примеры 63-65.

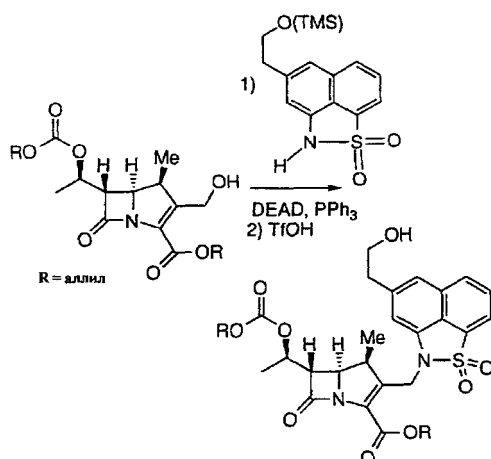


Изменяя соответствующим образом процедуру, описанную в примере 3, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(6-гидроксиметил)-1,8-нафтосультам]метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в ниже следующей таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
63			64			65		

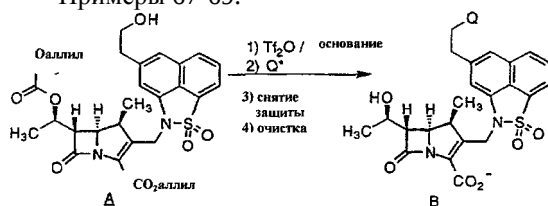
Пример 66. Синтез аллил-(1S,5R,6S)-2-(6-(2-(гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.



Стадии 1 и 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(6-(2-(гидрокси)этил)-1,8-нафтосульфам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)-оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 1 и 2 примера 6, аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодействию с 6-(2-триметилсилилоксиэтил)-1,8-нафтосульфамом, что дает аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(6-(2-гидрокси)этил)-1,8-нафтосульфам)метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примеры 67-69.

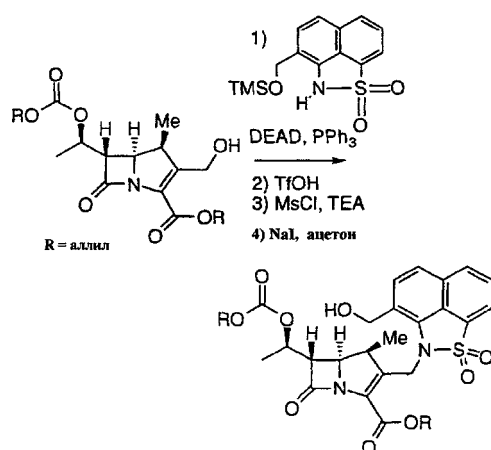


Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в примерах 7 и 8, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(6-(2-гидрокси)этил)-1,8-нафтосульфам)метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в нижеприведенной таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
67	<chem>N[C@@H](C(=O)O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(S(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO</chem>	<chem>N[C@@H](C(=O)O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(S(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO</chem>	68	<chem>N[C@@H](C(=O)O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(S(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO</chem>	<chem>N[C@@H](C(=O)O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(S(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO</chem>	69	<chem>N[C@@H](C(=O)O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(S(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO</chem>	<chem>N[C@@H](C(=O)O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(S(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO</chem>

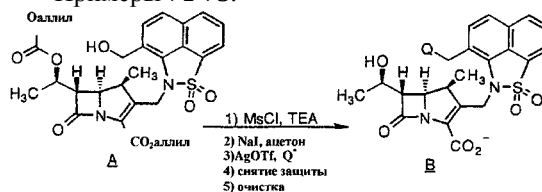
Пример 70. Синтез аллил-(1S,5R,6S)-2-(7-(гидроксиметил)-1,8-нафтосульфам)метил)-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.



Стадии 1 и 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(7-(гидроксиметил)-1,8-нафтосульфам)метил)-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)-оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 1 и 2 примера 1, аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодействию с 7-(триметилсилилоксиэтил)-1,8-нафтосульфамом, что дает аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(7-(гидроксиметил)-1,8-нафтосульфам)метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примеры 71-73.

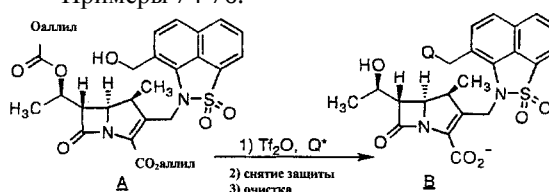


Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 3 и 4 примера 1, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(7-(гидроксиметил)-1,8-нафтосульфам)метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в нижеприведенной таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
71	<chem>N[C@@H](C(=O)O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(S(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO</chem>	<chem>N[C@@H](C(=O)O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(S(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO</chem>	72	<chem>N[C@@H](C(=O)O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(S(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO</chem>	<chem>N[C@@H](C(=O)O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(S(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO</chem>	73	<chem>N[C@@H](C(=O)O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(S(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO</chem>	<chem>N[C@@H](C(=O)O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(S(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO)C1=CC=C(C=C1)C(CO)CO</chem>

Примеры 74-76.

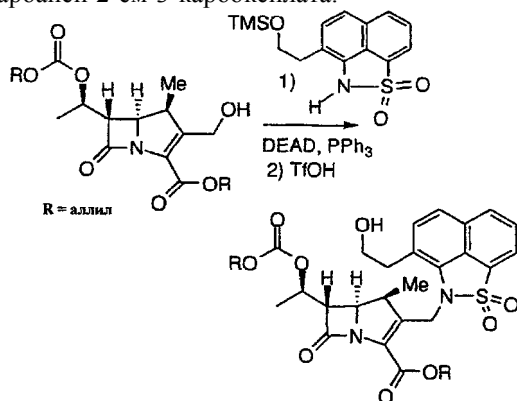


Изменяя соответствующим образом процедуру, описанную в примере 3, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(7-гидроксиметил)-1,8-нафтосультам]метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в нижеследующей таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
74			75			76		

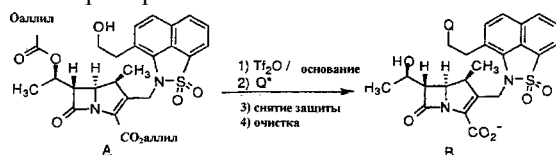
Пример 77. Синтез аллил-(1S,5R,6S)-2-(7-(2-(гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.



Стадии 1 и 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(7-(2-(гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 1 и 2 примера 6, аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодействию с 7-(2-триметилсилилоксиэтил)-1,8-нафтосультамом, что дает аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(7-(2-гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам]метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примеры 78-80.



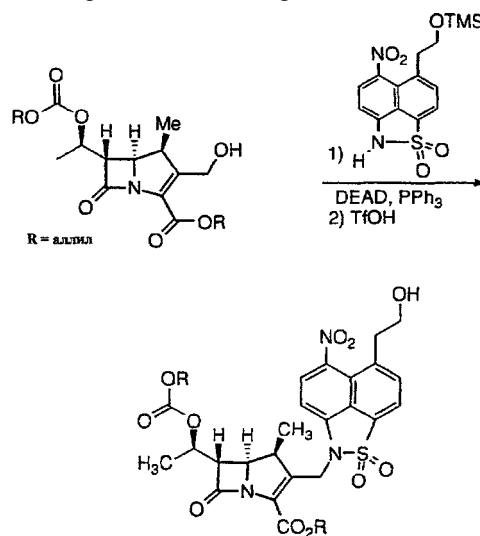
Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в примерах 7 и 8, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(7-(2-гидрокси)этил)-1,8-нафтосультам]метил]-6-[(1R)-аллилоксикарбонил]оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в ниже-

следующей таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
78			79			80		

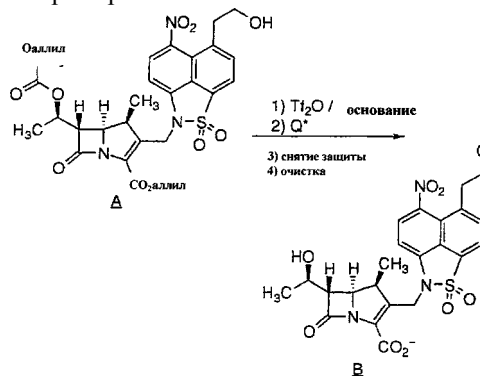
Пример 81. Синтез аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(2-(гидрокси)этил)-5-нитро-1,8-нафтосультам)метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.



Стадии 1 и 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(2-(гидрокси)этил)-5-нитро-1,8-нафтосультам)метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 1 и 2 примера 6, аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодействию с 4-(2-триметилсилилоксиэтил)-5-нитро-1,8-нафтосультамом, что дает аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-гидрокси)этил)-5-нитро-1,8-нафтосультам]метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примеры 82-84.

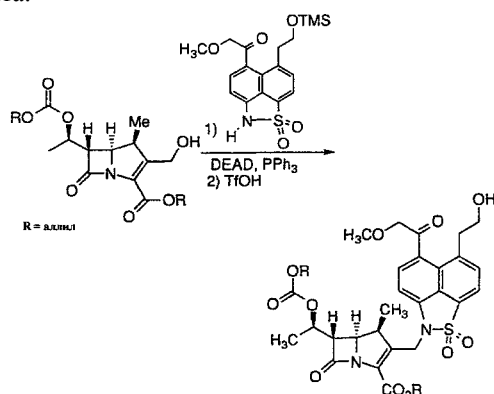


Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в примерах 7 и 8, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-гидрокси)этил)-5-нитро-1,8-нафтосультам)метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)этил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в нижеследующей таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
82			83			84		

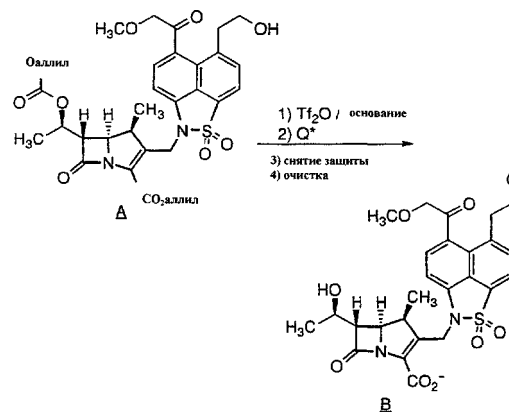
Пример 85. Синтез аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(2-(гидрокси)этил)-5-метоксиацетил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.



Стадии 1 и 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(2-(гидрокси)этил)-5-метоксиацетил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 1 и 2 примера 6, аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодействию с 4-(2-триметилсилилоксиэтил)-5-метоксиацетил-1,8-нафтосультамом, что дает аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-гидрокси)этил)-5-метоксиацетил-1,8-нафтосультам)-метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примеры 86-88.

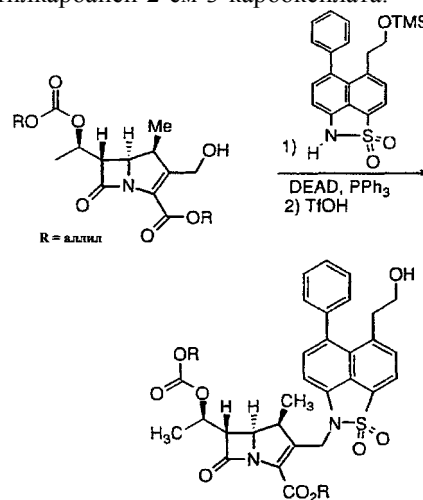


Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в примерах 7 и 8, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-гидрокси)этил)-5-метоксиацетил-1,8-нафтосультам)метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в нижеследующей таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
86			87			88		

Пример 89. Синтез аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(2-(гидрокси)этил)-5-фенил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.

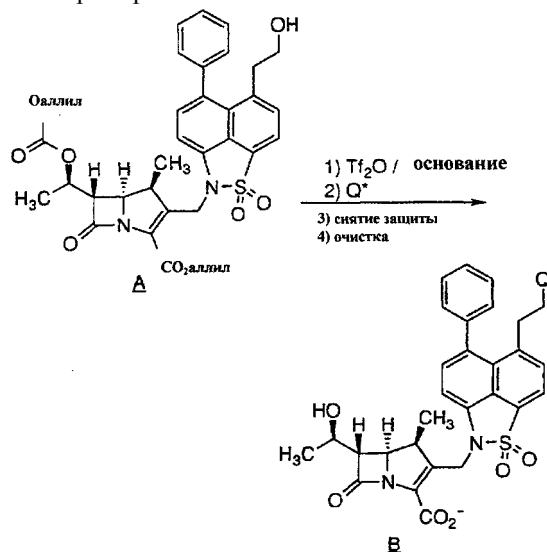


Стадии 1 и 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(2-(гидрокси)этил)-5-фенил-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 1 и 2 примера 6, аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодействию с 4-(2-триметилсилилоксиэтил)-5-

фенил-1,8-нафтосультамом, что дает аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-гидрокси)этил)-5-фенил-1,8-нафтосультам)метил]-6-[(1R)-(аллилокси-карбоксокси)этил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примеры 90-92.

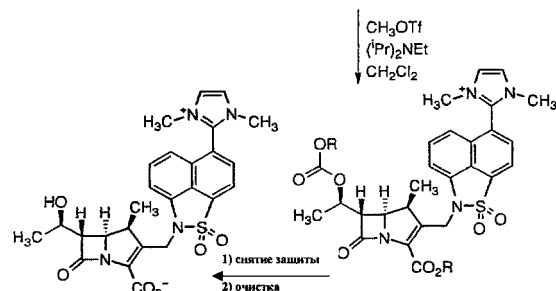
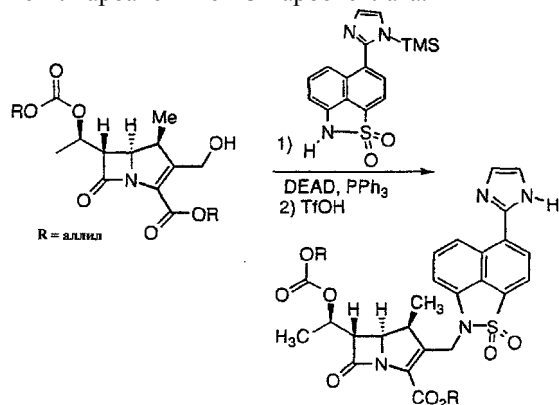


Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в примерах 7 и 8, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-гидрокси)этил)-5-метоксиацетил-1,8-нафтосультам)метил]-6-[(1N)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (соединение А) подвергают взаимодействию с соединениями Q*, приведенными в нижеследующей таблице, что дает соединения формулы В, в которой Q имеет указанные в таблице значения.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
90			91			92		

Пример 93. Синтез (1S,5R,6S)-2-(4-((1,3-диметилимидазол-2-ий)-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.



Стадии 1 и 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(имидазол-2-ил)-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)-оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 1 и 2 примера 6, аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодействию с 4-(имидазол-2-ил)-1,8-нафтосультамом, что дает аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(4(имидазол-2-ил)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Стадия 3. Трифторметансульфонат аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(1,3-диметилимидазол-2-ий)-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.

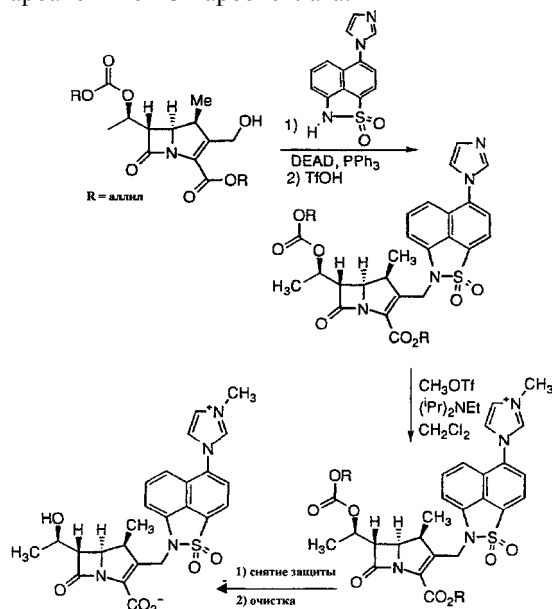
Аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(имидазол-2-ил)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0,10 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,011 ммоль) растворяют в метиленхлориде (5 мл) в атмосфере азота. Смесь охлаждают на ледяной бане и обрабатывают метилтрифторметансульфонатом (0,21 ммоль). Через 30 мин полученную смесь снимают с охлаждающей бани и оставляют нагреваться до комнатной температуры. Смесь распределяют между метиленхлоридом (10 мл) и 0,1 н буферным раствором фосфата калия (pH 7) (20 мл). Слой метиленхлорида еще раз промывают 0,1 н буферным раствором фосфата калия, pH 7 (20 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают с получением целевого соединения.

Стадия 4. (1S,5R,6S)-2-(4-(1,3-диметилимидазол-2-ий)-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-гидроксизтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Сырой трифторметансульфонат аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(1,3-диметилимидазол-2-ий)-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата, полученный на предыдущей стадии, растворяют в диметилформамиде (1,5 мл) и охлаждают на ледяной бане. Добавляют раствор 0,5 М раствора этилгексаноата натрия в этилацетате (0,22 мл, 0,11 ммоль) и этилгексоновой кислоты (0,036 мл, 0,22 ммоль). Раствор покрывают слоем азота с помощью вентиля Файрстоуна и добавляют трифенилфосфин (0,033

ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,033 ммоль). Через 70 мин добавляют диэтиловый эфир (10 мл) и сливают с осадка супернатант. Твердое вещество промывают дополнительным количеством диэтилового эфира (10 мл) и сушат в вакууме. Твердое вещество очищают на пластинке толщиной 1000 микрон для хроматографии с обращенной фазой, которую помещают на ледяную баню со смесью 30% ацетонитрила с водой, производя элюирование смесью 80% ацетонитрила и воды (15 мл). Элюент разбавляют деионизированной водой (10 мл), промывают гексанами (40 мл), упаривают примерно до 2 мл и лиофилизируют с получением целевого соединения.

Пример 94. Синтез (1S,5R,6S)-2-(4-((3-метилимидазол-1-ий)-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.



Стадии 1 и 2. Аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(имидазол-1-ил)-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)-оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Изменяя соответствующим образом процедуры, описанные в стадиях 1 и 2 примера 6, аллил-(1S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодействию с 4-(имидазол-1-ил)-1,8-нафтосультамом, что дает аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(4(имидазол-1-ил)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Стадия 3. Трифторметансульфонат аллил-(1S,5R,6S)-2-(4-(3-метилимидазол-1-ий)-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-(аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата.

Изменяя соответствующим образом процедуру, описанную в стадии 3 примера 93, аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(4-(имидазол-1-ил)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[(1R)-(аллилоксикарбо-

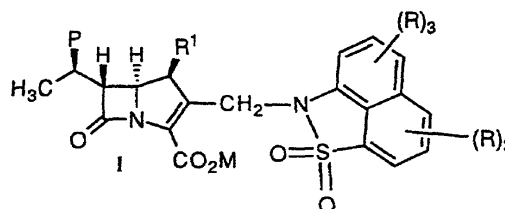
нилокси)этил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат подвергают взаимодействию с метилтрифторметансульфонатом, что дает целевое соединение.

Стадия 4. (1S,5R,6S)-2-(4-(3-метилимидазол-1-ий)-1,8-нафтосультам)метил)-6-[1(R)-гидроксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Изменяя соответствующим образом процедуру, описанную в стадии 4 примера 93, с аллил-(1S,5R,6S)-2-[N-(4-(3-метилимидазол-1-ий)-1,8-нафтосультам)метил]-6-[(1R)-аллилоксикарбонил)оксиэтил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилата снимают защиту, после чего его очищают, что дает целевое соединение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемые соли, где R^1 обозначает H или метил;

CO_2M обозначает карбоновую кислоту, карбоксилатный анион, фармацевтически приемлемую сложноэфирную группу или карбоновую кислоту, защищенную защитной группой;

R обозначает водород, гидроксил, F или гидроксил, защищенный гидроксилзащитной группой;

каждый R независимо выбирают из $-R^*$; $-Q$; водорода; галогена; $-CN$; $-NO_2$; $-NR^aR^b$; $-OR^c$; $-SR^c$; $-C(O)NR^aR^b$; $-C(O)OR^b$; $-S(O)R^c$; $-SO_2R^c$; $-SO_2NR^aR^b$; $-NR^aSO_2R^b$; $-C(O)R^a$; $-OC(O)R^a$; $-OC(O)NR^aR^b$; $-NR^aC(O)NR^bR^c$; $-NR^aCO_2R^b$; $-OCO_2R^b$; $-NR^aC(O)R^b$; $-C_{1-6}$ алкила с прямой или разветвленной цепью, незамещенного или замещенного одной-четырьмя группами R^d ; и $-C_{3-7}$ циклоалкила, незамещенного или замещенного одной-четырьмя группами R^d ;

при условии, что, по крайней мере, один R имеет не менее одного положительного заряда;

каждый R^a , R^b и R^c независимо друг от друга обозначают водород, $-R^*$, $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью, незамещенный или замещенный одной-четырьмя группами R^d , или $-C_{3-7}$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одной-четырьмя группами R^d ;

или R^a и R^b вместе с промежуточными атомами обозначают 4-6-членное насыщенное кольцо, необязательно прерываемое одним или несколькими O, S, NR^c , где R^c имеет указанные выше значения, или $-C(O)-$, причем указанное кольцо может быть не замещено или замещено одной-четырьмя группами R^d ;

или R^b и R^c вместе с промежуточными атомами обозначают 4-6-членное насыщенное

$\text{NR}^{\text{h}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{w}}$, $\text{NR}^{\text{h}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{w}}$, фенильной или гетероарильной группы, которая в свою очередь может быть замещена одной-четырьмя группами R^{i} или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{i} ;

R^{y} и R^{z} обозначают водород; фенил; $-\text{C}_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью, незамещенный или замещенный одной-четырьмя группами R^{i} , причем указанная цепь может быть прервана O , S , NR^{w} , $\text{N}^+\text{R}^{\text{h}}\text{R}^{\text{w}}$ или $-\text{C}(\text{O})-$;

или R^{x} и R^{y} вместе с промежуточными атомами обозначают 4-6-членное насыщенное кольцо, необязательно прерываемое O , S , SO_2 , NR^{w} , $\text{N}^+\text{R}^{\text{h}}\text{R}^{\text{w}}$ или $-\text{C}(\text{O})-$, которое не замещено или замещено 1-4 группами R^{i} ;

и когда R^{x} и R^{y} вместе обозначают вышеуказанное 4-6-членное кольцо, R^{z} имеет указанные выше значения или обозначает дополнительное насыщенное 4-6-членное кольцо, конденсированное с кольцом, образуемым вместе взятыми R^{x} и R^{y} , которое могут прерывать O , S , NR^{w} или $-\text{C}(\text{O})-$, причем указанные кольца могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{i} .

2. Соединение по п.1, где CO_2M обозначает карбоксилатный анион.

3. Соединение по п.1, где один R обозначает группу, имеющую положительно заряженную часть и остальные группы R выбирают из водорода и C_{1-6} алкила с прямой или разветвленной цепью, незамещенного или замещенного одной-четырьмя группами R^{d} .

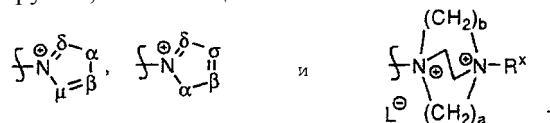
4. Соединение по п.3, где один R обозначает группу, имеющую положительно заряженную часть и остальные группы R являются водородом.

5. Соединение по п.1, где группы R имеют 1-3 положительных заряда.

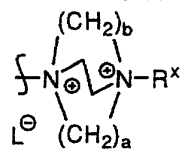
6. Соединение по п.5, где группы R имеют два положительных заряда, уравновешенных карбоксилатным анионом и отрицательно заряженным противоионом.

7. Соединение по п.1, где одна группа R является $-\text{C}_{1-6}$ алкильной группой с прямой или разветвленной цепью, замещенной одной-четырьмя группами R^{d} , причем одна группа R^{d} является $-\text{R}^*$ или Q .

8. Соединение по п.1, где Q выбирают из группы, включающей



9. Соединение по п.8, где Q обозначает

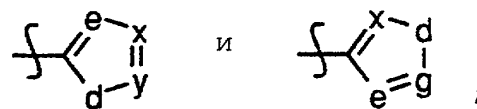


L^- , а и b имеют указанные выше значения и R^{x} выбирают из группы, включающей водород и C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно прерываемой одним или двумя O , S , SO , SO_2 , NR^{w} , $\text{N}^+\text{R}^{\text{h}}\text{R}^{\text{w}}$ или $-\text{C}(\text{O})-$, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одной-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, CN , NO_2 , OR^{w} , SR^{w} , SOR^{w} , $\text{SO}_2\text{R}^{\text{w}}$, $\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{w}}$, $\text{N}^+(\text{R}^{\text{h}})_2\text{R}^{\text{w}}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\text{w}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{w}}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{w}}$, $\text{CO}_2\text{R}^{\text{w}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{w}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{w}}$, $\text{NR}^{\text{h}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{w}}$, $\text{NR}^{\text{h}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{w}}$, или фенильной или гетероарильной группы, которая в свою очередь может быть замещена одной-четырьмя группами R^{i} или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{i} ; и

R^{h} , R^{i} и R^{w} имеют указанные выше значения.

10. Соединение по п.1, где Q обозначает $-\text{N}^+\text{R}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}\text{R}^{\text{z}}$, где R^{x} , R^{y} и R^{z} имеют указанные выше значения.

11. Соединение по п.1, где присутствует одна группа R^* , выбираемая из



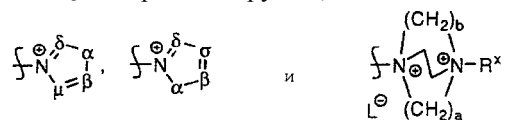
где d обозначает NR^{k} ; R^{k} обозначает $-\text{C}_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью; e , g , x и y обозначают CR^{m} или $\text{N}^+\text{R}^{\text{k}}$, где R^{k} имеет указанные выше значения и R^{m} обозначает водород.

12. Соединение по п.1, где CO_2M является карбоксилатным анионом; одна группа R , присоединенная к нафтосульфатной платформе, имеет, по крайней мере, одну положительно заряженную часть, и остальные группы R выбирают из водорода и C_{1-6} алкила с прямой или разветвленной цепью, который не замещен или замещен одной-четырьмя группами R^{d} ;

R^{d} имеет указанные выше значения;

R^{h} обозначает водород или C_{1-6} алкильную группу с прямой или разветвленной цепью;

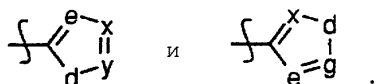
Q выбирают из группы, включающей



где L^- имеет указанные выше значения, а и b равны 2 и R^{x} выбирают из группы, включающей водород и C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно прерываемой одним или двумя O , S , SO , SO_2 , NR^{w} , $\text{N}^+\text{R}^{\text{h}}\text{R}^{\text{w}}$ или $-\text{C}(\text{O})-$, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одной-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, CN , NO_2 , OR^{w} , SR^{w} , SOR^{w} , $\text{SO}_2\text{R}^{\text{w}}$, $\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{w}}$, $\text{N}^+(\text{R}^{\text{h}})_2\text{R}^{\text{w}}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\text{w}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{w}}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{w}}$, $\text{CO}_2\text{R}^{\text{w}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{w}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{w}}$, $\text{NR}^{\text{h}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{w}}$, $\text{NR}^{\text{h}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{w}}$, или фенильной или гетероа-

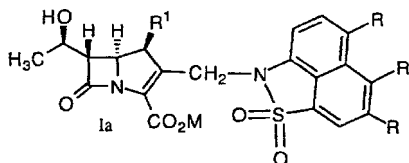
рильной группы, которая, в свою очередь, может быть замещена одной-четырьмя группами R^i или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^i ;

R^* выбирают из



где d обозначает NR^k , R^k обозначает $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью; e, g, x и y обозначают CR^m или N^+R^k , где R^k имеет указанные выше значения и R^m обозначает водород.

13. Соединение по п.1 формулы Ia



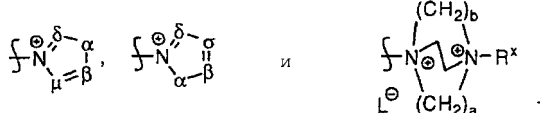
или его фармацевтически приемлемые соли, где

CO_2M является карбоксилатным анионом;

одна группа R имеет положительно заряженную часть, и другие группы R выбирают из водорода и C_{1-6} алкила с прямой или разветвленной цепью, который не замещен или замещен одной-четырьмя группами R^d ;

R^d имеет указанные выше значения;

Q выбирают из группы, включающей

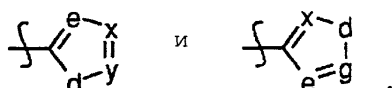


где L^+ , a и b имеют указанные выше значения и R^x выбирают из группы, включающей водород и C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно прерываемой одним или двумя $O, S, SO, SO_2, NR^w, N^+(R^h)_2R^w$ или $-C(O)-$, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одним-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, $CN, NO_2, OR^w, SR^w, SOR^w, SO_2R^w, NR^hR^w, N^+(R^h)_2R^w, -C(O)-R^w, C(O)NR^hR^w, SO_2NR^hR^w, CO_2R^w, OC(O)R^w, OC(O)NR^hR^w, NR^hC(O)R^w, NR^hC(O)NR^hR^w$, или фенильной или гетероарильной группы, которая, в свою очередь, может быть замещена одной-четырьмя группами R^i или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^i ;

R^h обозначает водород или C_{1-6} алкильную группу с прямой или разветвленной цепью;

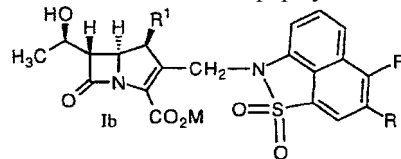
R^w имеет указанные выше значения;

R^* выбирают из



где d обозначает NR^k , R^k обозначает $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью; e, g, x и y обозначают CR^m или N^+R^k , где R^k имеет указанные выше значения и R^m обозначает водород.

14. Соединение по п.1 формулы Ib



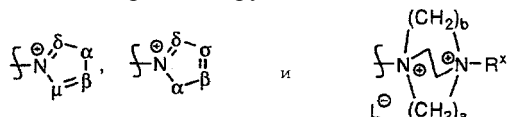
или их фармацевтически приемлемые соли, где

CO_2M является карбоксилатным анионом;

одна группа R присоединена к нафтосульфатной платформе, имеющей положительно заряженную часть, и другую группу R выбирают из водорода и C_{1-6} алкила с прямой или разветвленной цепью, который не замещен или замещен одной-четырьмя группами R^d ;

R^d имеет указанные выше значения;

Q выбирают из группы, включающей

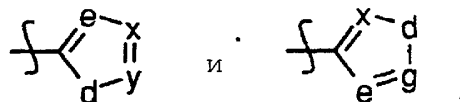


где L^+ , a и b имеют указанные выше значения и R^x выбирают из группы, включающей водород и C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно прерываемой одним или двумя $O, S, SO, SO_2, NR^w, N^+(R^h)_2R^w$ или $-C(O)-$, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одним-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, $CN, NO_2, OR^w, SR^w, SOR^w, SO_2R^w, NR^hR^w, N^+(R^h)_2R^w, -C(O)-R^w, C(O)NR^hR^w, SO_2NR^hR^w, CO_2R^w, OC(O)R^w, OC(O)NR^hR^w, NR^hC(O)R^w, NR^hC(O)NR^hR^w$, или фенильной или гетероарильной группы, которая, в свою очередь, может быть замещена одной-четырьмя группами R^i или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^i .

R^h обозначает водород или C_{1-6} алкильную группу с прямой или разветвленной цепью;

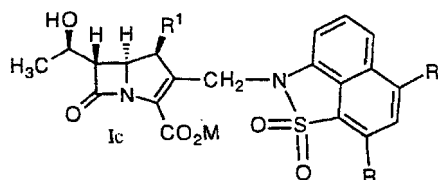
R^w имеет указанные выше значения;

R^* выбирают из



где d обозначает NR^k , R^k обозначает $-C_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью; e, g, x и y обозначают CR^m или N^+R^k , где R^k имеет указанные выше значения и R^m обозначает водород, в этой подгруппе все другие элементы имеют значения, указанные для соединений формулы I.

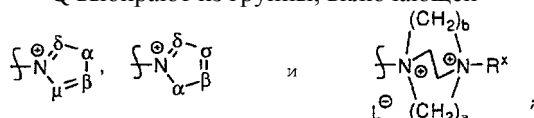
15. Соединение по п.1 формулы Ic



или его фармацевтически приемлемые соли, где CO_2M является карбоксилатным анионом; одна группа R присоединена к нафтосульфамной платформе, имеющей положительно заряженную часть, и другую группу R выбирают из водорода, галогена и C_{1-6} алкила с прямой или разветвленной цепью, который не замещен или замещен одной-четырьмя группами R^d ;

R^d имеет указанные выше значения;

Q выбирают из группы, включающей

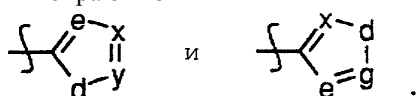


где L^- , a и b имеют указанные выше значения и R^x выбирают из группы, включающей водород и C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно прерываемой одним или двумя O, S, SO, SO_2 , NR^w , $\text{N}^+\text{R}^h\text{R}^w$ или $-\text{C}(\text{O})-$, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одним-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, CN, NO_2 , OR^w , SR^w , SOR^w , SO_2R^w , NR^hR^w , $\text{N}^+(\text{R}^h)_2\text{R}^w$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^w$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, $\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^w$, CO_2R^w , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^w$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^w$, $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, или фенильной или гетероарильной группы, которая, в свою очередь, может быть замещена одной-четырьмя группами R^i или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^i ;

R^h обозначает водород или C_{1-6} алкильную группу с прямой или разветвленной цепью;

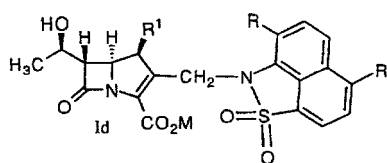
R^w имеет указанные выше значения;

R выбирают из



где d обозначает NR^k , R^k обозначает $-\text{C}_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью; e, g, x и y обозначают CR^m или N^+R^k , где R^k имеет указанные выше значения и R^m обозначает водород.

16. Соединение по п.1 формулы Id

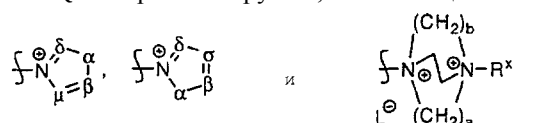


или его фармацевтически приемлемые соли, где CO_2M является карбоксилатным анионом; одна группа R присоединена к нафтосульфамной платформе, имеющей положительно заряженную часть, и другую группу R выбирают из водорода, галогена и C_{1-6} алкила с прямой или разветвленной цепью, который не замещен или замещен одной-четырьмя группами R^d ;

или из водорода, галогена и C_{1-6} алкила с прямой или разветвленной цепью, который не замещен или замещен одной-четырьмя группами R^d ;

R^d имеет указанные выше значения;

Q выбирают из группы, включающей

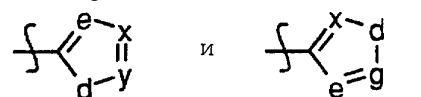


где L^- , a и b имеют указанные выше значения и R^x выбирают из группы, включающей водород и C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно прерываемой одним или двумя O, S, SO, SO_2 , NR^w , $\text{N}^+\text{R}^h\text{R}^w$ или $-\text{C}(\text{O})-$, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одним-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, CN, NO_2 , OR^w , SR^w , SOR^w , SO_2R^w , NR^hR^w , $\text{N}^+(\text{R}^h)_2\text{R}^w$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^w$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, $\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^w$, CO_2R^w , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^w$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^w$, $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, или фенильной или гетероарильной группы, которая, в свою очередь, может быть замещена одной-четырьмя группами R^i или одной-двумя C_{1-3} алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^i ;

R^h обозначает водород или C_{1-6} алкильную группу с прямой или разветвленной цепью;

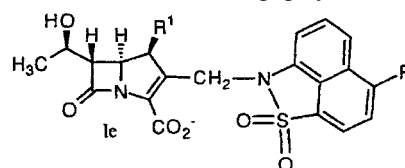
R^w имеет указанные выше значения;

R^* выбирают из



где d обозначает NR^k , R^k обозначает $-\text{C}_{1-6}$ алкил с прямой или разветвленной цепью; e, g, x и y обозначают CR^m или N^+R^k , где R^k имеет указанные выше значения и R^m обозначает водород.

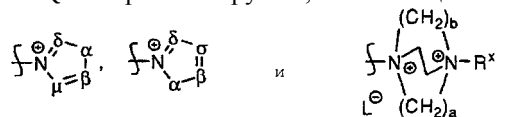
17. Соединение по п.1 формулы Ie



или его фармацевтически приемлемые соли, где R имеет положительно заряженную часть, выбираемую из группы, включающей $-\text{R}^*$, Q и C_{1-6} алкил с прямой или разветвленной цепью, замещенный одной группой R^d ;

R^d независимо выбирают из $-\text{R}^*$ или Q;

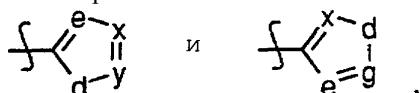
Q выбирают из группы, включающей



где L^- , a и b имеют указанные выше значения и R^x выбирают из группы, включающей водород и C_{1-8} алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно прерываемой одним или двумя O, S, SO, SO_2 , NR^w , $\text{N}^+\text{R}^h\text{R}^w$ или $-\text{C}(\text{O})-$, причем

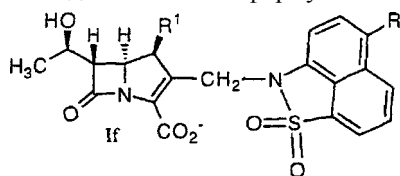
указанная цепь может быть не замещена или замещена одним-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, CN, NO₂, OR^w, SR^w, SOR^w, SO₂R^w, NR^hR^w, N⁺(R^h)₂R^w, -C(O)-R^w, C(O)NR^hR^w, SO₂NR^hR^w, CO₂R^w, OC(O)R^w, OC(O)NR^hR^w, NR^hC(O)R^w, NR^hC(O)NR^hR^w, или фенильной или гетероарильной группы, которая, в свою очередь, может быть замещена одной-четырьмя группами Rⁱ или одной-двумя C₁₋₃ алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами Rⁱ;

R* выбирают из



где d обозначает NR^k, R^k обозначает -C₁₋₆ алкил с прямой или разветвленной цепью; e, g, x и y обозначают CR^m или N⁺R^k, где R^k имеет указанные выше значения и R^m обозначает водород.

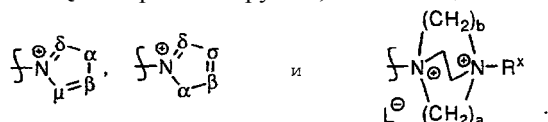
18. Соединение по п.1 формулы If



или его фармацевтически приемлемые соли, где R имеет положительно заряженную часть, выбираемую из группы, включающей -R*, Q и C₁₋₆ алкил с прямой или разветвленной цепью, замещенный одной группой R^d;

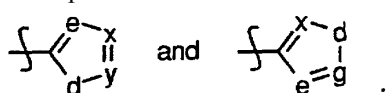
R^d независимо выбирают из -R* или Q;

Q выбирают из группы, включающей



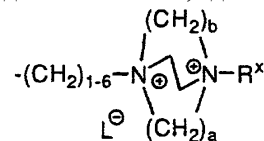
где L⁻, a и b имеют указанные выше значения и R^x выбирают из группы, включающей водород и C₁₋₈ алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно прерываемой одним или двумя O, S, SO, SO₂, NR^w, N⁺(R^h)₂R^w или -C(O)-, причем указанная цепь может быть не замещена или замещена одним-четырьмя заместителями, выбираемыми из галогена, CN, NO₂, OR^w, SR^w, SOR^w, SO₂R^w, NR^hR^w, N⁺(R^h)₂R^w, -C(O)-R^w, C(O)NR^hR^w, SO₂NR^hR^w, CO₂R^w, OC(O)R^w, OC(O)NR^hR^w, NR^hC(O)R^w, NR^hC(O)NR^hR^w, или фенильной или гетероарильной группы, которая, в свою очередь, может быть замещена одной-четырьмя группами Rⁱ или одной-двумя C₁₋₃ алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, причем указанные алкильные группы могут быть не замещены или замещены одной-четырьмя группами Rⁱ;

R* выбирают из



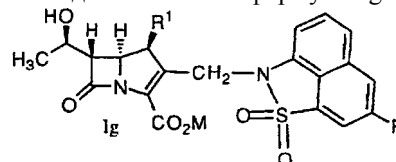
где d обозначает NR^k, R^k обозначает -C₁₋₆ алкил с прямой или разветвленной цепью; e, g, x и y обозначают CR^m или N⁺R^k, где R^k имеет указанные выше значения и R^m обозначает водород.

19. Соединение по п.17, где R обозначает



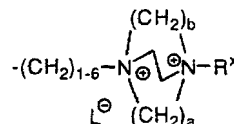
и R^x, a, b и L⁻ имеют указанные выше значения.

20. Соединение по п.1 формулы Ig



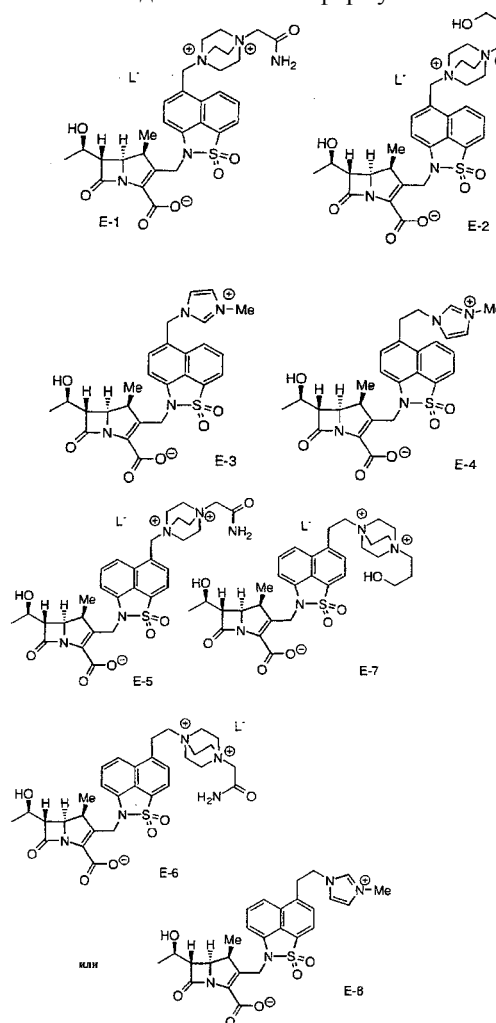
в которой

R обозначает



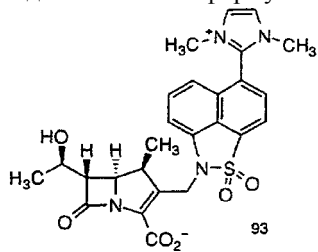
и R^x, a, b и L⁻ имеют указанные выше значения.

21. Соединение по п.1 формулы

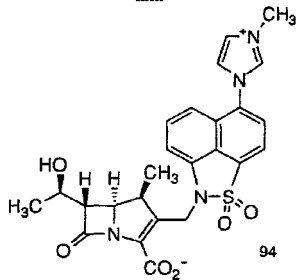


в которой L⁻ является фармацевтически приемлемым противоионом.

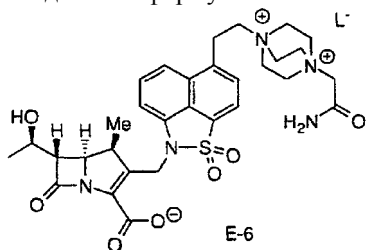
22. Соединение по п.1 формулы



или

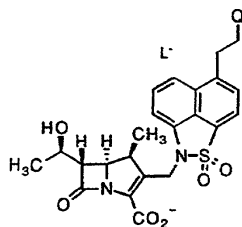


23. Соединение формулы



в которой L^+ является фармацевтически приемлемым катионом.

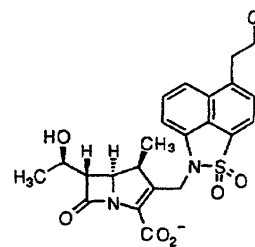
24. Соединение по п.1, приведенное в одной из следующих таблиц:



Таблица

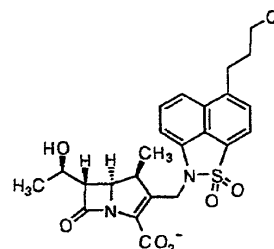
#	Q	#	Q	#	Q
9		10		11	
12		13		14	

15		16		17	
18		19		20	
21		22		23	
24		25		26	



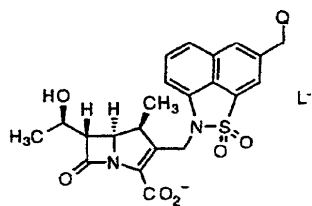
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
27		28		29	
30		31		32	



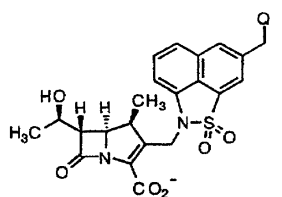
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
34		35		36	



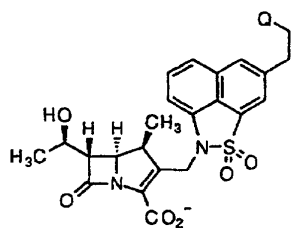
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
38		39		40	



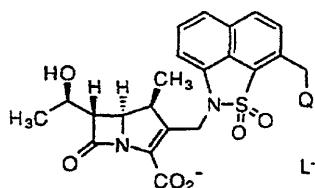
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
41		42		43	



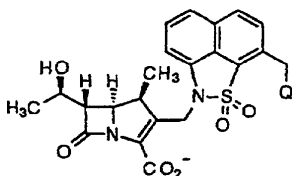
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
45		46		47	



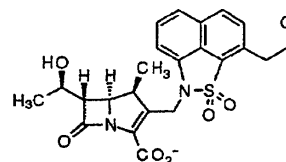
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
49		50		51	



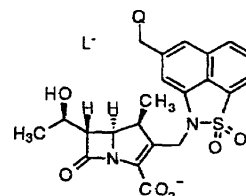
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
52		53		54	



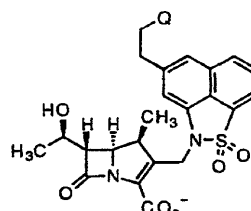
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
56		57		58	



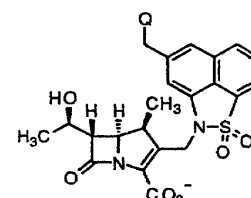
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
60		61		62	



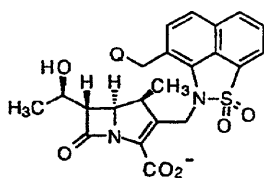
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
67		68		69	



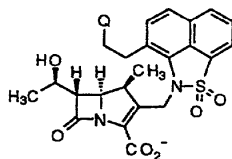
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
63		64		65	



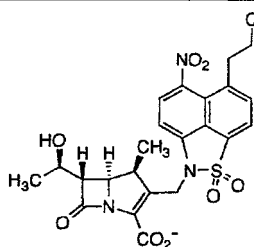
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
74		75		76	



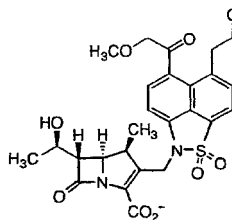
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
78		79		80	



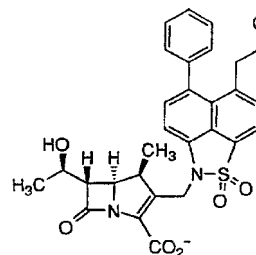
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
82		83		84	



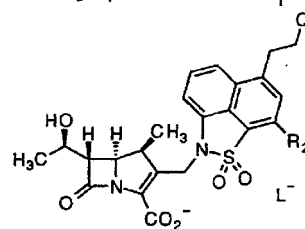
Таблица

#	Q	#	Q	#	Q
86		87		88	

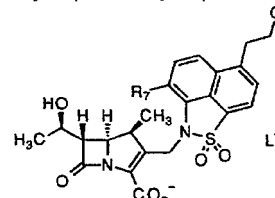


Таблица

#	L ⁻	Q	#	Q	#	Q
90			91		92	



B ₂	Q	B ₂	Q	B ₂	Q	B ₂	Q
Cl		CH ₃		Cl		CH ₃	



B ₂	Q	B ₂	Q	B ₂	Q	B ₂	Q
Cl		CH ₃		Cl		CH ₃	

где L⁻ является фармацевтически приемлемым противоионом.

25. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по п.1 в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

26. Фармацевтическая композиция, получаемая путем смешивания соединения по п.1 с фармацевтически приемлемым носителем.

27. Способ лечения или профилактики бактериальных инфекций у млекопитающих, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения по п.1.

