

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039648**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.02.21

(21) Номер заявки
201891381

(22) Дата подачи заявки
2016.12.05

(51) Int. Cl. **C07D 419/06** (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 499/86 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ЦЕФЕМА, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **62/265,625**

(32) **2015.12.10**

(33) **US**

(43) **2019.01.31**

(86) **PCT/CA2016/051428**

(87) **WO 2017/096472 2017.06.15**

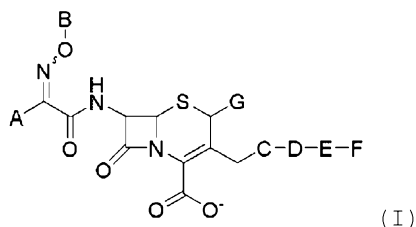
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**НАЕДЖА-АрДжиЭм
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЮЭлСи (СА)**

(56) EP-A1-2341053
US-A1-20150344502
CA-A1-2833121
CA-A1-2350905
US-A1-20130096299
WO-A1-2014068388
CA-A1-2479354
CN-A1-101343281

(72) Изобретатель:
**Маити Самарендра Нат, Нгуйен Дай
Куок, Редди Андхе В. Н., Йип Джуди,
Ха Чан Минь, Линг Ронг, Шан Рудонг,
Мадала Мадхава Редди (СА)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Соединения цефема формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции на их основе и способы их применения, где соединение имеет бициклическое азотсодержащее ароматическое гетероциклическое кольцо в качестве группы четвертичного аммония в положении 3, и один или оба концевых амидиновых остатка (замещенные или незамещенные) присоединены к арильной или 5- или 6-членной гетероарильной группе (замещенной или незамещенной), которая далее присоединена через разделитель к свободному атому N содержащего четвертичный азот бициклического кольца на 3-сторонней цепи, или концевой гуанидиновый остаток присоединен к арильной или 5- или 6-членной гетероарильной группе (замещенной или незамещенной), которая далее присоединена через разделитель к свободному атому N содержащего четвертичный азот бициклического кольца на 3-сторонней цепи

**B1****039648****039648****B1**

Перекрестные ссылки на родственные заявки

В этой заявке заявлен приоритет к предварительной заявке на патент США № 62/265625, поданной 10 декабря 2015, озаглавленной "Производные цефема в качестве антибактериальных агентов широкого спектра", которая включена сюда в качестве ссылки полностью.

Область техники

Представлены новые соединения цефема, их фармацевтически приемлемые соли, их применение и способы получения таких новых соединений. Более конкретно, представлены соединения цефема, обладающие улучшенным антибактериальным действием, и сочетания представленных цефемовых антибиотиков с ингибиторами β -лактамазы, которые активны против множества резистентных патогенных микроорганизмов.

Уровень техники

Цефемовые антибиотики широко применяют для лечения бактериальных инфекций в больницах и среди населения. По этой причине крайне желательно применять цефемовые антибиотики, обладающие действием против и грамположительных, и грамотрицательных бактерий. К сожалению, из-за существования лекарственно-устойчивых грамотрицательных и грамположительных организмов множество бактерий стали очень устойчивыми к множеству β -лактамовых лекарственных средств, включая бактерии, которые составляют организмы ESKAPE, обычно включающие следующие шесть патогенов: виды *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter*. Такая резистентность включает резистентность к известным цефемам, при которой бактерии вырабатывают β -лактамазы, включая типа класса A (ESBL) и класса D (серин β -лактамазы), которые имеют расширенный субстратный спектр. В результате, заболеваемость и смертность, вызванные бактериальными инфекциями, в больницах и в обществе, продолжают возрастать и становятся серьезной проблемой здравоохранения.

Существует потребность в разработке новых соединений цефема, которые обладают более мощным противомикробным действием и, в частности, более эффективны против множества производящих β -лактамазу грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Было опубликовано множество соединений цефема, имеющих группу четвертичного аммония на 3-сторонней цепи и 2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидрокси-(или замещенный гидроксил)аминоацетамидогруппу в положении 7, например в патентах США № 4864022, 5173485, 5215982, 5071979, 4406899, 4910301, 4748171, 5010188, Международных заявках на патент № PCT/JP2003/013684, PCT/JP2007/056136, PCT/IB2013/002423, Европейской заявке на патент № 2703406, Европейской заявке на патент № 2557082; Европейском патенте № 2341053; Европейской заявке на патент № 270606, Заявке на патент США № 2013/0079319 (Shionogi), Заявке на патент США № 2012/0264727 и Европейской заявке на патент № 2706062.

Указанные выше патенты и заявки на патенты описывают соединения цефема, в которых группа четвертичного аммония в положении 3 имеет моноциклическое или бициклическое азотсодержащее гетероциклическое или ароматическое гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено органической группой, отличной от бензамидина, гетероариламида, арилгуанидина и гетероарилгуанидина в качестве концевых остатков.

Существует потребность в новых соединениях цефема, обладающих повышенной антибиотической эффективностью, особенно в отношении высоко резистентных грамположительных и грамотрицательных бактерий, где соединения имеют структурные характеристики, значительно отличающиеся от соединений, описанных в патентных ссылках, перечисленных выше.

Сущность изобретения

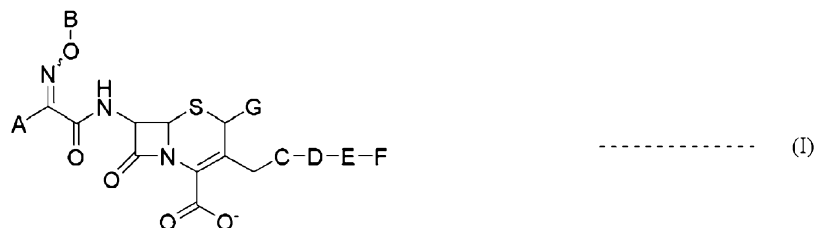
Согласно представленным здесь вариантам представлены соединения цефема и их фармацевтически приемлемые соли, имеющие бициклическое азотсодержащее ароматическое гетероциклическое кольцо в качестве группы четвертичного аммония в положении 3, и свободный атом N указанного бициклического ароматического гетероциклического кольца далее присоединен через один или два углеродных разделителя к остатку, такому как бензамидин, гетероариламидин, арилгуанидин и гетероарилгуанидин или подобные концевые остатки с основной функциональной группой. Заявленные соединения и их фармацевтически приемлемые соли имеют структурные характеристики, отличные от известных соединений цефема, обеспечивают улучшенное антибактериальное действие, особенно при применении в сочетании с одним или более ингибиторами β -лактамазы. Преимуществом заявленных соединений и их фармацевтически приемлемых солей может быть то, что они обеспечивают антибактериальное действие против цефалоспорин-резистентных бактерий "третьего поколения" и "четвертого поколения", включая грамотрицательные и грамположительные штаммы. В некоторых вариантах заявленные соединения цефема и их фармацевтически приемлемые соли могут иметь следующие структурные характеристики:

- (1) бициклическое азотсодержащее ароматическое гетероциклическое кольцо в качестве группы четвертичного аммония в положении 3; и
- (2) концевой амидиновый остаток (замещенный или незамещенный), присоединенный к арилу или 5- или 6-членной гетероарильной группе (замещенной или незамещенной), которая далее присоединена

через разделитель к свободному атому N содержащего четвертичный азот бициклического ароматического гетероциклического кольца на 3-сторонней цепи; или

(3) концевой гуанидиновый остаток, присоединенный к арилу или 5- или 6-членной гетероарильной группе (замещенной или незамещенной), которая далее присоединена через разделитель к свободному атому N содержащего четвертичный азот бициклического ароматического гетероциклического кольца на 3-сторонней цепи.

В некоторых вариантах заявленное соединение цефема может быть представлено общей формулой (I) или фармацевтически приемлемой солью



Следовательно, в некоторых вариантах представлены соединения цефема и их фармацевтически приемлемые соли, т.е. соединения формулы (I) их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых аспектах, эти соединения могут обладать активностью против патогенных микроорганизмов, и поэтому применяются в лечении бактериальных инфекций у человека или животных либо отдельно, либо в сочетании с другими ингибиторами β -лактама и/или не β -лактамовой β -лактамазы.

В других вариантах представлены фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В некоторых аспектах, эти композиции могут обладать действием против патогенных организмов.

В других вариантах представлены способы получения новых соединений цефема и их солей, т.е. соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей.

В других вариантах представлены фармацевтические композиции, содержащие (i) одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, (ii) один или более ингибиторов β -лактамазы и (iii) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В некоторых аспектах, эти соединения могут обладать действием против патогенных организмов.

В других вариантах представлены способы лечения бактериальных инфекций у субъекта, включающие предоставление или введение субъекту, нуждающемуся в таковом:

(i) терапевтически эффективного количества одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей;

(ii) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель;

(iii) терапевтически эффективное количество сочетания, включающего (a) одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, и (b) один или более ингибиторов β -лактамазы; или

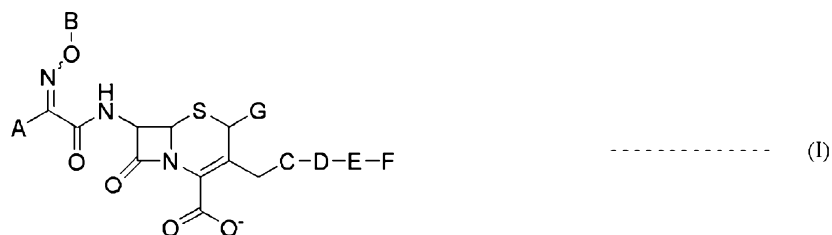
(iv) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей: (a) одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, (b) один или более ингибиторов β -лактамазы, и (c) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

В других вариантах представлено применение соединения формулы (I) для бактериальных инфекций у субъекта. В некоторых аспектах, соединение также может содержать ингибитор β -лактамазы и может включать получение терапевтически эффективного лекарственного средства. Согласно представленным вариантам заявленным субъектом может быть человек или животное или любой другой организм, в котором заявленные соединения и композиции могут вызвать благоприятный антибактериальный эффект.

Подробное описание вариантов

Согласно представленным здесь вариантам представлены соединения цефема общей формулы (I) и фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), где соединения содержат антибиотики, подходящие для применения либо отдельно, либо в сочетании с ингибиторами β -лактамазы для лечения бактериальных инфекций. Термин "антибиотик" относится к соединению или композиции, которая снижает жизнеспособность микроорганизма, или которая ингибирует рост или пролиферацию микроорганизма, а также предназначена для включения антимикробного, бактериостатического или бактерицидного агента.

Более конкретно, заявленные соединения цефема и их фармацевтически приемлемые соли могут быть представлены следующей общей формулой (I)



В формуле (I), А определен формулой (Ia)



где X является N, C(H), C(F) или C(Cl);

В определен как водород, метил, этил или представлен формулой (Ib)



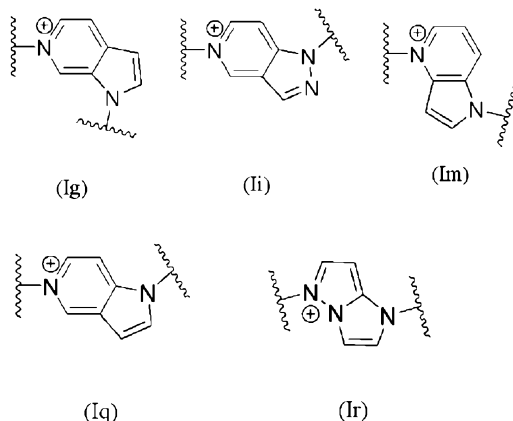
где R¹ и R² независимо являются водородом или метилом, или

R¹ и R² вместе могут образовывать 3-6-членной спиро-кольцевой системой; и

m равно 0 или 1.

С определен как кватернизированное бициклическое азотсодержащее ароматическое гетероциклическое кольцо. Далее, что касается объекта (Ia), понятно, что указанные объекты включают синизомер (Z форму), антиизомер (E форму) и их смеси.

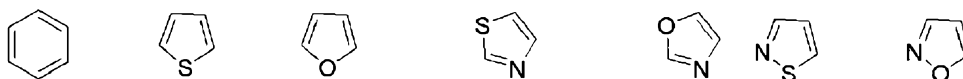
В некоторых предпочтительных вариантах кватернизированные бициклические азотсодержащие ароматические гетероциклические кольца, представляющие С, могут содержать (Ig), (Ii), (Im), (Iq) и (Ir)



где D представлен CH₂, CH₂CH₂ или CH₂CO; и

Е означает бензольное кольцо, которое является замещенным или незамещенным заместителем(ями), выбранным из хлора, фтора, или 5-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, являющееся незамещенным, выбранное из группы, включающей изоксазол, оксазол, изотиазол, тиазол, фурил или тиенил.

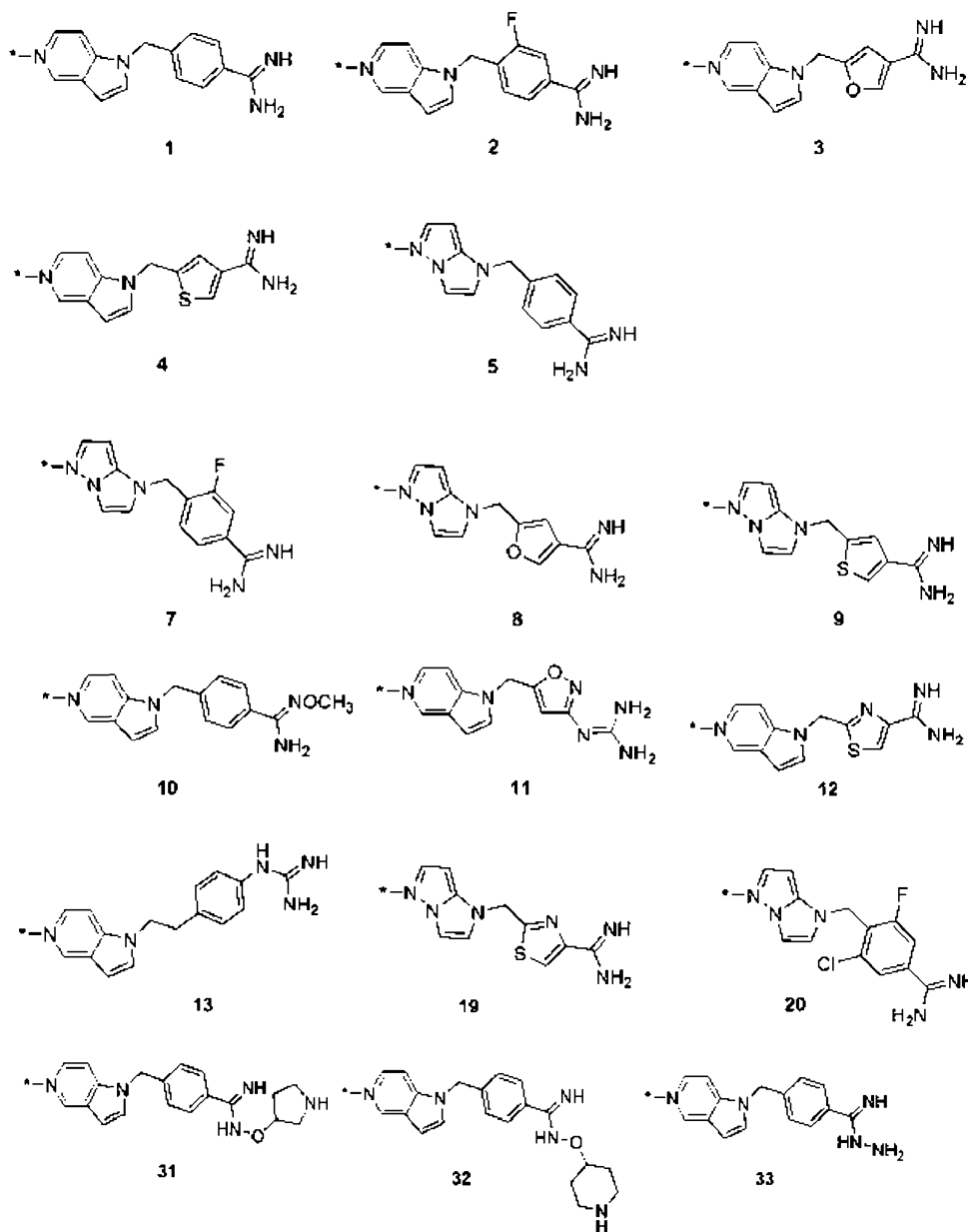
В представленной выше формуле (I) Е выбирают из бензольного кольца, которое является незамещенным или замещенным заместителем(ями), указанным для Е, или 5-членного ароматического гетероциклического кольца, которое является незамещенным, содержащего

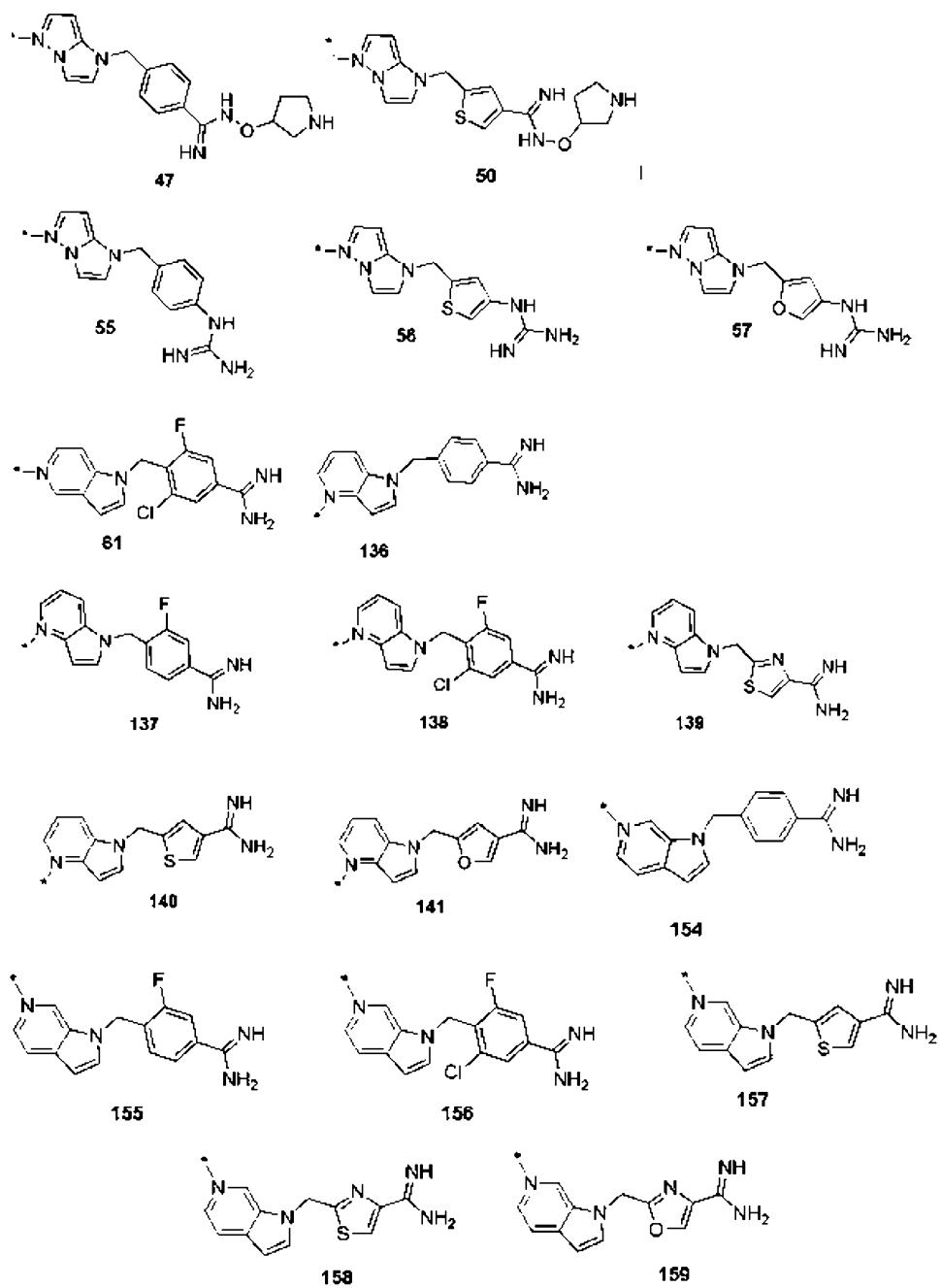


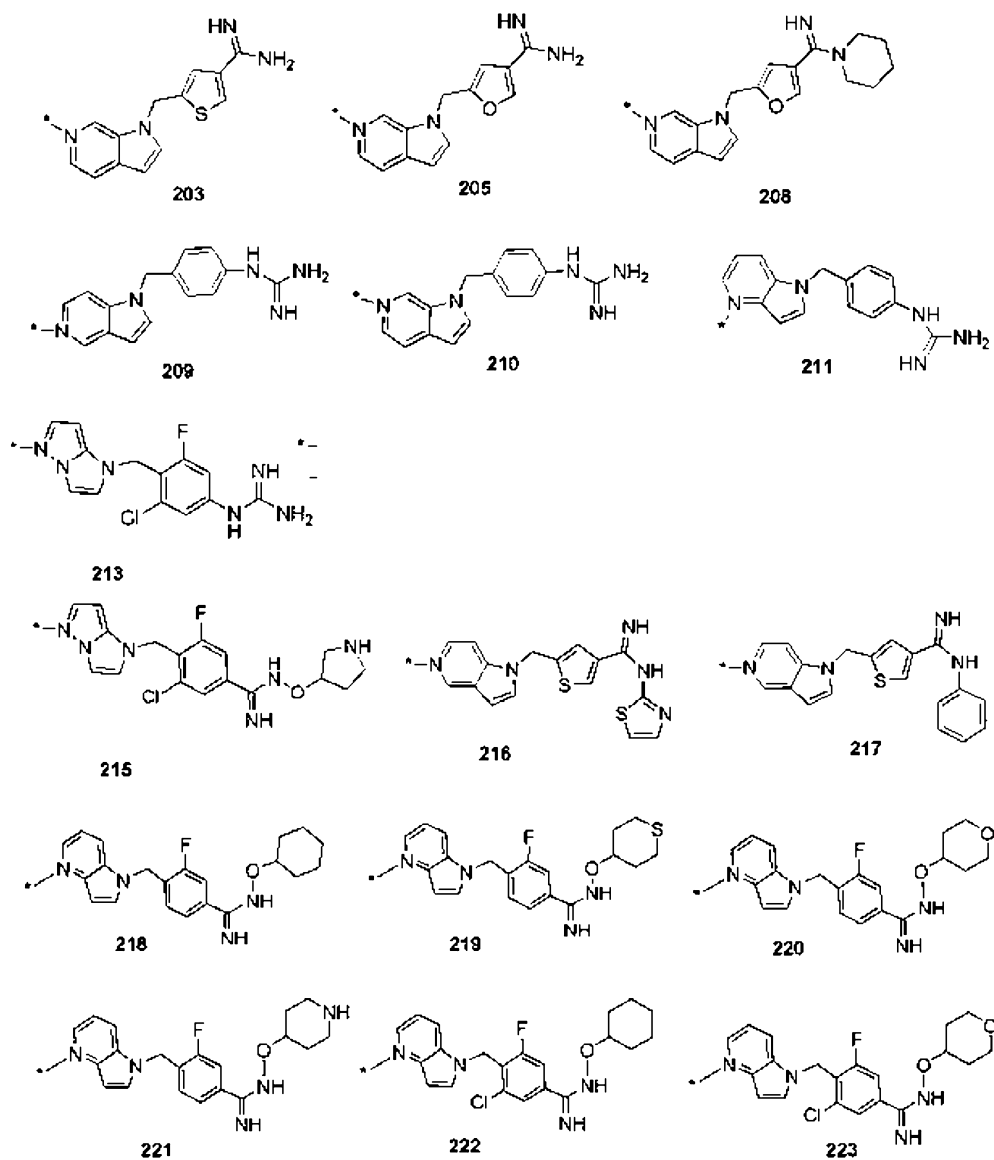
В представленном выше определении необязательные заместители включают хлор, фтор. При дальнейшем рассмотрении формулы (I) в определении Е арил или ароматическое гетероциклическое кольцо может иметь вплоть до 3 заместителей, выбранных из F, Cl.

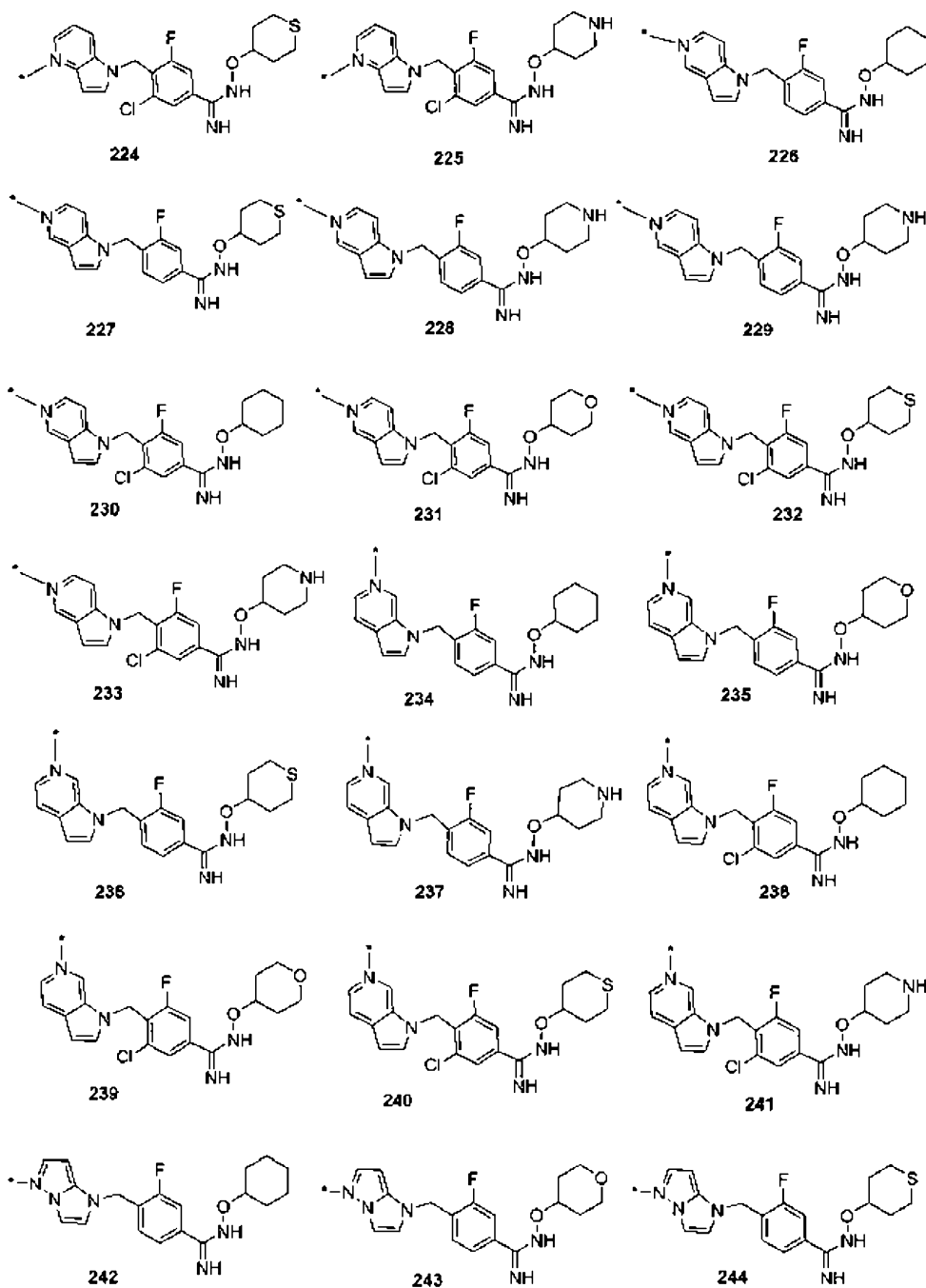
В формуле (I) F является амидином, который является незамещенным или замещенным заместителем(ями), указанными для Е, или гуанидином, который является незамещенным или замещенным указанным заместителем(ями), и G является водородом, метилом, этилом, C₃₋₆ алкилом, C₃₋₆ циклоалкилом или 5- или 6-членным алифатическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным заместителем(ями), указанными для Е, или 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным указанным заместителем(ями), где гетероциклическое кольцо замещено в положении α или β, и содержит по крайней мере 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

В формуле (I) некоторые предпочтительные примеры "-C-D-E-F" включают фрагменты как показано ниже







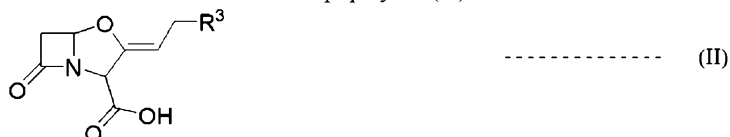


Также понятно, что также рассматриваются изотопно чистые соединения, которые идентичны тем, которые перечислены в формуле (I), но в которых фактически один или более атомов замещены атомом,

имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, преимущественно существующего в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения в соответствии с данным изобретением, могут включать изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограниченные ими, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S и ^{18}F соответственно. Рассматриваются заявленные соединения, их пролекарства и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, которые содержат указанные выше изотопы и/или другие изотопы других атомов. Изотопно меченые соединения и их пролекарства обычно получают методами, описанными на схемах и/или в примерах ниже, заменяя на легко доступный изотопно меченый реагент.

Термин "ингибитор β -лактамазы" относится к соединению, которое способно ингибировать активность β -лактамазы, где ингибирование активности β -лактамазы означает ингибирование активности β -лактамазы класса A, C или D. Термин " β -лактамаза" означает фермент, способный инактивировать β -лактамовый антибиотик, такой как цефемовый антибиотик. Ингибитор β -лактамазы может быть выбран из, но не ограничен ими, следующих групп.

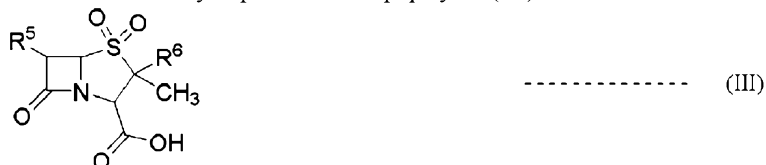
Группа 1. Производное оксапенама общей формулы (II)



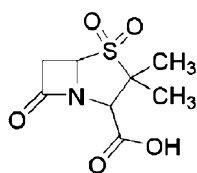
в котором R^3 означает OR^4 , и R^4 является водородом, или его фармацевтически приемлемая соль. Примером конкретного соединения из группы 1 является клавулановая кислота (IIa)



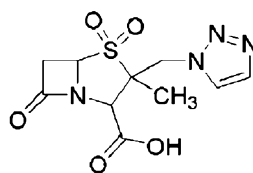
Группа 2. Производное пенамсульфона общей формулы (III)



где R^5 означает водород или галоген; R^6 означает CH_2R^7 ; $\text{CH}=\text{CHR}^7$, где R^7 является водородом, галогеном, циано, карбоновой кислотой, ацилом, таким как ацетил, карбоксамидом, который может быть замещен, алкоксикарбонилем или 5-6-членным гетероароматическим кольцом, которое необязательно замещено от 1 до 5 заместителями, выбранными из алкила, гидроксила, алкокси, amino, алкиламино, диалкиламино и галогена; или которое необязательно конденсировано с 5-6-членным гетероароматическим кольцом; $\text{CH}=\text{NR}^8$, где R^8 является amino, алкиламино, диалкиламино, аминокарбонилем, ациламино, таким как ацетиламино, гидроксилем, алкокси, или его фармацевтически приемлемая соль. Примерами двух конкретных соединений из группы 2 являются сульбактам (IIIa) и тазобактам (IIIb)

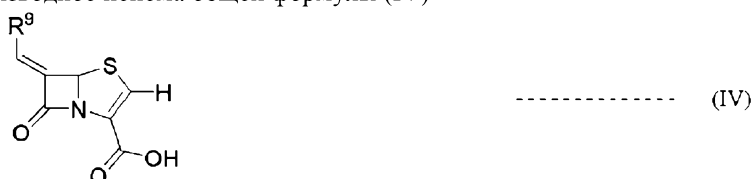


(IIIa)



(IIIb)

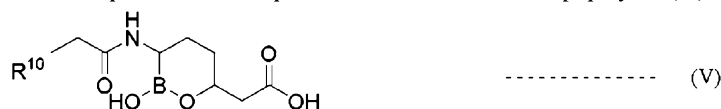
Группа 3. Производное пенама общей формулы (IV)



В котором R^9 означает 5-6-членное гетероароматическое кольцо, которое может быть замещено от 1 до 5 заместителями, выбранными из алкила, гидроксила, алкокси, amino, алкиламино, диалкиламино и галогена; или которое необязательно конденсировано с 5-6-членным гетероароматическим кольцом; или его фармацевтически приемлемая соль. Примером конкретного соединения из группы 3 является BRL-42,715 (IVa)



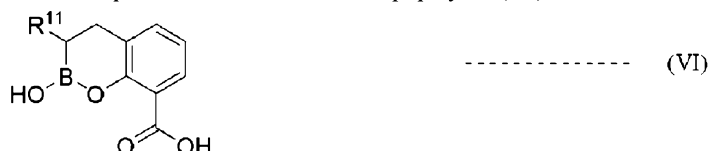
Группа 4. Циклическое производное бороновой кислоты общей формулы (V)



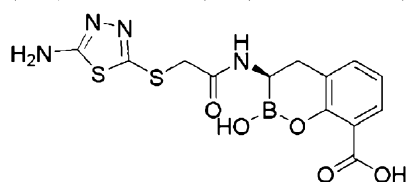
Где R¹⁰ означает замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный карбоцикл и замещенный или незамещенный гетероцикл. Заместитель выбирают из алкила, гидроксила, алкокси, amino, алкиламино, диалкиламино и галогена; или его фармацевтически приемлемая соль. Примером конкретного соединения из группы 4 является RPX-7009 (Va)



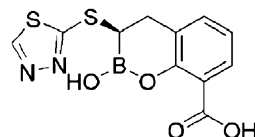
Группа 5. Циклическая бороновая кислота общей формулы (VI)



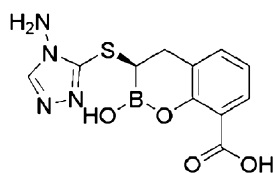
где R¹¹ означает алкокси, замещенный или незамещенный тиогетероарил или замещенный карбоксамид; или его фармацевтически приемлемая соль. Примерами конкретных соединений из группы 5 являются RPX 7262 (VIa), RPX 7282 (VIb), RPX 7381 (VIc) и RPX 7400 (VId)



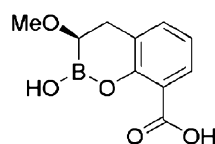
RPX 7262
(VIa)



RPX 7282
(VIb)



RPX 7381
(VIc)

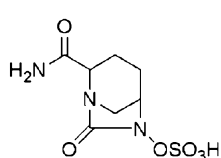


RPX 7400
(VId)

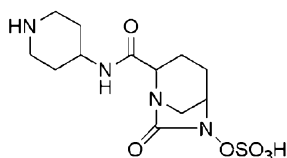
Группа 6. Производное диазбициклооктана общей формулы (VII)



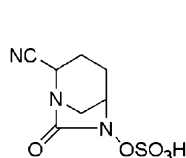
где R¹² означает карбоновую кислоту, алкоксикарбонил, гетероарил, нитрил или карбоксамид, который может быть замещен; или его фармацевтически приемлемая соль. Примерами нескольких конкретных соединений из группы 6 являются (VIIa-VIIg)



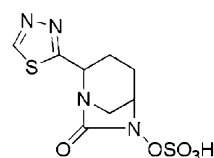
(VIIa, NXL-104)



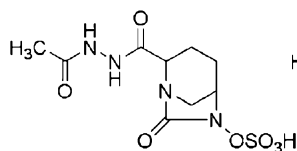
(VIIb, MK-7655)



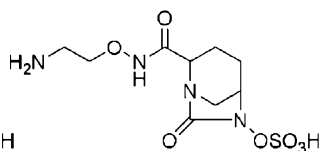
(VIIc)



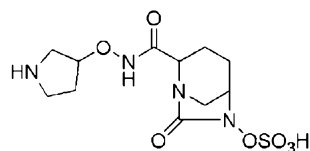
(VIIId)



(cIIE)



(VIIIf)



(VIIg)

Было обнаружено, что эффективность соединений цефема формулы (I) против грамотрицательных бактерий может быть усилена при совместном применении ингибитора β -лактамазы, выбранного из любой формулы (II)-(VII).

"Фармацевтически приемлемая соль" формулы (I) относится к соли, которая обладает желательной фармакологической активностью исходного соединения. Примеры групп для получения фармацевтически приемлемой соли включают неорганические основные соли, соли аммония, органические основные соли, соли основной аминокислоты, неорганические кислотно-аддитивные соли и органические кислотно-аддитивные соли. Неорганические основания, которые могут образовывать основные соли, включают щелочные металлы (например, натрий, калий и литий) и щелочноземельные металлы (например, кальций и магний). Органические основания, которые могут образовывать органические основные соли, включают *n*-пропиламин, *n*-бутиламин, циклогексиламин, бензиламин, октиламин, этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, дициклогексиламин, прокаин, холин, пиколин, *N,N*-дибензилэтилендиамин, *N*-метилглюкамин, морфолин, пирролидин, пиридин, пиперидин, *N*-этилпиперидин и *N*-метилморфолин. Основные аминокислоты, которые могут образовывать соли основной аминокислоты, включают лизин, аргинин, орнитин и гистидин. Как понятно специалисту в данной области техники, соединения формулы (I), содержащие основной атом азота, способны образовывать кислотно-аддитивные соли. Такие соли с фармацевтически приемлемыми кислотами включены сюда. Примерами таких кислот являются хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, серная, лимонная, щавелевая, малеиновая, фумаровая, гликолевая, миндальная, винная, аспарагиновая, янтарная, яблочная, муравьиная, уксусная, трифторуксусная, метансульфоновая, этансульфоновая, трифторметансульфоновая, бензолсульфоновая, *p*-толуолсульфоновая и подобные.

Более того, некоторые соединения формулы (I), если они содержат основную группу, такую как NH, NH₂ или пиридин, могут образовывать внутреннюю цвиттерионную соль с группой COOH. Такие внутренние соли также рассматриваются здесь.

Фармацевтически приемлемые сольваты соединений формулы (I) рассматриваются здесь. "Фармацевтически приемлемый сольват" относится к молекулярному комплексу соединения с одним или более молекулами растворителя в стехиометрическом или не стехиометрическом количестве. Такие молекулы растворителя включают молекулы, обычно применяемые в области фармацевтики, которые известны как безопасные для реципиента, например воду, этанол и подобные. Молекулярный комплекс соединения или части соединения и растворителя может быть стабилизирован не ковалентными внутримолекулярными силами, такими как, например, электростатические силы, вандерваальсовы силы или водородные связи. Термин гидрат относится к комплексу, где одной или более молекулами растворителя является вода.

Представлено сочетание одного или более соединений формулы (I) и одного или более ингибиторов β -лактамазы, где ингибиторы β -лактамазы могут быть выбраны из формулы (II)-(VII). Такие сочетания могут демонстрировать синергетическое действие при применении в лечении бактериальных инфекций.

Представлено сочетание фармацевтических композиций, содержащих одно или более соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, и одного или более фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей. Также представлены фармацевтические композиции, содержащие (i) одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, (ii) один или более ингибиторов β -лактамазы и (iii) один или более фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей. Предпочтительно, ингибиторы β -лактамазы могут быть выбраны из формулы (II)-(VII). Понятно, что любые из представленных здесь композиций или сочетаний могут вводиться субъекту, например, парентеральным, в частности внутримышечным путем, пероральным, подязычным, ректальным, аэрозольным или местным путем в местном нанесении на кожу и слизистые мембраны. Подходящие фарма-

цевтически приемлемые носители и разбавители включают наполнители, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, аравийская камедь, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, вода, этанол и подобные. Композиции в соответствии с данным изобретением, при желании, могут также содержать незначительные количества смачивающих, диспергирующих или эмульгирующих агентов, или pH буферных агентов и консервантов. Кроме того, вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, смазывающие и красящие агенты могут быть включены. Фармацевтические композиции могут быть составлены обычным образом. Подходящий состав зависит от выбранного способа введения. Заявленные фармацевтические композиции могут принимать форму препаратов для инъекций, суспензий, эмульсий, таблеток в сахарной оболочке, пилюль, желатиновых капсул, капсул с жидким содержанием, порошков, гранул, композиций с замедленным выделением, суппозиторий, аэрозолей, спреев, мазей, кремов или любой другой формы, подходящей для применения.

В фармацевтической композиции, содержащей заявленные соединения, массовое отношение активного ингредиента к носителю обычно составляет от 1:20 к 20:1.

Как указано выше, также представлены способы лечения бактериальных инфекций у субъекта, где указанные способы включают введение субъекту, нуждающемуся в таковом:

- (i) терапевтически эффективного количества одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей;
- (ii) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель;
- (iii) терапевтически эффективного количества сочетания, включающего: (a) одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, и (b) один или более ингибиторов β -лактамазы; или
- (iv) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей: (a) одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, (b) один или более ингибиторов β -лактамазы, и (c) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

В некоторых вариантах заявленные способы профилактики бактериальных инфекций у субъекта включают введение субъекту, нуждающемуся в таковой:

- (i) терапевтически эффективного количества одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей;
- (ii) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель;
- (iii) терапевтически эффективного количества сочетания, включающего: (a) одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, и (b) один или более ингибиторов β -лактамазы; или
- (iv) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей: (a) одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, (b) один или более ингибиторов β -лактамазы, и (c) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Заявленные способы лечения или профилактики бактериальной инфекции у субъекта могут включать введение субъекту, нуждающемуся в таковом: (i) терапевтически эффективного количества одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, и (ii) терапевтически эффективного количества одного или более ингибиторов β -лактамазы. Очевидно, что при лечении при профилактике бактериальных инфекций соединения формулы (I) и ингибиторы β -лактамазы могут вводиться субъекту в одной фармацевтической композиции (например, фармацевтической композиции, содержащей соединения формулы (I), ингибиторы β -лактамазы и носитель или разбавитель) или в разных фармацевтических составах (например, первой фармацевтической композиции, содержащей соединения формулы (I) и носитель или разбавитель; и второй фармацевтической композиции, содержащей ингибиторы β -лактамазы и носитель или разбавитель). При введении в разных составах, первая и вторая фармацевтические композиции могут вводиться одновременно, последовательно или в разное время.

В других вариантах представлено применение соединения формулы (I) в качестве активного ингредиента при производстве лекарственного средства, где активный ингредиент может быть представлен в виде антибактериальной композиции в смеси с носителем. В некоторых вариантах применение в производстве лекарственного средства может также включать соединение формулы (I) в сочетании с одним или более ингибиторами β -лактамазы в качестве активных ингредиентов, в антибактериальной композиции в смеси с носителем. В других вариантах применение в производстве лекарственного средства может также включать соединение формулы (I) в сочетании с одним или более антибиотическими ингибиторами β -лактамазы в качестве активных ингредиентов, или в сочетании с одним или более антибиотиками (например, β -лактамовым антибиотиком или некоторыми другими антибиотиками) в качестве активных ингредиентов, в антибактериальной композиции в смеси с носителем.

Для парентерального введения, которое включает внутримышечное, внутривенное, подкожное и внутривенное введение, обычно готовят стерильные растворы активных ингредиентов, и pH растворов подходящим образом корректируют и буферируют. Для внутривенного введения необходимо контролировать общую концентрацию растворяемого, чтобы препарат оставался изотоническим. Подходящие растворители включают физиологический раствор (например, 0,9% раствор NaCl) и пирогенную стерильную воду. Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть, например, в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, гранул, эмульсий, капсул, сиропов или эликсиров. Перорально вводимые композиции могут содержать один или более необязательных агентов, например подсластителей, таких как фруктоза, аспартам или сахарин, вкусовых добавок, таких как перечная мята, гаультериевое масло, вишня, красителей и консервантов для получения фармацевтически приемлемых композиций. Более того, если они имеют форму таблеток, композиции могут быть иметь покрытие, задерживающее разложение и абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, с получением замедленного действия в течение длительного периода времени. Пероральные композиции могут включать стандартные носители, такие как маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлоза, карбонат магния и подобные. Для пероральных жидких препаратов, например суспензий, эликсиров и растворов, подходящие носители, наполнители или разбавители включают воду, солевой раствор, алкиленгликоли (например, пропиленгликоль), полиалкиленгликоли (например, полиэтиленгликоль), масла, спирты, слегка кислые буферы с pH от pH 4 до около pH 6 (например, ацетат, цитрат, аскорбат от около 5 мМ до около 50 мМ) и подобные. Дополнительно, могут быть добавлены вкусовые добавки, консерванты, красители, желчные соли, ацилкарнитины и подобные.

Для местных композиций в соответствии с данным изобретением кремы, гели, мази или вязкие растворы могут применяться в качестве подходящих форм доставки. Местные системы доставки также включают трансдермальные пластыри, содержащие по крайней мере одно вводимое соединение формулы (I). Доставка через кожу может быть достигнута диффузией или одним или более источниками активной энергии, такими как ионтофорез или нос. Композиция заявленного соединения для местного применения, такие как кремы, мази и гели, могут включать масляные или водорастворимые основы для мазей, например местные композиции могут включать растительные масла, животные жиры и, в определенных вариантах, полутвердые углеводороды, полученные из нефти. Местные композиции также могут включать белую мазь, желтую мазь, воск на основе цетиловых эфиров, олеиновую кислоту, оливковое масло, парафин, вазелин, белый вазелин, спермацет, глицерит крахмала, белый воск, желтый воск, ланолин и моностеарат глицерина. Также могут применяться различные водорастворимые основы для мазей, включая простые эфиры глицерина и производные, полиэтиленгликоли, полиоксил 40 стеарат и полисорбаты.

В фармацевтической композиции, содержащей заявленное соединение цефема, массовое отношение активного ингредиента к носителю составляет обычно от 1:20 до 20:1.

Терапевтически эффективное количество соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, и количества, достаточные для достижения поставленных целей описанных здесь способов, варьируется в зависимости от физических характеристик субъекта, тяжести симптомов субъекта, композиции и средств, применяемых для введения лекарственного средства, и практикуемого способа. Конкретная доза для конкретного субъекта обычно определяется наблюдающим терапевтом. Однако терапевтически эффективное и/или достаточное количество соединений и солей заявленных композиций обычно составляет от около 1 мг/кг массы тела до 500 мг/кг массы тела, включая от 1 до 100 мг/кг, от 1 до 75 мг/кг, от 1 до 50 мг/кг, от 1 до 25 мг/кг, от 25 до 150 мг/кг, от 25 до 125 мг/кг, от 25 до 100 мг/кг, от 25 до 75 мг/кг, от 25 до 50 мг/кг, от 50 до 150 мг/кг, от 50 до 125 мг/кг и от 50 до 100 мг/кг независимо от композиции. В равнопредпочтительных аспектах, терапевтически эффективное количество составляет около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 мг/кг массы тела независимо от композиции. В некоторых ситуациях может быть эффективной доза менее 1 мг/кг массы тела или более 500 мг/кг массы тела.

В конкретной пероральной композиции для применения в заявленных способах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть в форме капсулы, содержащей соединение или соль. Подходящие количества соединения или соли могут варьироваться от около 10 до около 3000 мг, где предпочтительные количества включают около 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450 и 1500 мг.

В конкретной внутривенной (ВВ) композиции для применения в заявленных способах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 100 до 2000 мг, предпочтительно около 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500 или более мг, ВВ инфузией в течение приблизительно 60, 90, 120 или более мин, каждые 6, 12, 18 или 24 ч в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более дней. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть восстановлены в стерильной воде для инъекций (ВДИ) или разведены в 5% декстрозе в воде, например.

Термины "доза", "единичная доза", "стандартная лекарственная форма" или "эффективная доза" относятся к физически отдельным единицам, которые содержат определенное количество активного ин-

градиента, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта. Эти термины являются синонимами с терапевтически эффективными количествами и количествами, достаточными для достижения поставленных целей описанных здесь способов.

"Терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания или по крайней мере одного из клинических симптомов заболевания достаточно для проведения такого лечения заболевания, расстройства или симптома. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от, например, соединения, заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания, тяжести заболевания, расстройства и/или симптома заболевания, возраста, массы тела и/или общего состояния здоровья лечимого пациента, и мнения лечащего терапевта.

Частота введения доз для лечения бактериальной инфекции включает 4, 3, 2 или один раз в сутки, через день, через три дня, через четыре дня, через пять дней, через шесть дней, один раз в неделю, через восемь дней, через десять дней, через десять дней, раз в две недели, раз в месяц или раз в два месяца. В зависимости от средств введения доза может вводиться вся сразу, например в виде пероральной композиции в капсуле, или медленно в течение определенного периода времени, например в виде внутривенного введения. Для медленных средств введения период введения может составлять минуты, например около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 или более минут, или часы, например, около 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 или более часов.

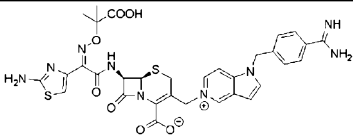
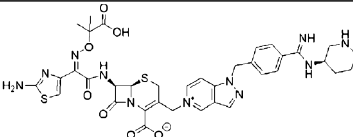
Массовое отношение (i) заявленных соединений и (ii) ингибитора β -лактамазы или антибиотика (если они вводятся в ингибитором β -лактамазы или антибиотиком, например β -лактамовым антибиотиком или некоторыми другими антибиотиками) обычно составляет от около 1:20 до около 20:1.

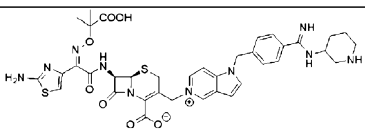
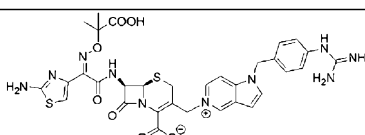
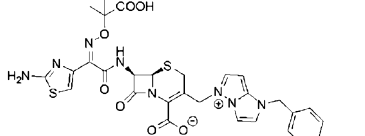
В некоторых вариантах целью является получение улучшенного способа лечения бактериальных инфекций, вызванных бактериями, вырабатывающими β -лактамазу, у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающего введение пациенту терапевтически эффективного количества по крайней мере одного соединения, выбранного из формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, либо отдельно, либо в сочетании с одним или более ингибиторами β -лактамазы, включая ингибитор β -лактамазы формулы (II)-(VII), представленной выше. В таком варианте соединения могут повышать антибактериальную эффективность чувствительных к β -лактамазе β -лактамовых антибиотиков, т.е. они могут увеличивать эффективность антибиотика против инфекций, вызванных микроорганизмами, вырабатывающими β -лактамазу, у млекопитающих субъектов, особенно у человека. Как таковые, заявленные соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть ценны для совместного введения с ингибиторами β -лактамазы. В связи с этим заявленные соединения формулы (I) или их фармацевтическая соль могут быть смешаны с ингибиторами β -лактамазы, и два агента вводят одновременно. Альтернативно, два агента могут вводиться последовательно, либо сразу друг за другом, либо с разрывом по времени на 1, 5, 10, 15, 30, 45 или 60 мин, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или более часов, или 1, 2, 3, 4, 5 или более дней. При совместном введении с ингибитором β -лактамазы, заявленные соединения и ингибитор β -лактамазы могут, в сочетании, давать синергетическое действие. Термин "синергетическое действие" относится к действию, получаемому, когда два или более агента вводят совместно, которое превышает действие, оказываемое при введении агентов по отдельности. Альтернативно, соединение формулы (I) или его соль может вводиться в виде отдельного агента во время курса лечения с ингибитором β -лактамазы.

В других вариантах целью является получение улучшенного способа лечения бактериальных инфекций, вызванных бактериями, вырабатывающими β -лактамазу, у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающего введение пациенту терапевтически эффективного количества по крайней мере одного соединения, выбранного из формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, либо отдельно, либо в сочетании с одним или более антибиотиками, включая β -лактамовые антибиотики, и не β -лактамовые антибиотики. В таком варианте соединения могут повышать антибактериальную эффективность чувствительных к β -лактамазе β -лактамовых антибиотиков, т.е. они могут увеличивать эффективность антибиотика против инфекций, вызванных микроорганизмами, вырабатывающими β -лактамазу, у млекопитающих субъектов, особенно у человека. В связи с этим соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть ценны для совместного введения с β -лактамовыми антибиотиками. При лечении бактериальных инфекций заявленные соединения формулы (I) или их фармацевтическая соль могут быть смешаны с β -лактамовыми антибиотиками, и два агента вводят одновременно. Альтернативно, два агента могут вводиться последовательно, либо сразу друг за другом, либо с разрывом по времени на 1, 5, 10, 15, 30, 45 или 60 мин, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или более часов, или 1, 2, 3, 4, 5 или более дней. При совместном введении с β -лактамовым антибиотиком сочетание заявленного соединения и β -лактамового антибиотика может давать синергетическое действие. Термин "синергетическое действие" относится к действию, получаемому, когда два или более агента вводят совместно, которое превышает действие, оказываемое при введении агентов по отдельности. Альтернативно, соединение формулы (I) или его соль может вводиться в виде отдельного агента во время

курса лечения с антибиотиком. Примеры соединений формулы (I), не ограничиваясь указанными соединениями, представлены в следующей табл. 1.

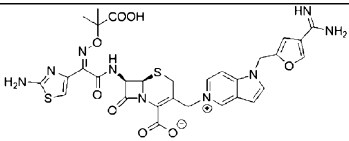
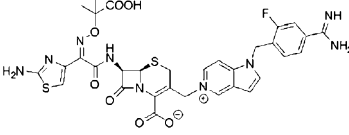
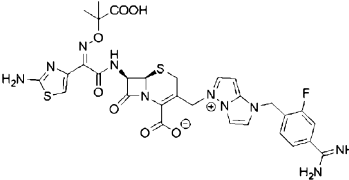
Таблица 1

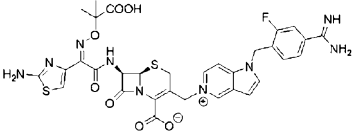
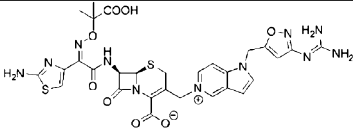
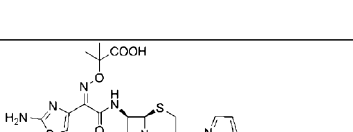
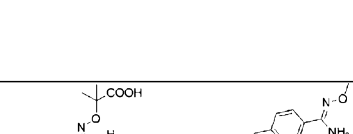
Соед. №	Структура	Химическое наименование
1		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{[(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидоилбензил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
2		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{[(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-8-оксо-3-{[1-(4-[<i>N</i> -(пиперидин-3-ил)карбамимидоил]бензил)-1 <i>H</i> -

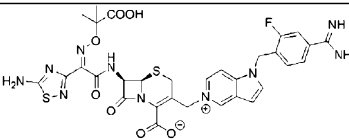
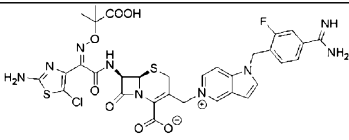
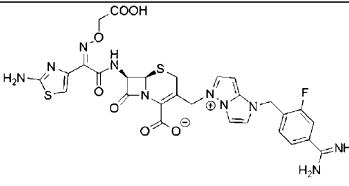
		пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ий-5-ил) метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
3		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{ [(2-карбоксивпропан-2-ил) окси] имино} ацетил] амино}-8-оксо-3-[(1-{4-[<i>N</i> -(пиперидин-3-ил) карбамимидазил] бензил}-1 <i>H</i> -пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил) метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
4		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{ [(2-карбоксивпропан-2-ил) окси] имино} ацетил] амино}-3-{ [1-(4-карбамимидамидобензил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил] метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
5		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{ [(2-карбоксивпропан-2-ил) окси] имино} ацетил] амино}-3-{ [1-(4-карбамимидазилбензил)-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-5-ий-5-ил] метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

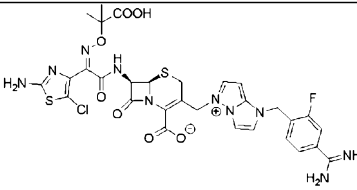
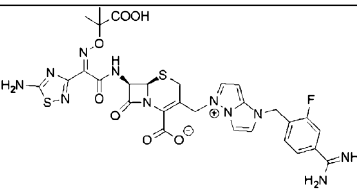
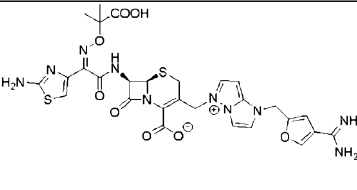
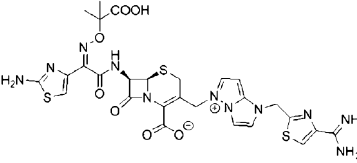
6		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{ [(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[4-(2-карбамимидамидоэтокси)бензил]-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>c</i>]пиридин-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
7		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-3-[(1-{4-[<i>N</i> -(2-аминоэтил)карбамимидаил]бензил}-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>c</i>]пиридин-5-ий-5-ил}метил)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{ [(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
8		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{ [(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[4-(4,5-дигидро-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)бензил]-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>c</i>]пиридин-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
9		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{ [(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-(4-

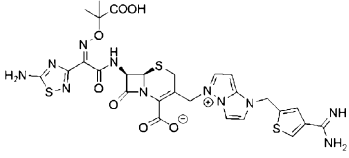
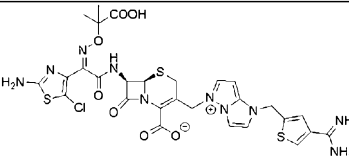
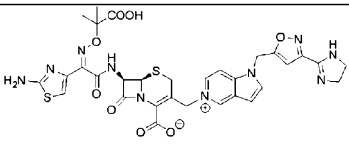
		карбамимидоилбензил)-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-5-ий-5-ил}метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
10		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{ [(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[4-(2-карбамимидамидоэтокси)бензил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
11		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{ [(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[4-(2-карбамимидоилтиофен-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>c</i>]пиридин-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
12		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{ [(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[2-(4-карбамимидамидофенил)этил]-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>c</i>]пиридин-5-

		ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
13		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{[(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-[(4-карбамимидаилфуран-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
14		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{[(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидаил-2-фторбензил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
15		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{[(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидаил-2-фторбензил)-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пирозол-5-ий-5-ил]метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

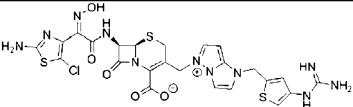
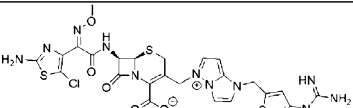
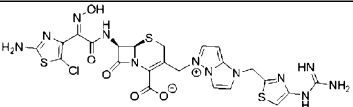
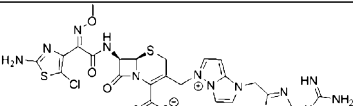
16		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7- { [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2- { [(2-карбоксипропан-2-ил окси)имино}ацетил]амино}-3- ({ 1- [(4-карбамимидаил-1,3-тиазол-2-ил) метил]-1 <i>H</i> -пирроло [3,2-с] пиридин-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
17		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7- { [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2- { [(2-карбоксипропан-2-ил окси)имино}ацетил]амино}-3- { [1- ({ 3- [(диаминометилиден)амино]-1,2-оксазол-5-ил}метил)-1 <i>H</i> -пирроло [3,2-с] пиридин-5-ий-5-ил]метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
18		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7- { [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2- { [(2-карбоксипропан-2-ил окси)имино}ацетил]амино}-3- ({ 1- [(4-карбамимидаилтиофен-2-ил) метил]-1 <i>H</i> -имидазо [1,2- <i>b</i>] пиразол-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
19		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7- { [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2- { [(2-карбоксипропан-2-

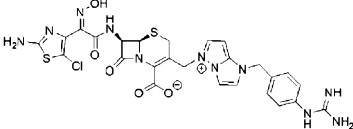
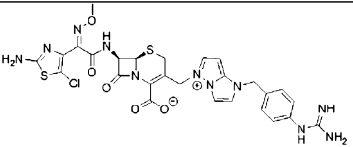
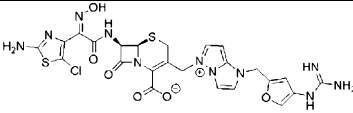
		ил) окси]имино}ацетил]амино}- 3-({1-[4-(<i>N'</i> - метоксикарбамимидоил)бензил]- 1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>c</i>]пиридин-5- ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа- 1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен- 2-карбоксилат
20		(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-([(2 <i>Z</i>)-2-(5-амино- 1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-{ [(2- карбоксипропан-2- ил) окси]имино}ацетил]амино}- 3-{ [1-(4-карбамимидоил-2- фторбензил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>c</i>]пиридин-5-ий-5-ил]метил)-8- оксо-5-тиа-1- азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2- карбоксилат
21		(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-([(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино- 5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2- { [(2-карбоксипропан-2- ил) окси]имино}ацетил]амино}- 3-{ [1-(4-карбамимидоил-2- фторбензил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>c</i>]пиридин-5-ий-5-ил]метил)-8- оксо-5-тиа-1- азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2- карбоксилат
22		(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-([(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино- 1,3-тиазол-4-ил)-2- [(карбоксиметокси)имино]ацети л]амино)-3-{ [1-(4- карбамимидоил-2-фторбензил)- 1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-5- ий-5-ил]метил)-8-оксо-5-тиа- 1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-

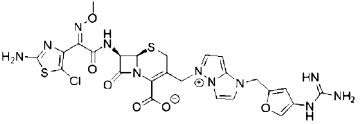
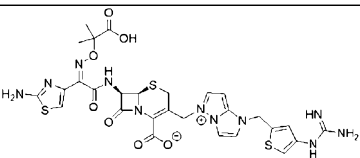
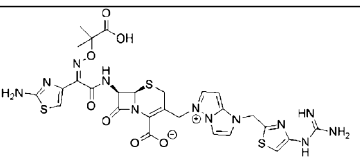
		2-карбоксилат
23		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-{ [(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{ [1-(4-карбамимидаoil-2-фторбензил)-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
24		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-{ [(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{ [1-(4-карбамимидаoil-2-фторбензил)-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
25		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{ [(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{ [1-(4-карбамимидаoil-2-фторбензил)-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
26		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{ [(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{ [1-(4-карбамимидаoil-2-фторбензил)-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

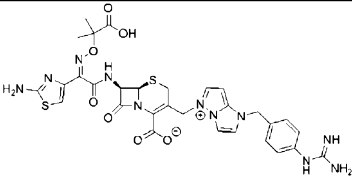
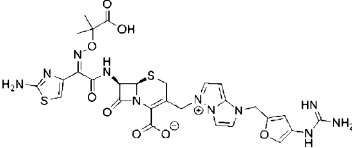
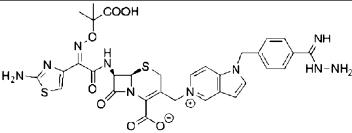
		3-({1-[(4-карбамимидоил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
27		(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-{[(2 <i>Z</i>)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-{[(2-карбокситпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидоилтиофен-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
28		(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-{[(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбокситпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидоилтиофен-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
29		(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-{[(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбокситпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-[(1-{[3-(4,5-дигидро-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]метил}-1 <i>H</i> -пирроло[3,2-

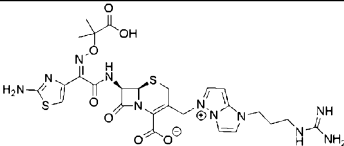
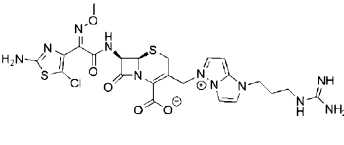
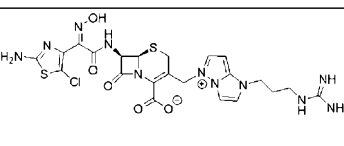
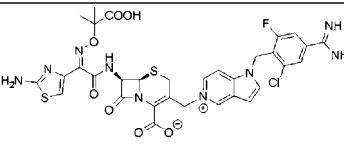
		с] пиридин-5-ий-5-ил) метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
30		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{[(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидаил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил)метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
31		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{[(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[(4-{ <i>N</i> -[(<i>E</i>)-(диметиламино)метилен]карбамимидаил}-1,3-оксазол-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил)метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
32		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{[(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[(2-((диаминометилен)амино)-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1 <i>H</i> -пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил)метил}-8-оксо-5-тиа-1-

		азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
33		(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(гидроксиимино)ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидамидотиофен-2-ил)метил]-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тия-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
34		(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидамидотиофен-2-ил)метил]-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тия-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
35		(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(гидроксиимино)ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидамидо-1,3-тиазол-2-ил)метил]-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тия-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
36		(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидамидо-

		1,3-тиазол-2-ил) метил]-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил} метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
37		(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(гидроксиимино)ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидамидобензил)-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
38		(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидамидобензил)-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
39		(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(гидроксиимино)ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидамидофуран-2-ил)метил]-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

40		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино) ацетил] амино}-3-({1-[(4-карбамимидамидофуран-2-ил) метил]-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>] пиразол-5-ий-5-ил} метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
41		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-({2-карбоксипропан-2-ил) окси] имино} ацетил] амино}-3-({1-[(4-карбамимидамидотиофен-2-ил) метил]-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>] пиразол-5-ий-5-ил} метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
42		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-({2-карбоксипропан-2-ил) окси] имино} ацетил] амино}-3-({1-[(4-карбамимидамидо-1,3-тиазол-2-ил) метил]-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>] пиразол-5-ий-5-ил} метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

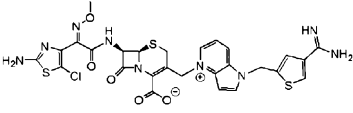
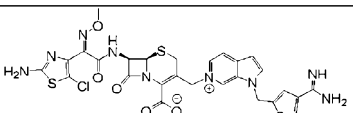
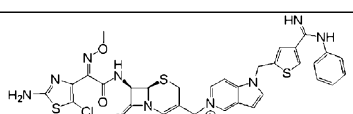
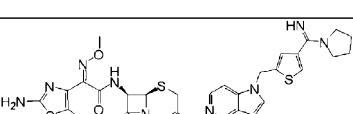
43		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[(2-карбокситпропан-2-ил) окси]имино}ацетил]амино}-3-[[1-(4-карбамимидамидобензил)-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
44		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[(2-карбокситпропан-2-ил) окси]имино}ацетил]амино}-3-([1-(4-карбамимидамидофуран-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-5-ий-5-ил)метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
45		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[(2-карбокситпропан-2-ил) окси]имино}ацетил]амино}-3-([1-(4-(гидразинилкарбоноимидоил)бензил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>c</i>]пиридин-5-ий-5-ил]метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

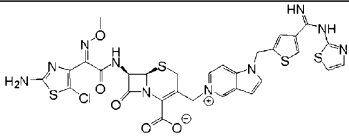
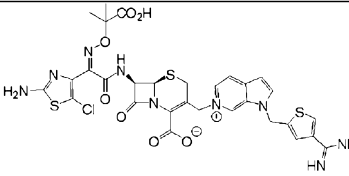
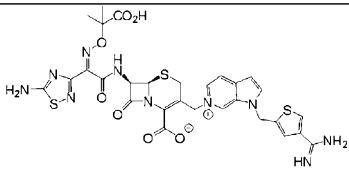
46		(6R, 7R) -7- { [(2Z) -2- (2-амино-1, 3-тиазол-4-ил) -2- { [(2-карбокситпропан-2-ил) окси] имино } ацетил] амино } -3- { [1- (3-карбамимидаמידопропил) -1H-имидазо [1, 2-b] пиразол-5-ий-5-ил] метил } -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоксилат
47		(6R, 7R) -7- { [(2Z) -2- (2-амино-5-хлор-1, 3-тиазол-4-ил) -2- (метоксиимино) ацетил] амино } -3- { [1- (3-карбамимидаמידопропил) -1H-имидазо [1, 2-b] пиразол-5-ий-5-ил] метил } -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоксилат
48		(6R, 7R) -7- { [(2Z) -2- (2-амино-5-хлор-1, 3-тиазол-4-ил) -2- (гидроксиимино) ацетил] амино } -3- { [1- (3-карбамимидаמידопропил) -1H-имидазо [1, 2-b] пиразол-5-ий-5-ил] метил } -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоксилат
49		(6R, 7R) -7- { [(2Z) -2- (2-амино-1, 3-тиазол-4-ил) -2- { [(2-карбокситпропан-2-ил) окси] имино } ацетил] амино } -3- { [1- (4-карбамимидаидил-2-хлор-6-фторбензил) -1H-пирроло [3, 2-с] пиридин-5-ий-5-

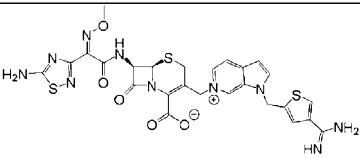
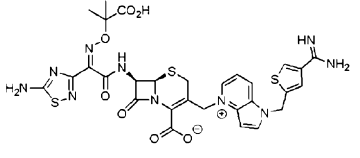
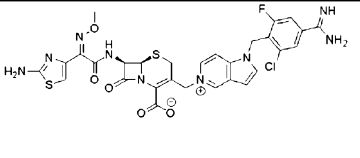
		ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1- азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2- карбоксилат
50		(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-амино- 5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2- (метоксиимино)ацетил]амино}- 3-{[1-[(4- карбамимидоилтиофен-2- ил)метил]-1H-пирроло[3,2- с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8- оксо-5-тиа-1- азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2- карбоксилат
51		(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-амино- 5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2- (метоксиимино)ацетил]амино}- 3-{[1-[(4- карбамимидоилтиофен-2- ил)метил]-1H-имидазо[1,2- b]пиазол-5-ий-5-ил]метил}-8- оксо-5-тиа-1- азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2- карбоксилат
52		(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-амино- 5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2- (метоксиимино)ацетил]амино}- 3-{[1-(4-карбамимидоил-2- фторбензил)-1H-пирроло[3,2- с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8- оксо-5-тиа-1- азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2- карбоксилат

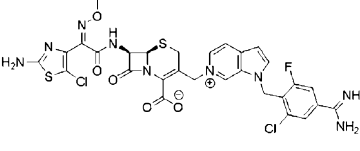
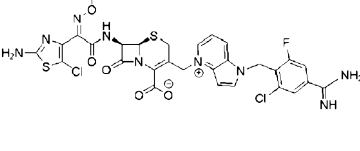
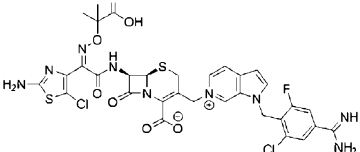
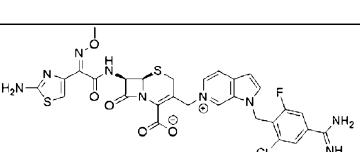
53		(6R, 7R) - 7- [{ (2Z) - 2- (2-амино-5-хлор-1, 3-тиазол-4-ил) - 2- (метоксиимино) ацетил] amino } - 3- ({ 1- [(4-карбамимидоил-1, 3-тиазол-2-ил) метил] - 1H-имидазо [1, 2-b] пиразол-5-ий-5-ил } метил) - 8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоксилат
54		(6R, 7R) - 7- [{ (2Z) - 2- (2-амино-5-хлор-1, 3-тиазол-4-ил) - 2- (метоксиимино) ацетил] amino } - 8-оксо-3- [{ 1- (4- { N- [(3R) - пиперидин-3-ил] карбамимидоил } бензил) - 1H-пирроло [3, 2-с] пиридин-5-ий-5-ил] метил } - 5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоксилат
55		(6R, 7R) - 7- [{ (2Z) - 2- (2-амино-1, 3-тиазол-4-ил) - 2- (метоксиимино) ацетил] amino } - 3- [{ 1- (4-карбамимидоил-2-фторбензил) - 1H-пирроло [3, 2-с] пиридин-5-ий-5-ил] метил } - 8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоксилат
56		(6R, 7R) - 7- [{ (2Z) - 2- (2-амино-5-хлор-1, 3-тиазол-4-ил) - 2- (метоксиимино) ацетил] amino } - 3- ({ 1- [(4-карбамимидоилфуран-2-ил) метил] - 1H-пирроло [3, 2-с] пиридин-5-ий-5-ил } метил) - 8-оксо-5-тиа-1-

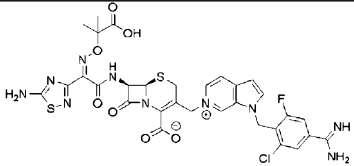
		азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоксилат
57		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>) -7- { [(2 <i>Z</i>) -2- (2-амино-1,3-тиазол-4-ил) -2- { [(2-карбоксипропан-2-ил) окси] имино } ацетил] amino } -3- { [1- ({3- [(диаминометилиден) amino] -1,2-оксазол-5-ил } метил) -1 <i>H</i> -пирроло [3,2-с] пиридин-5-ий-5-ил] метил } -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоксилат
58		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>) -7- { [(2 <i>Z</i>) -2- (2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил) -2- (метоксиимино) ацетил] amino } -3- { [1- (4-карбамимидаил-2-хлор-6-фторбензил) -1 <i>H</i> -пирроло [3,2-с] пиридин-5-ий-5-ил] метил } -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоксилат
59		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>) -7- { [(2 <i>Z</i>) -2- (2-амино-1,3-тиазол-4-ил) -2- (метоксиимино) ацетил] amino } -3- ({ 1- [(4-карбамимидаилтиофен-2-ил) метил] -1 <i>H</i> -пирроло [3,2-с] пиридин-5-ий-5-ил } метил) -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоксилат

60		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино) ацетил] амино}-3-({1-[(4-карбамимидаилтиофен-2-ил) метил]-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>] пиридин-4-ий-4-ил} метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
61		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино) ацетил] амино}-3-({1-[(4-карбамимидаилтиофен-2-ил) метил]-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>c</i>] пиридин-6-ий-6-ил} метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
62		Получение (6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино) ацетил] амино}-8-оксо-3-({1-[(4-(<i>N</i> -фенилкарбамимидаил) тиофен-2-ил) метил]-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>c</i>] пиридин-5-ий-5-ил) метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата
63		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино) ацетил] амино}-8-оксо-3-({1-[(4-(пирролидин-1-илкарбоноимидаил) тиофен-2-

		ил]метил}-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- с]пиридин-5-ий-5-ил)метил]-5- тия-1-азабицикло[4.2.0]окт-2- ен-2-карбоксилат
64		(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-{[(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино- 5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2- (метоксиимино)ацетил]амино}- 8-оксо-3-{[1-({4-[<i>N</i> -(1,3- тиазол-2- ил)карбамимидаил]тиофен-2- ил)метил]-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-5- тия-1-азабицикло[4.2.0]окт-2- ен-2-карбоксилат
65		(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-{[(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино- 5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2- {[(2-карбоксипропан-2- ил)окси]имино}ацетил]амино}- 3-({1-[4- карбамимидаилтиофен-2- ил)метил]-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- с]пиридин-6-ий-6-ил]метил)-8- оксо-5-тия-1- азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2- карбоксилат
66		(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-{[(2 <i>Z</i>)-2-(5-амино- 1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-{[(2- карбоксипропан-2- ил)окси]имино}ацетил]амино}- 3-({1-[4- карбамимидаилтиофен-2- ил)метил]-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- с]пиридин-6-ий-6-ил]метил)-8- оксо-5-тия-1- азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-

		карбоксилат
67		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-(метоксиимино) ацетил] амино}-3-({1-[(4-карбамимидаилтиофен-2-ил) метил]-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>c</i>] пиридин-6-ий-6-ил} метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
68		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-({(2-карбоксипропан-2-ил) окси] имино} ацетил] амино}-3-({1-[(4-карбамимидаилтиофен-2-ил) метил]-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>] пиридин-4-ий-4-ил} метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
69		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино) ацетил] амино}-3-{ [1-(4-карбамимидаил-2-хлор-6-фторбензил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>c</i>] пиридин-5-ий-5-ил] метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

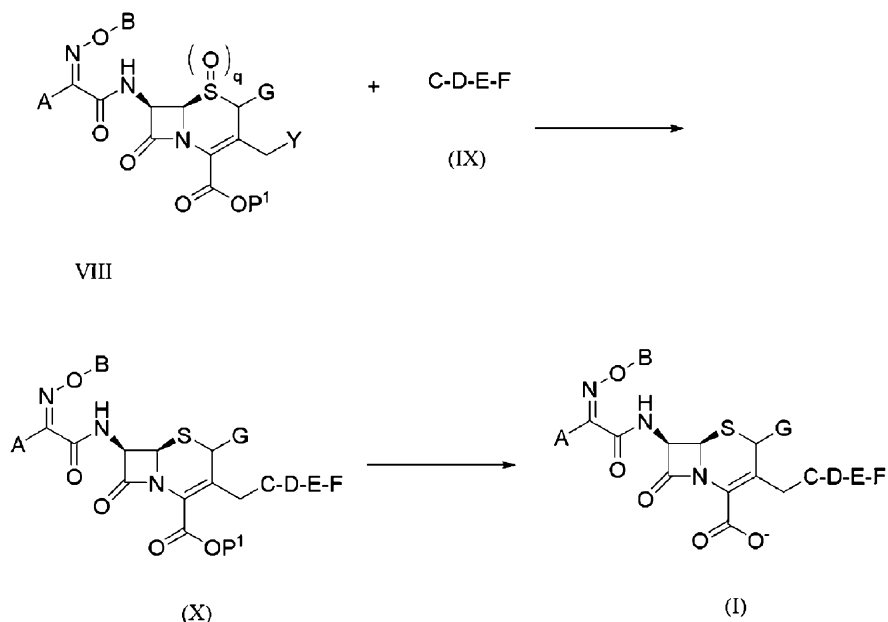
70		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино) ацетил] амино}-3-{ [1-(4-карбамимидоил-2-хлор-6-фторбензил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>c</i>] пиридин-6-ий-6-ил] метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
71		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино) ацетил] амино}-3-{ [1-(4-карбамимидоил-2-хлор-6-фторбензил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>] пиридин-4-ий-4-ил] метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
72		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-{ [(2-карбоксипропан-2-ил) окси] имино} ацетил] амино}-3-{ [1-(4-карбамимидоил-2-хлор-6-фторбензил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>c</i>] пиридин-6-ий-6-ил] метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
73		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{ [(2 <i>Z</i>)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино) ацетил] амино}-3-{ [1-(4-карбамимидоил-2-хлор-6-фторбензил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>c</i>] пиридин-6-ий-6-ил] метил}-8-оксо-5-тиа-1-

		азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат
74		(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-{[(2 <i>Z</i>)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидазил-2-хлор-6-фторбензил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>c</i>]пиридин-6-ий-6-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

Способы получения.

Соединения общей формулы (I) могут быть получены, как описано на следующих схемах (схема 1 и схема 2), которые иллюстрируют только общий способ получения и не ограничиваются конкретным соединением, описанным здесь.

Схема 1



Способ I (схема 1).

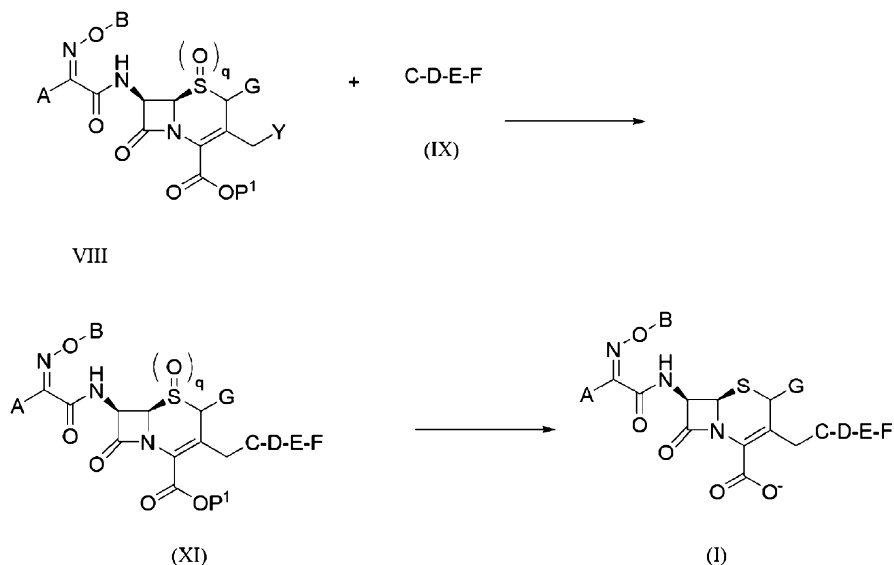
(а) Стадия сочетания. Взаимодействие (VIII, $q=0$, $Y=\text{хлорид}$) с промежуточным соединением (IX) проводят в обычном растворителе, таком как вода, спирт (например, метанол, этанол и т.д.), ацетон, диксан, ацетонитрил, хлороформ, метилхлорид, этиленхлорид, тетрагидрофуран, этилацетат, N,N-диметилформамид, пиридин или любой другой органический растворитель, который не оказывает неблагоприятное действие на реакцию. Эти обычные растворители также могут применяться в качестве соразтворителей в смеси с водой. В этой реакции, если $Y=\text{Cl}$, реакцию предпочтительно проводят в присутствии обычного галогенида щелочного металла, такого как йодид калия, и в присутствии N,N-диметилформамида или диметилацетамида. Реакцию обычно проводят при температуре от -20 до 40°C .

(б) Стадия гидролиза.

Гидролиз предпочтительно проводят в присутствии основания или кислоты, включая кислоту Льюиса. Подходящее основание может включать неорганическое основание, такое как щелочной металл (например, натрий, калий и т.д.); щелочноземельный металл (например, магний, кальций и т.д.), их гидроксид или карбонат или бикарбонат, и органическое основание триалкиламин (например, триметиламин, триэтиламин и т.д.), пиколлин или подобные. Подходящая кислота может включать органическую кислоту (например, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, трихлоруксусную кислоту, трифторуксусную кислоту) и неорганическую кислоту (например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту). Гидролиз с применением кислоты Льюиса, такой как тригалогенуксусная кислота (например, трихлоруксусная кислота, трифторуксусная кислота) или подобные и реакцию предпочтительно проводят в присутствии катион-перехватывающих агентов (например,

анизола, фенола и т.д.). Гидролиз с применением кислоты Льюиса, такой как трихлорид алюминия, проводят в растворителе, таком как нитрометан. Реакцию гидролиза обычно проводят в не водном растворителе, таком как метилхлорид, тетрагидрофуран, смесь этих растворителей, или любом другом растворителе, которые не оказывают неблагоприятного влияния на реакцию. Температурой реакции может быть комнатная температура или любая другая подходящая температура.

Схема 2



Способ II (Схема 2).

(a) Стадия сочетания.

Взаимодействие (VIII, $q=1$, Y=йодид) с промежуточным соединением (IX) проводят в обычном растворителе, таком как вода, спирт (например, метанол, этанол и т.д.), ацетон, диоксан, ацетонитрил, хлороформ, метилхлорид, этиленхлорид, тетрагидрофуран, этилацетат, N,N-диметилформамид, пиридин или любой другой органический растворитель, который не оказывает неблагоприятное действие на реакцию. Эти обычные растворители также могут применяться в качестве соразтворителей в смеси с водой. В этой реакции, если $Y=Cl$, реакцию предпочтительно проводят в присутствии обычного галогенида щелочного металла, такого как йодид калия, и в присутствии N,N-диметилформамида или диметилацетамида. Температура реакции не является критичной, и обычно реакцию проводят при охлаждении до комнатной температуры, даже более предпочтительно, от -20 до $40^{\circ}C$.

(b) Стадия восстановления.

Восстановление проводят обычным методом. Подходящие восстанавливающие агенты, применяемые при химическом восстановлении, включают сочетание металла (например, олова, цинка, железа и т.д.) и органической или неорганической кислоты (например, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, трифторуксусной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты и т.д.). Восстановление также может проводиться с применением сочетания галогенида щелочного металла (например, йодида калия) и ацетилхлорида. Восстановление обычно проводят в обычном растворителе, который не оказывает неблагоприятное действие на реакцию, таком как N,N-диметилформамид, диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран и т.д., или смеси растворителей. Восстановление проводят при охлаждении или нагревании, более конкретно, в интервале от -40 до $0^{\circ}C$. (c) Стадия гидролиза.

Гидролиз предпочтительно проводят в присутствии основания или кислоты, включая кислоту Льюиса. Подходящее основание может включать неорганическое основание, такое как щелочной металл (например, натрий, калий и т.д.); щелочноземельный металл (например, магний, кальций и т.д.), их гидроксид или карбонат или бикарбонат, и органическое основание, триалкиламин (например, триметиламин, триэтиламин и т.д.), пикولين или подобные. Подходящая кислота может включать органическую кислоту (например, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, трихлоруксусную кислоту, трифторуксусную кислоту) и неорганическую кислоту (например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту). Гидролиз с применением кислоты Льюиса, такой как тригалогенуксусная кислота (например, трихлоруксусная кислота, трифторуксусная кислота) или подобные и реакцию предпочтительно проводят в присутствии катион-перехватывающих агентов (например, анизола, фенола и т.д.). Гидролиз с применением кислоты Льюиса, такой как трихлорид алюминия, проводят в растворителе, таком как нитрометан. Реакцию гидролиза обычно проводят в не водном растворителе, таком как метилхлорид, тетрагидрофуран, смесь этих растворителей, или любом другом растворителе, которые не оказывают неблагоприятного влияния на реакцию. Температура реакции не является критичной, но обычно реакцию проводят при комнатной температуре.

В формуле (VIII), А и В имеют определения, описанные выше.

Так, в формуле (VIII), А определен формулой (Ia)



Объект (Ia) включает син изомер (Z форму), анти изомер (E форму) и их смесь.

Если X является N, C(H), C(F) или C(Cl);

В определен как водород, метил, этил, или представлен формулой (Ib)



где R¹ и R² независимо является водородом или низшим алкилом, или R¹ и R² вместе могут образовывать 3-6-членную спиро-кольцевую систему; и

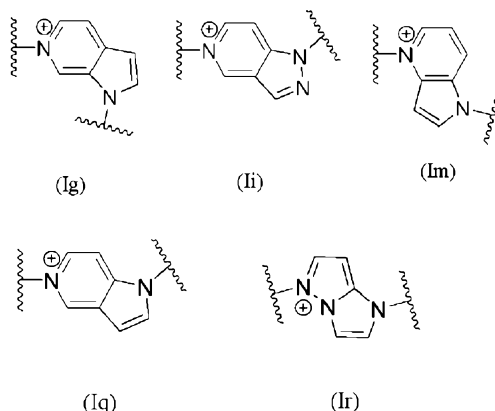
m равно 0 или 1.

Далее, в формуле (Ib), R¹ и R² вместе могут образовывать 3-6-членную спиро-кольцевую систему;

Y является галогеном, даже более предпочтительно, хлором или йодом;

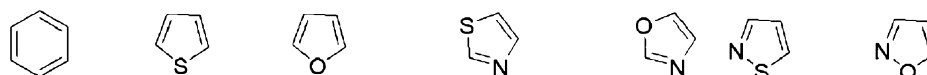
q равно 0 или 1.

В органическом остатке, как обозначено (IX), объекты C, D, E и F имеют описанные выше значения, так C выбирают из следующих кватернизированных бициклических ароматических гетероциклических колец, представленных формулами (Ig), (Ii), (Im), (Iq) и (Ir)



D является CH₂, CH₂CH₂ или CH₂CO;

E выбирают из бензольного кольца, которое является незамещенным или замещенным заместителем(ями), указанным для E, или 5-членного ароматического гетероциклического кольца, которое является незамещенным, содержащего



F является амидином, который является незамещенным или замещенным заместителем(ями), указанными для E, или гуанидином, который является незамещенным или замещенным указанным заместителем(ями); и

G является водородом, метилом, этилом, C₃₋₆ алкилом, C₃₋₆ циклоалкилом или 5- или 6-членным алифатическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным заместителем(ями), указанными для E, или 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным указанным заместителем(ями), где гетероциклическое кольцо замещено в положении α или β, и содержит по крайней мере, 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

В формуле (VIII), R¹ является подходящей защитной группой карбокси, часто применяемой в β-лактамовой химии. Подходящие примеры могут включать сложный эфир низшего алкила (например, метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, трет-бутила, пентила, трет-пентила, гексила, 1-циклопропилэтила и т.д.); сложный эфир низшего алкенила (например, винила, аллила); сложный эфир низшего алкинила (например, этинила, пропинила); сложный эфир низшего алкоксиалкила (например, метоксиметила, этоксиметила, изопропоксиметила, 1-метоксиэтила, 1-этоксиэтила и т.д.); сложный эфир низшего алкилтиоалкила (например, метилтиометила, этилтиометила, этилтиоэтила, изопропилтиометила); сложный эфир моно- (или ди- или три-) гало(низшего)алкила (например, 2-йодэтила, 2,2,2-трихлорэтила и т.д.); сложный эфир низшего алканойлокси(низшего)алкила (например, ацетоксиметил, пропионил оксиметила, бутурилоксиметила, валерилоксиметила, пивалоилоксиметила, гексаноилоксиме-

тила, 2-ацетоксиэтила, 2-пропионилоксиэтила и т.д.); сложный эфир низшего алкансульфонил(низшего)алкила (например, мезилметилвый эфир, 2-мезилэтиловый эфир и т.д.); сложный эфир ар(низшего)алкила, например сложный эфир фенил(низшего)алкила, который может иметь один или более подходящих заместителей (например, бензила, 4-метоксибензила, 4-нитробензила, фенэтила, тритила, бензгидрила, бис(метоксифенил)метила, 3,4-диметоксибензила, 4-гидрокси-3,5-ди-*т*-бутилбензила, и т.д.); сложного эфира арила, который может иметь один или более подходящих заместителей, такого как замещенный или не замещенный сложный эфир фенила (например, фенила, толила, *т*-бутилфенила, ксилла, мезитила, 4-хлорфенила, 4-метоксифенила, и т.д.); сложного эфира три(низшего)алкилсилила; низший алкилтиозфир (например, метилтиозфир, этилтиозфир и т.д.) и подобные.

Понятно, что в формуле (VIII), если в молекуле присутствует аминогруппа, она должна быть защищена подходящей защитной группой, обычно применяемой в β -лактамовой химии, такой как бензил, тритил, *т*-бутоксикарбонил или подобные. Также, должно быть понятно, что в формуле (VIII), если в молекуле присутствует карбоксильная группа, она должна быть защищена подходящей защитной группой, выбранной из группы, описанной для R^1 выше.

Представленное далее представлено только в иллюстративных целях и не является ограничивающим заявленные композиции и способы каким-либо образом.

Примеры

В примерах применяют следующие аббревиатуры.

Вос - *N*-трет-бутоксикарбонил;

IIIc - широкий синглет;

$CDCl_3$ - дейтерированный хлороформ;

CD_3OD - дейтерированный метанол;

CH_3NO_2 - нитрометан;

D_2O - оксид дейтерия;

д - дублет;

ДХМ - дихлорметан;

ДМАП - 4-диметиламинопиридин;

ДМФ - *N,N'*-диметилформамид;

ДМСО- d_6 - дейтерированный диметилсульфоксид;

ЭР - электронное распыление;

г - грамм(ы);

ч - час(ы);

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;

Гц - Герц;

J - константа сочетания;

с - мультиплет;

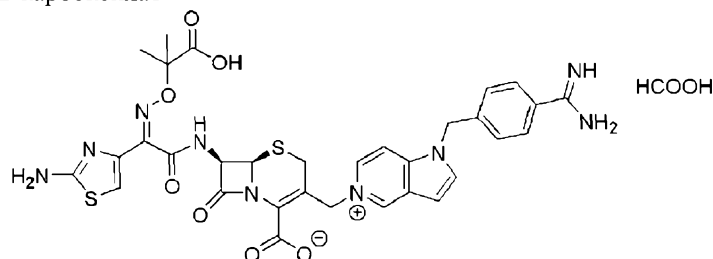
ммоль - миллимоль(и);

МГц - мегагерц;

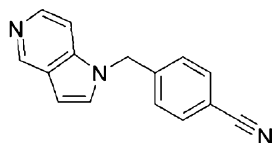
МС - масс спектрометрия.

Пример 1 (табл. 1, соединение 1).

(6*R*,1*R*)-7-[[[(2*Z*)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-[[[1-(4-карбамимидоилбензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-5-ий-5-ил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



Стадия 1. 4-(1*H*-Пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-илметил)бензонитрил

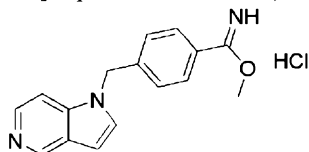


К раствору 1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридина (1,0 г, 8,5 ммоль) в ДМФ (40 мл) под азотом при 0°C добавляют NaH (60% в минеральном масле, 0,51 г, 12,8 ммоль) порциями и после перемешивания в течение 15 мин добавляют 4-(бромметил)бензонитрил (2,5 г, 12,8 ммоль) порциями. Реакционную смесь перемешивают.

вают при 0°C в течение 2 ч, затем при комнатной температуре в течение 1 ч и гасят насыщенным раствором хлорида аммония, затем разбавляют этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли (3×100 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем с применением метилхлорида:этилацетата:метанола (5:3:2) с получением 4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензонитрила (1,2 г, 60%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,38 (с, 2H), 6,68 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,11-7,17 (м, 4H), 7,54 (д, 2H, J=8,0 Гц), 8,27 (д, 1H, J=5,6 Гц), 8,94 (с, 1H).

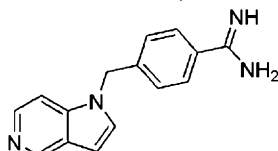
Стадия 2. Метил 4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидат гидрохлорид



Через раствор 4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензонитрила (со стадии 1, 0,7 г, 3,0 ммоль) в безводном метаноле (25 мл) в сосуде под давлением при 0°C барботируют поток безводного газа гидрохлорида в течение 10 мин. Реакционный сосуд закупоривают и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч и содержимое переносят в колбу и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирают с простым эфиром, затем сушат в вакууме с получением метил 4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидата гидрохлорида (0,85 г, 94%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,34 (с, 3H), 5,50 (с, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,50 (д, 2H, J=8,0 Гц), 7,96-8,11 (м, 4H), 8,39 (д, 1H, J=6,8 Гц), 9,22 (с, 1H). Один протон не наблюдается в CD₃OD.

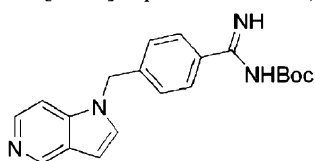
Стадия 3. 4-(1H-Пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидамид



Сосуд под давлением, содержащий суспензию метил 4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидата гидрохлорида (со стадии 2, 0,9 г, 2,85 ммоль) в метаноле (25 мл) насыщают газообразным аммиаком и закупоривают. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, затем избыток аммиака удаляют и содержимое концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают с гексаном и сушат в вакууме с получением 4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидамида (1,0 г) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,76 (с, 2H), 7,05 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,45 (д, 2H, J=8,0 Гц), 7,79-7,89 (м, 4H), 8,30 (с, 1H), 9,08 (с, 1H). Три протона не наблюдаются в CD₃OD.

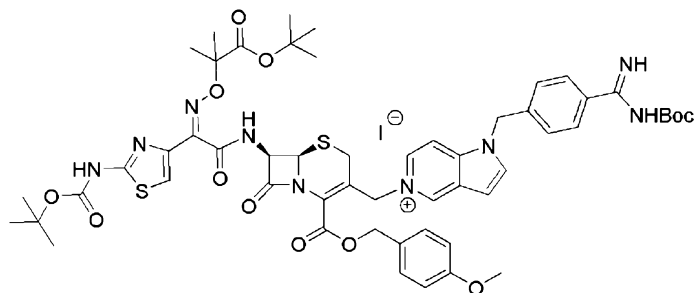
Стадия 4. трет-Бутил {[4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноимилоил} карбамат



Раствор 4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидамида (со стадии 3, 0,25 г, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) обрабатывают насыщенным раствором карбоната натрия (20 мл), затем ди-трет-бутилкарбонатом (1,1 г, 5,0 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 40 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления летучих веществ и оставшийся раствор растворяют в этилацетате (60 мл), затем промывают водой (60 мл), насыщенным раствором соли (60 мл), сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем с применением этилацетата:метанола:гидроксида аммония (60:39:1) в качестве элюента с получением трет-бутил {[4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноимилоил} карбамата (0,12 г, 34%).

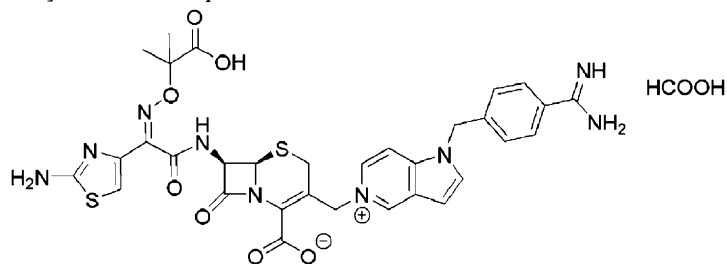
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,54 (с, 9H), 5,36 (с, 2H), 6,60 (шс, 1H), 6,66 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,11-7,14 (м, 5H), 7,79 (д, 2H, J=8,4 Гц), 8,23 (д, 1H, J=6,0 Гц), 8,93 (с, 1H).

Стадия 5. 5-{[(6R,1R)-7-{[(2Z)-2-{2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-{[(1-трет-бутоксикарбонил)-2-метил-1-оксопропан-2-ил]окси}имино]ацетил}амино]-2-[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-[4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамидоил]бензил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий йодид



К раствору трет-бутил {[4-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноимидоил}карбама-та (со стадии 4, 0,07 г, 0,20 ммоль) в диметилацетамиде (1,3 мл) добавляют 4-метоксибензил (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-{[(1-трет-бутоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-(хлорметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат (0,156 г, 0,20 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем дегазируют при пониженном давлении в течение 0,5 ч и добавляют йодид натрия (0,06 г, 0,40 ммоль). После перемешивания при 15°C в течение 16 ч реакционную смесь медленно добавляют к 5% водному раствору хлорида натрия и тиосульфата натрия, охлажденному на льду. Затем суспензию фильтруют, промывают водой и твердое вещество сушат в вакууме с получением желтого твердого вещества (0,22 г), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 6. (6R,1R)-7-{{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидоилбензил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

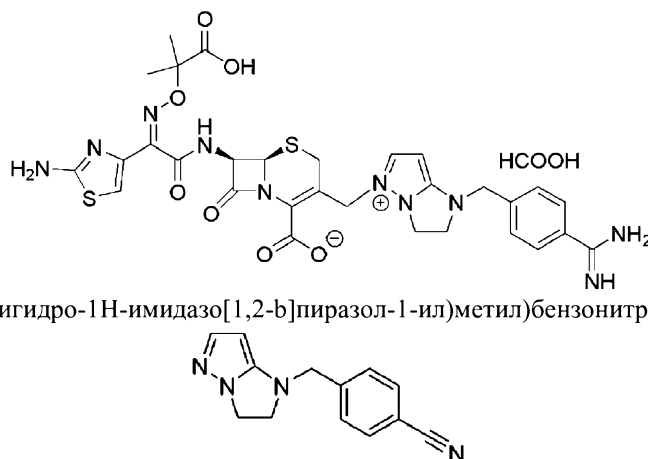


К раствору 5-{{[(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-{5-[трет-бутоксикарбонил)амино]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}-2-{[(1-трет-бутоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-2-{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]бензил}-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ия йодида (со стадии 5, 0,22 г) в сухом дихлорметане (4,5 мл) при -40°C добавляют анизол (0,36 мл, 3,34 ммоль), затем 2М AlCl₃ в CH₃NO₂ (1,7 мл, 3,52 ммоль). Жидкость перемешивают при 0°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляют диизопропиловый эфир (5 мл) и воду (0,5 мл) и полученную смесь перемешивают с получением осадка. Надосадочную жидкость удаляют сливом. К нерастворимому веществу, прилипшему к сосуду, добавляют разбавленный водный раствор хлористоводородной кислоты (2 мл) и ацетонитрил (5 мл) и перемешивают для полного растворения вещества. Туда добавляют смолу HP20 (0,5 г), перемешивают в течение 30 мин и затем фильтруют. Фильтрат концентрируют и сушат вымораживанием с получением неочищенного продукта, который очищают ВЭЖХ с получением (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидоилбензил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в виде соли муравьиной кислоты (0,02 г, 15,5%).

¹Н ЯМР (D₂O): δ 1,25 (с, 6H), 2,94 (д, 1H, J=17,6 Гц), 3,38 (д, 1H, J=18,0 Гц), 5,08-5,13 (м, 2H), 5,33 (д, 1H, J=14,4 Гц), 5,53 (с, 2H), 5,63 (д, 1H, J=4,8 Гц), 6,76 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,22 (д, 2H, J=7,2 Гц), 7,55 (д, 2H, J=7,6 Гц), 7,68 (м, 2H), 8,23 (д, 1H, J=7,2 Гц), 9,06 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D₂O.

Пример 2 (табл. 1, соединение 9).

(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидоилбензил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[1,2-б]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

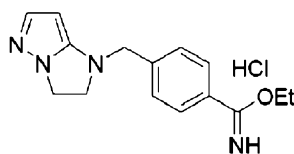


Стадия 1. 4-((2,3-Дигидро-1Н-имидазо[1,2-б]пиразол-1-ил)метил)бензонитрил

К раствору 2,3-дигидро-1Н-имидазо[1,2-б]пиразола (1,399 г, 12,84) в диметилформамиде (10 мл) добавляют 4-(бромметил)бензонитрил (2,86 г, 12,84 ммоль), затем карбонат калия (2,66 г, 19,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивают под азотом 20 ч, затем разбавляют этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяют, промывают водой (3×100 мл), затем насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Очистка неочищенного продукта хроматографией на колонке с силикагелем с применением этилацетата в качестве элюента даст 4-((2,3-дигидро-1Н-имидазо[1,2-б]пиразол-1-ил)метил)бензонитрил (2,1 г, 72,9%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 3,66 (т, 2Н), 4,07 (т, 2Н), 4,31 (с, 2Н), 5,22 (д, 2Н, $J=2,0$ Гц), 7,19 (д, 1Н, $J=1,5$ Гц), 7,58 (д, 2Н, $J=8,2$ Гц), 7,85 (д, 2Н, $J=8,2$ Гц).

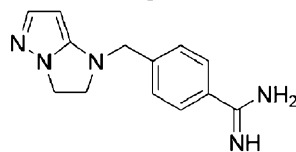
Стадия 2. Этил 4-(2,3-дигидро-1Н-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)бензолкарбоксиимидат гидрохлорид



Через раствор 4-((2,3-дигидро-1Н-имидазо[1,2-б]пиразол-1-ил)метил)бензонитрила (со стадии 1, 1,5 г, 6,69 ммоль) в безводном метаноле в сосуде под давлением при 0°C барботируют поток безводного газа гидрохлорида в течение 15 мин. Реакционный сосуд закупоривают и перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч, содержимое переносят в колбу и выпаривают в вакууме. Неочищенный продукт растирают с простым эфиром и сушат в вакууме с получением этил 4-(2,3-дигидро-1Н-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)бензолкарбоксиимидата гидрохлорида (1,8 г, 87,8%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,49 (т, 3Н), 3,77 (дд, 2Н, $J=4,2$ Гц), 4,17 (т, 2Н), 4,43 (дд, 2Н, 10,0 Гц), 4,63 (кв, 2Н, $J=7,1$ Гц), 5,51 (д, 1Н, $J=2,3$ Гц), 6,00 (шс, 2Н), 7,63 (д, 2Н, $J=8,0$ Гц), 8,14 (д, 2Н, $J=8,0$ Гц), 12,20 (шс, 2Н).

Стадия 3. 4-(2,3-Дигидро-1Н-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)бензолкарбоксимидамид

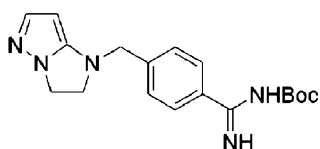


Сосуд под давлением, содержащий суспензию этил 4-(2,3-дигидро-1Н-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)бензолкарбоксиимидата гидрохлорида (со стадии 2, 1,8 г, 5,87 моль) в метаноле (25 мл) насыщают газообразным аммиаком и закупоривают. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, затем избыток аммиака удаляют и содержимое концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают с гексаном и сушат в вакууме с получением 4-(2,3-дигидро-1Н-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)бензолкарбоксимидамида (0,95 г, 66,9%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 3,66 (т, 2Н), 4,06 (т, 2Н), 4,31 (т, 2Н), 5,22 (д, 1Н, $J=2,0$ Гц), 7,17 (д, 1Н, $J=1,6$ Гц), 7,71 (д, 2Н, $J=8,2$ Гц), 7,83 (д, 2Н, $J=8,2$ Гц).

Масса: ЭР^+ 242,10.

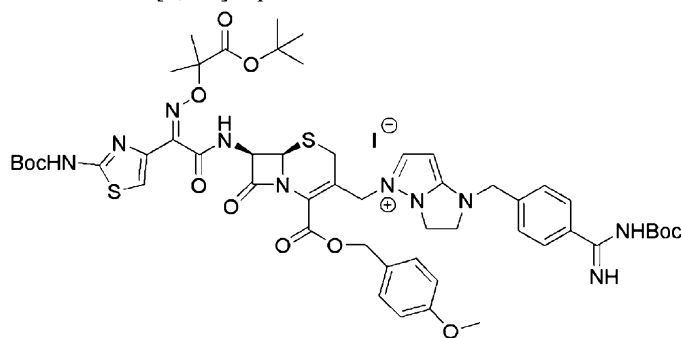
Стадия 4. трет-Бутил {[4-(2,3-дигидро-1Н-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)фенил]карбоноими-доил} карбамат



К суспензии 4-(2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)бензолкарбоксимидамида (со стадии 3, 0,95 г, 3,94 ммоль) в смеси бикарбоната натрия (1,60 г, 19,7 ммоль), 1,4-диоксана (25 мл) и воды (10 мл) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (2,74 г, 12,54 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления летучих веществ и оставшийся раствор растворяют в этилацетате (80 мл), промывают водой (80 мл), насыщенным раствором соли (80 мл), сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем с применением этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил {4-(2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)фенил}карбонимидоил}карбамата (0,45 г, 33,5%).

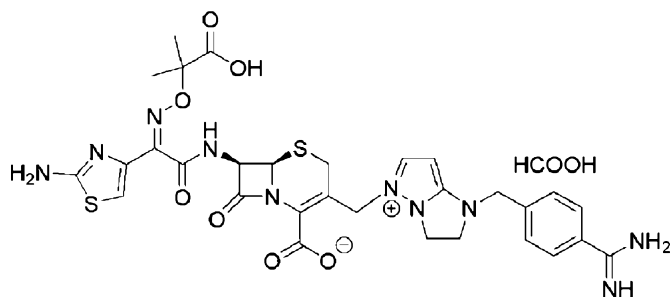
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,42 (с, 9H), 3,63 (т, 2H), 4,24 (т, 2H), 5,18 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,16 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,45 (д, 2H, $J=8,0$ Гц), 7,92 (д, 2H, $J=8,0$ Гц).

Стадия 5. 5-{[(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-{[(1-трет-бутоксид-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-2-{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]бензил}-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-б]пиразол-5-ий йодид



К раствору 4-метоксибензил (6R,7R)-7-((Z)-2-(((1-(трет-бутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетида)-3-(хлорметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата (0,35 г, 0,449 ммоль) в диметилформамиде (8 мл) при комнатной температуре добавляют йодид калия (0,149 г, 0,898 ммоль) и после перемешивания в течение 10 мин добавляют трет-бутил {4-(2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)фенил}карбонимидоил}карбамат (со стадии 4, 153 мг, 0,449 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают под азотом при комнатной температуре в течение 16 ч и разбавляют 1:1 смесью тиосульфата натрия и насыщенного раствора соли (15 мл). Затем суспензию фильтруют, промывают водой и твердое вещество сушат в вакууме с получением желтого твердого вещества (0,448 г), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 6. (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидоилбензил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-б]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



К раствору 5-{[(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-{[(1-трет-бутоксид-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-2-{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]бензил}-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-б]пиразол-5-ий йодида (со стадии 5, 0,45 г) в сухом дихлорметане (15 мл) под азотом при комнатной температуре добавляют анизол (0,8 мл), затем трифторуксусную кислоту (3 мл) одной порцией и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток суспендируют в дистиллированной воде (20 мл), перемешивают в течение

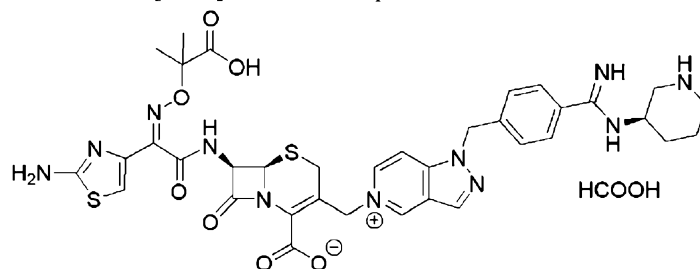
ние 20 мин и фильтруют. Фильтрат лиофилизируют и продукт очищают ВЭЖХ с получением (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{{[1-(4-карбамимидоилбензил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в виде соли муравьиной кислоты (0,022 г, 8,4%).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1,33 (с, 6H), 3,08 (д, 1H, J=18,0 Гц), 3,31 (д, 1H, J=18,0 Гц), 3,86 (т, 2H), 4,12 (кв, 1H, J=8,6 Гц), 4,22 (кв, 1H, J=8,2 Гц), 4,44 (кв, 2H, J=3,5 Гц), 4,85 (дд, 2H, J=15,6 и 19,7 Гц), 5,07 (д, 1H), 5,64 (д, 1H), 5,66 (д, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,42 (д, 2H), 7,63 (д, 2H), 7,81 (1H, д), 8,17 (1H, с).

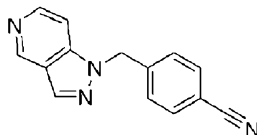
Масса: ЭР⁺ 709,19.

Пример 3 (табл. 1, соединение 2).

(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]-амино}-8-оксо-3-{{[1-(4-{N-[(3R)-пиперидин-3-ил]карбамимидоил}бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



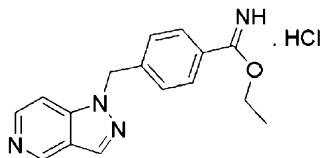
Стадия 1. 4-(1H-Пиразоло[4,3-с]пиридин-1-илметил)бензонитрил



Смесь 1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (0,72 г, 6,04 ммоль), 4-(бромметил)бензонитрила (1,57 г, 8,01 ммоль) и карбоната калия (1,67 г, 12,08 ммоль) в ДМФ (75 мл) перемешивают при 60°C в течение 24 ч и концентрируют. Остаток разделяют между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли (3×100 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем с применением этилацетата:метанола (9:1) в качестве элюента с получением 4-(1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-илметил)бензонитрила (0,42 г, 30,5%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,66 (с, 2H), 7,24-7,28 (м, 3H), 7,61 (д, 2H, J=8,4 Гц), 8,23 (с, 1H), 8,43 (д, 1H, J=6,4 Гц), 9,15 (с, 1H).

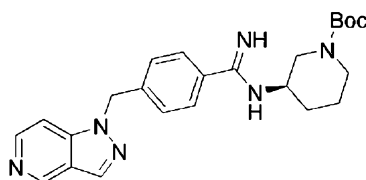
Стадия 2. Этил 4-(1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксиимидат гидрохлорид



Через раствор 4-(1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-илметил)бензонитрила (со стадии 1, 0,7 г, 3,0 ммоль) в безводном этаноле (30 мл) в сосуде под давлением при 0°C барботируют поток безводного газа гидрохлорида в течение 10 мин. Реакционный сосуд закупоривают, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч и содержимое переносят в колбу и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирают с простым эфиром и сушат в вакууме с получением этил 4-(1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксиимидата гидрохлорида (0,8 г, 84%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,59 (т, 3H, J=6, 6 Гц), 4,63 (кв, 2H, J=6,2 Гц), 6,03 (с, 2H), 7,60 (д, 2H, J=6, 8 Гц), 8,04 (д, 2H, J=7,2 Гц), 8,37 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 9,59 (с, 1H). Один протон не наблюдается в CD₃OD.

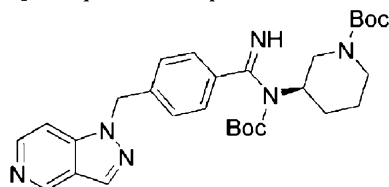
Стадия 3. трет-Бутил (3R)-3-({[4-(1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноимидо-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору этил 4-(1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидата гидрохлорида (со стадии 2, 0,57 г, 1,8 ммоль) и триэтиламина (0,56 мл, 4,0 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляют трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (0,36 г, 1,8 ммоль) в метаноле (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с применением метанола:этилацетата (1:4) в качестве элюента с получением трет-бутил (3R)-3-([4-(1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноимилоил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (0,5 г, 64%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,28 (с, 9H), 1,57-1,80 (м, 3H), 2,12 (с, 1H), 3,08-3,30 (м, 2H), 3,36-4,10 (м, 3H), 5,83 (с, 2H), 7,45 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,67-7,69 (м, 3H), 8,33 (д, 1H, J=6,0 Гц), 8,37 (с, 1H), 9,10 (с, 1H). Два протона не наблюдаются в CD₃OD.

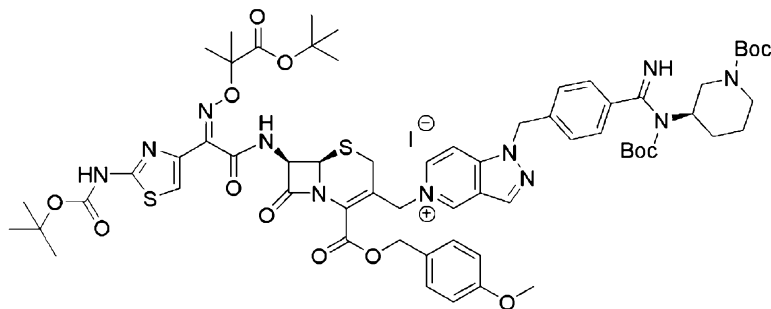
Стадия 4. трет-Бутил (3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил){4-(1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноимилоил)амино]пиперидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил (3R)-3-([4-(1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноимилоил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (со стадии 3, 0,5 г, 1,15 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) обрабатывают насыщенным раствором карбоната натрия (10 мл), затем ди-трет-бутилдикарбонат (1,26 г, 5,78 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 40 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления летучих веществ и оставшийся раствор растворяют в этилацетате (100 мл) и промывают водой (100 мл), насыщенным раствором соли (100 мл), сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем с применением этилацетата:метанола:гидроксида аммония (60:39:1) в качестве элюента с получением трет-бутил (3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил){4-(1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноимилоил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (0,48 г, 78%).

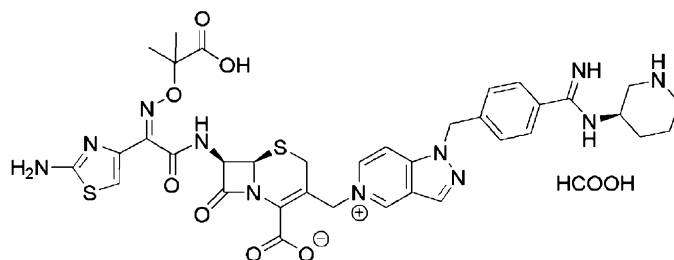
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,24-2,05 (м, 22H), 3,05-3,71 (м, 4H), 4,09-4,10 (м, 1H), 5,08 (шс, 1H), 5,62 (с, 2H), 7,22-7,28 (м, 3H), 7,39 (д, 2H, J=8,4 Гц), 8,19 (с, 1H), 8,38 (д, 1H, J=6,0 Гц), 9,12 (с, 1H).

Стадия 5. 5-{[(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-{[(1-трет-бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-2-{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-(4-{N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]карбамимилоил}бензил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ий йодид



К раствору трет-бутил (3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил){4-(1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноимилоил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (со стадии 4, 0,16 г, 0,30 ммоль) в диметилацетамиде (2 мл) добавляют 4-метоксибензил (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}-2-{[(1-трет-бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-(хлорметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат (0,23 г, 0,30 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем дегазируют при пониженном давлении в течение 0,5 ч и туда добавляют йодид натрия (0,09 г, 0,60 ммоль). После перемешивания при 15°C в течение 16 ч реакционную смесь медленно добавляют к 5% водному раствору хлорида натрия и тиосульфата натрия, охлажденному на льду. Затем суспензию фильтруют, промывают водой и твердое вещество сушат в вакууме с получением желтого твердого вещества (0,33 г) которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

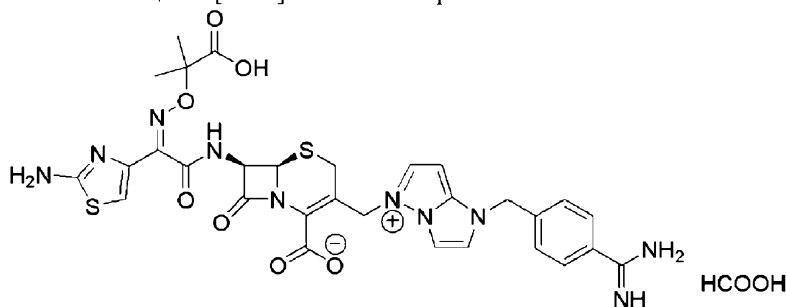
Стадия 6. (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-8-оксо-3-{[1-(4-{N-[(3R)-пиперидин-3-ил]карбамимилоил}бензил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



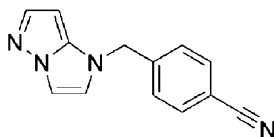
К раствору 5-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[[(1-трет-бутоксикарбонил)-2-метил-1-оксопропан-2-ил]окси]имино}ацетил]амино]-2-[[[(4-метоксибензил)окси]карбонил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил]-1-(4-{N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]карбамимидаил}бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в виде соли муравьиной кислоты (0,025 г, 12,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,17 (с, 6H), 1,58-1,70 (м, 2H), 1,88-1,92 (м, 1H), 2,08-2,09 (м, 1H), 2,85-2,98 (м, 3H), 3,20 (д, 1H, $J=12,0$ Гц), 3,45-3,49 (м, 2H), 3,96 (м, 1H), 5,08-5,11 (м, 2H), 5,43 (д, 1H, $J=14,8$ Гц), 5,58 (д, 1H, $J=4,4$ Гц), 5,72 (с, 2H), 6,65 (с, 1H), 7,26 (д, 2H, $J=8,0$ Гц), 7,50 (д, 2H, $J=7,2$ Гц), 7,90 (д, 1H, $J=6,8$ Гц), 8,50 (д, 1H, $J=7,2$ Гц), 8,58 (с, 1H), 9,49 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D_2O . Масса: ЭР^+ 802,20.

Пример 4 (табл. 1, соединение 5). (6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино]-3-[[[1-(4-карбамимидаилбензил)-1H-имидазо[1,2-б]пиразол-5-ий-5-ил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



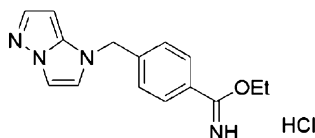
Стадия 1. 4-(1H-Имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)бензонитрил



К раствору 1H-имидазо[1,2-б]пиразола (2,158 г, 20,146 ммоль) в ДМФ (30 мл) под азотом при 0°C добавляют гидрид натрия (60,9% в минеральном масле, 1,19 г, 30,22 ммоль) порциями и после перемешивания в течение 15 мин добавляют 4-(бромметил)бензонитрил (3,95 г, 20,146 ммоль) порциями. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч, затем при комнатной температуре в течение 1 ч и гасят насыщенным раствором хлорида аммония, затем разбавляют этилацетатом (200 мл) и водой (200 мл). Органический слой отделяют, промывают водой (3×200 мл), насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем с применением этилацетата с получением 4-(1H-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)бензонитрила (2,2 г, 49%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 5,25 (с, 2H), 5,62 (д, 1H, $J=2,7$ Гц), 7,34-7,35 (м, 1H), 7,44-7,47 (м, 3H), 7,59-7,60 (м, 1H), 7,84 (д, 2H, $J=8,2$ Гц).

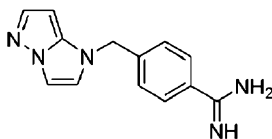
Стадия 2. Этил 4-(1H-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)бензолкарбоксиимидат гидрохлорид



Через раствор 4-(1H-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)бензонитрила (со стадии 1, 1,2 г, 5,4 ммоль) в безводном этаноле (25 мл) в сосуде под давлением при 0°C барботируют поток безводного газа гидрохлорида в течение 15 мин. Реакционный сосуд закупоривают и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, затем содержимое переносят в колбу и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирают с простым эфиром и сушат в вакууме с получением этил 4-(1H-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)бензолкарбоксимидата гидрохлорида (1,6 г, 97%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,46 (т, 3H, J=7,1 Гц), 4,73 (кв, 2H, J=6,9 Гц), 5,41 (с, 2H), 5,98 (д, 1H, J=2,8 Гц), 7,56-7,61 (м, 4H), 7,80 (д, 2H, J=8,6 Гц), 8,14 (д, 2H, J=8,6 Гц), 12,20 (шс, 2H).

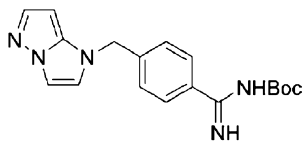
Стадия 3. 4-(1H-Имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)бензолкарбоксимидамид



Сосуд под давлением, содержащий суспензию этил 4-(1H-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)бензолкарбоксимидата гидрохлорида (со стадии 2, 1,1 г, 3,61 ммоль) в метаноле (25 мл) насыщают газообразным аммиаком и закупоривают. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, затем избыток аммиака удаляют и содержимое концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают с гексаном и сушат в вакууме с получением 4-(1H-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)бензолкарбоксимидамида (1,5 г, 141,5%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 5,27 (с, 2H), 5,64 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,35-7,60 (м, 5H), 7,80-7,86 (м, 2H).

Стадия 4. трет-Бутил {[4-(1H-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)фенил]карбоноимидоил} карбамат

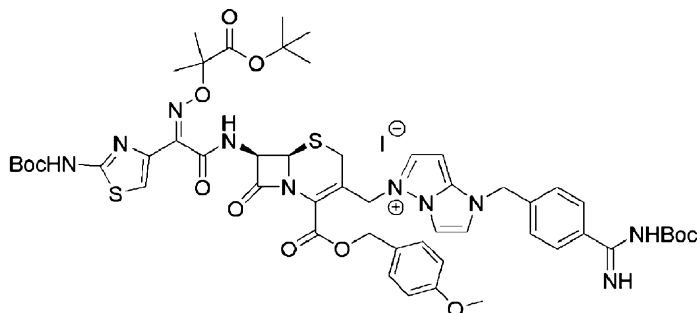


К суспензии 4-(1H-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)бензолкарбоксимидамида (со стадии 3, 1,50 г, 6,27 ммоль) в смеси бикарбоната натрия (1,524 г, 18,81 ммоль), 1,4-диоксана (30 мл) и воды (10 мл) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (2,74 г, 12,54 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления летучих веществ и оставшийся раствор растворяют в этилацетате (80 мл), промывают водой (80 мл), насыщенным раствором соли (80 мл), сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем с применением этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил {[4-(1H-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)фенил]карбоноимидоил} карбамата (0,60 г, 28,17%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,41 (с, 9H), 5,18 (с, 2H), 5,58 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,32-7,37 (м, 3H), 7,41-7,42 (м, 1H), 7,56 (д, 1H, J=2,8 Гц), 7,88 (д, 2H, J=8,5 Гц).

Масса: ЭР 338,11.

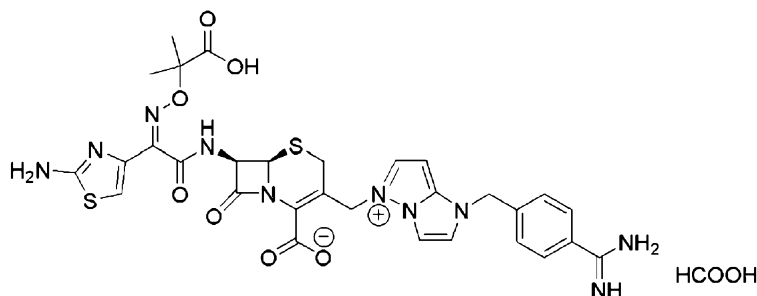
Стадия 5. 5-{[(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-{[(1-трет-буксокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-2-{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-[4-[N-(трет-буксоксикарбонил)карбамимидоил]бензил]-1H-имидазо[1,2-б]пиразол-5-ий йодид



К раствору 4-метоксибензил (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{2-[(трет-буксоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-

ил}-2-{{{1-трет-бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-(хлорметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата (0,35 г, 0,449 ммоль) в диметилформамиде (8 мл) при комнатной температуре добавляют йодид калия (0,149 г, 0,898 ммоль) и после перемешивания в течение 10 мин добавляют трет-бутил {[4-(1Н-имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)фенил]карбоноимидоил} карбамат (со стадии 4, 152 мг, 0,449 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают под азотом при комнатной температуре в течение 16 ч и разбавляют 1:1 смесью тиосульфата натрия и насыщенным раствором соли (15 мл). Затем суспензию фильтруют, промывают водой и твердое вещество сушат в вакууме с получением желтого твердого вещества (0,650 г), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 6. (6R,7R)-7-{{{(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{{(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{{{1-(4-карбамимидоилбензил)-1Н-имидазо[1,2-б]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



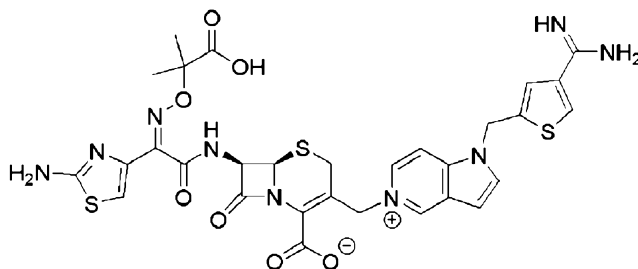
К раствору 5-{{{(6R,7R)-7-{{{(2Z)-2-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{{(1-трет-бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-2-{{{(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]бензил}-1Н-имидазо[1,2-б]пиразол-5-ий-5-ил]йодида (со стадии 5, 0,65 г) в сухом дихлорметане под азотом при комнатной температуре добавляют трифторуксусную кислоту (5 мл) одной порцией и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток суспендируют в дистиллированной воде (20 мл), перемешивают в течение 20 мин, затем фильтруют. Фильтрат лиофилизируют и продукт очищают ВЭЖХ с получением (6R,7R)-7-{{{(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{{(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{{{1-(4-карбамимидоилбензил)-1Н-имидазо[1,2-б]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в виде соли муравьиной кислоты (0,032 г, 7,9%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,29 (д, 6Н, J=8,2 Гц), 2,94 (д, 1Н, J=18,0 Гц), 3,25 (д, 1Н, J=18Т₄), 5,05 (д, 1Н, J=5, 0 Гц), 5,14 (с, 2Н), 5,32 (с, 2Н), 5,63 (д, 1Н, J=4,7 Гц), 6,13 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 6,86 (с, 1Н), 7,37-7,41 (м, 3Н), 7,63 (д, 2Н, J=8,6 Гц), 7,87 (д, 2Н, J=3,2 Гц), 8,16 (с, 1Н).

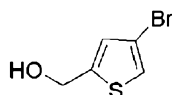
Масса: ЭР⁺ 707,17.

Пример 5 (табл. 1, соединение 11).

(6R,7R)-7-{{{(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{{(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{{{1-[(4-карбамимидоилтиофен-2-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



Стадия 1. (4-Бромтиофен-2-ил)метанол

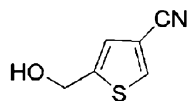


Боргидрид натрия (2,08 г, 55,0 ммоль) добавляют к раствору 4-бромтиофен-2-карбальдегида (10,0 г, 52,3 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (200 мл) при комнатной температуре и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь осторожно гасят добавлением насыщенного водн. раствора хлорида аммония (50 мл). Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (200 мл). Органическую фазу отделяют, сушат над Na₂SO₄. Растворитель выпаривают, неочищенное соединение сушат в вакууме с получением (4-бромтиофен-2-ил)метанола (10,56 г, неочищенный) в виде белого полутвердого вещества, которое применяют на следующей стадии

без дальнейшей очистки.

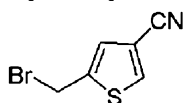
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,79 (с, 2H), 6,92 (с, 1H), 7,17 (с, 1H).

Стадия 2. 5-(Гидроксиметил)тиофен-3-карбонитрил



Смесь (4-бромтиофен-2-ил)метанола (со стадии 1, 10,56 г неочищенный, ~52,3 ммоль), цианида цинка (6,14 г, 52,34 ммоль) в 500 мл круглодонной колбе дегазируют три раза азотом. Затем добавляют безводный диметилформамид (75 мл) и смесь дегазируют азотом. Затем добавляют палладий-тетракис(трифенилфосфин) (3,01 г, 2,61 ммоль) и дегазацию повторяют еще раз. Колбу оборудуют обратным холодильником и реакционную смесь перемешивают при 80°C (температура бани) в течение 4 ч под азотом. Смесь охлаждают до комнатной температуры, растворитель выпаривают. Неочищенное соединение очищают флэш-хроматографией с применением 120 г колонки RediSep с двуокисью кремния (10-30% этилацетат в гексане в качестве элюента) с получением 5-(гидроксиметил)тиофен-3-карбонитрила (5,15 г, 71% за две стадии) в виде белого твердого вещества.

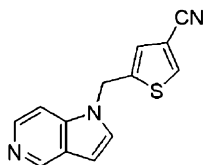
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,26 (т, 1H, $J=5,9$ Гц), 4,84 (д, 2H, $J=5,9$ Гц), 7,16 (с, 1H), 7,88 (д, 1H, $J=1,6$ Гц). Стадия 3: 5-(Бромметил)тиофен-3-карбонитрил



Раствор 5-(гидроксиметил)тиофен-3-карбонитрила (со стадии 2, 5,15 г, 37,0 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (150 мл) добавляют трифенилфосфин (10,19 г, 38,8 ммоль), затем тетрабромид углерода (12,88 г, 38,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч под азотом. Растворитель выпаривают и неочищенное соединение очищают флэш-хроматографией с применением 120 г колонки RediSep с двуокисью кремния (0-10% этилацетат в гексане в качестве элюента) с получением 5-(бромметил)тиофен-3-карбонитрила (6,07 г, 81%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,66 (с, 2H), 7,28 (д, 1H, $J=0,8$ Гц), 7,92 (д, 1H, $J=1,6$ Гц).

Стадия 4. 5-(1H-Пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбонитрил



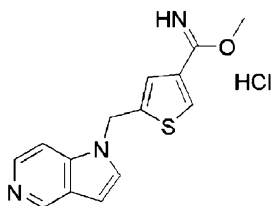
К раствору 1H-пирроло[3,2-с]пиридина (1,77 г, 15,00 ммоль) в безводном диметилформамиде (75 мл) добавляют гидрид натрия (60% суспензия в минеральном масле, 0,75 г, 18,75 ммоль) при 0°C маленькими порциями под азотом. После добавления реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при 0°C и затем при комнатной температуре в течение 10 мин. Охлаждают до 0°C, 5-(бромметил)тиофен-3-карбонитрил (со стадии 3, 3,79 г, 18,75 ммоль) добавляют маленькими порциями. После добавления реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин при 0°C и затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Гасят водой (10 мл), растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток разделяют между этилацетатом (150 мл) и водой (100 мл).

Органическую фазу отделяют, промывают насыщенным раствором соли и сушат over Na_2SO_4 . Неочищенное соединение очищают флэш-хроматографией с применением 80 г колонки RediSep с двуокисью кремния (0-3% метанол в метиленхлориде в качестве элюента) с получением 5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбонитрила (2,17 г, 60%) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,47 (с, 2H), 6,68 (д, 1H, $J=3,1$ Гц), 7,10 (с, 1H), 7,15 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,23 (д, 1H, $J=5,8$ Гц), 7,83 (с, 1H), 8,35 (д, 1H, $J=5,9$ Гц).

Масса: ЭР⁺ 240,01.

Стадия 5. Метил 5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидат гидрохлорид

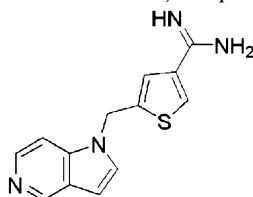


Безводный хлороводород барботируют через раствор 5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбонитрила (со стадии 4, 1,05 г, 4,38 ммоль) в безводном метаноле (30 мл) при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в

течение 20 ч. Растворитель выпаривают и сушат в вакууме с получением метил 5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидата гидрохлорида (1,05 г неочищенный) в виде коричневого смолистого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Масса: ЭР⁺ 272,06.

Стадия 6. 5-(1H-Пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидамид

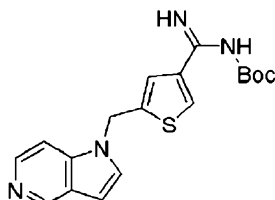


Безводный газообразный аммиак барботируют через раствор метил 5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидата гидрохлорида (со стадии 5, 1,05 г неочищенный, ~4,3 ммоль) в безводном метаноле (20 мл) при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривают и сушат в вакууме с получением 5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидамида (1,72 г неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 5,90 (шс, 2H), 7,00 (шс, 1H), 7,42 (шс, 2H), 7,85 (с, 1H), 8,00 (шс, 1H), 8,19 (шс, 1H), 8,43 (шс, 1H), 8,65 (с, 1H), 9,19 (шс, 1H), 9,52 (шс, 1H).

Масса: ЭР⁺ 257,05.

Стадия 7. трет-Бутил {[5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-ил]карбоноимидаил} карбамат

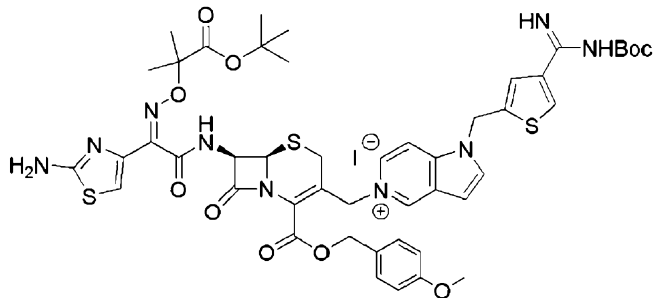


К раствору 5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидамида (со стадии 6, 1,72 г неочищенный, ~4,0 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляют водный насыщенный раствор бикарбоната натрия, затем ди-трет-бутилкарбонат (3,50 г, 16,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель выпаривают, воду (50 мл) добавляют и экстрагируют метиленхлоридом (2×50 мл). Органическую фазу сушат над Na₂SO₄. Растворитель выпаривают и неочищенное соединение очищают флэш-хроматографией с применением 40 г колонки RediSep с двуокисью кремния (0-2% метанол в метиленхлориде в качестве элюента) с получением трет-бутил {[5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-ил]карбоноимидаил} карбамата (0,17 г, 11% за три стадии) в виде беловатого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,53 (с, 9H), 5,42 (с, 2H), 6,64 (д, 1H, J=2,7 Гц), 7,15 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,23 (д, 1H, J=5,5 Гц), 7,41 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,28 (д, 1H, J=5,9 Гц), 8,89 (с, 1H).

Масса: ЭР⁺ 355,10.

Стадия 8. 5-{{(6R,7R)-7-{{(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{(1-трет-бутоксипропан-2-ил)окси}имино}ацетил}амино}-2-{{(4-метоксибензил)окси}карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил}метил}-1-{{4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамидоил]тиофен-2-ил}метил}-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий йодид

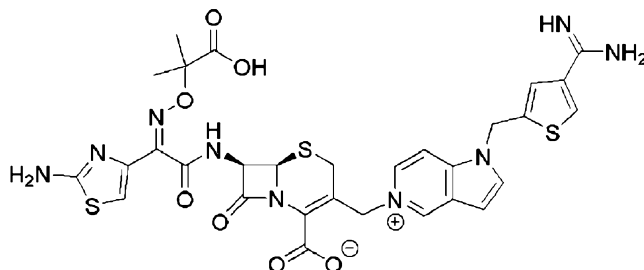


Смесь трет-бутил {[5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-ил]карбоноимидаил} карбамата (со стадии 7, 107 мг, 0,30 ммоль), 4-метоксибензил (6R,7R)-7-{{(2Z)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-1,3-тиазол-4-ил}-2-{{(1-трет-бутоксипропан-2-ил)окси}имино}ацетил}амино}-3-(хлорметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата (234 мг, 0,30 ммоль) и йодида натрия (90 мг, 0,60 ммоль) охлаждают до 0°C на ледяной бане; добавляют диметилформамид (3 мл), перемешивают в течение 45 мин, затем смесь перемешивают при ~16°C в течение 16 ч под азотом.

Бисульфит натрия (0,6 г) в растворе хлорида натрия (75 мл) добавляют при 15°C, перемешивают в течение 10 мин. Твердое вещество отделяют, фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме с получением 5-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((1-(трет-бутоксипропан-2-ил)окси)имино)ацетиламино)-2-(((4-метоксибензил)окси)карбонил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил)метил)-1-((4-(N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил)тиофен-2-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий йодида (296 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Масса: ЭР⁺ 1100,52.

Стадия 9. (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидоилтиофен-2-ил)метил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



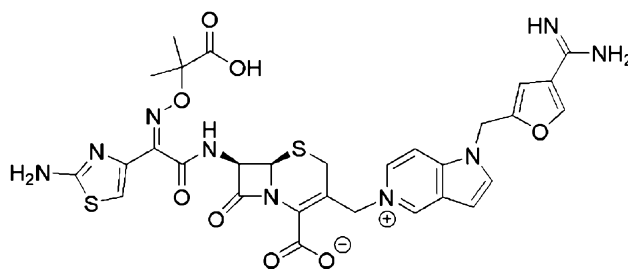
К раствору 5-{[(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(1-трет-бутоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-2-{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил)метил}-1-({4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]тиофен-2-ил}метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий йодида (со стадии 8, 296 мг, неочищенный, ~0,30 ммоль) в безводном метиле хлориде (3 мл) добавляют анизол (0,8 мл), затем трифторуксусную кислоту (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривают и добавляют диизопропиловый эфир (30 мл). Твердое вещество отделяют, фильтруют, промывают диизопропиловым эфиром и сушат в вакууме. Светло-коричневое твердое вещество (356 мг) растворяют в воде (20 мл) и фильтруют. Водную фазу лиофилизируют с получением желтого твердого вещества (200 мг), которое очищают препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил, вода, 0,1% муравьиная кислота) с получением (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидоилтиофен-2-ил)метил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в виде соли муравьиной кислоты (30 мг, 14%).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1,24 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 2,94 (д, 1H, J=18,0 Гц), 3,42 (д, 1H, J=18,0 Гц), 5,01-5,14 (м, 2H), 5,39 (д, 1H, J=14,5 Гц), 5,59-5,76 (м, 3H), 6,75 (с, 1H), 6,95 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,31 (с, 1H), 7,73 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,88 (д, 1H, J=7,0), 8,09 (д, 1H, J=1,6 Гц), 8,37 (д, 1H, J=7,0 Гц), 9,10 (с, 1H).

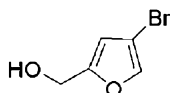
Масса: ЭР⁺ 724,17.

Пример 6 (табл. 1, соединение 13).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидоилфуран-2-ил)метил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



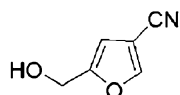
Стадия 1. (4-Бромфуран-2-ил)метанол



Боргидрид натрия (1,21 г, 31,98 ммоль) добавляют к раствору 4-бромфуран-2-карбальдегида (5,33 г, 30,46 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (120 мл) при комнатной температуре и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь осторожно гасят добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (200 мл). Органическую фазу отделяют и сушат над Na₂SO₄. Растворитель выпаривают и неочищенное соединение сушат в вакууме с получением (4-бромфуран-2-ил)метанола (5,34 г) в виде белого полутвердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,36 (шс, 1H), 4,55 (с, 2H), 6,34 (с, 1H), 7,39 (с, 1H).

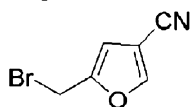
Стадия 2. 5-(Гидроксиметил)фуран-3-карбонитрил



Смесь (4-бромфуран-2-ил)метанола (со стадии 1, 3,50 г, 19,8 ммоль) и цианида цинка (2,32 г, 19,8 ммоль) в 250 мл круглодонной колбе дегазируют три раза азотом. Добавляют безводный диметилформамид (20 мл) и смесь дегазируют азотом. После этого добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1/38 г, 1,20 ммоль) и дегазацию повторяют еще раз. Колбу оборудуют обратным холодильником и реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 24 ч под азотом. Смесь охлаждают до комнатной температуры, растворитель выпаривают и остаток помещают в этилацетат (150 мл), промывают водой (100 мл), насыщенным раствором соли (100 мл) и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривают и неочищенное соединение очищают флэш-хроматографией с применением 120 г колонки RediSep с двуокисью кремния (0-30% этилацетат в гексане в качестве элюента) с получением 5-(гидроксиметил)фуран-3-карбонитрила (0,58 г, 24%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,97 (шс, 1H), 4,64 (д, 2H, $J=6,3$ Гц), 6,53 (с, 1H), 7,92 (с, 1H).

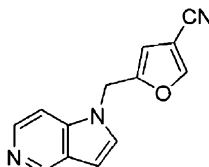
Стадия 3. 5-(Бромметил)фуран-3-карбонитрил



Раствор 5-(гидроксиметил)фуран-3-карбонитрила (со стадии 2, 0,92 г, 7,47 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) добавляют трифенилфосфин (2,15 г, 8,22 ммоль), затем тетрабромид углерода (2,72 г, 8,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч под азотом. Растворитель выпаривают и неочищенное соединение очищают флэш-хроматографией с применением 80 г колонки RediSep с двуокисью кремния (10% этилацетат в гексане в качестве элюента) с получением 5-(бромметил)фуран-3-карбонитрила (1,12 г, 81%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,43 (с, 2H), 6,60 (с, 1H), 7,94 (с, 1H).

Стадия 4. 5-(1H-Пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фуран-3-карбонитрил

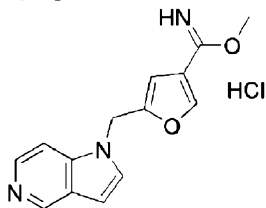


К раствору 1H-пирроло[3,2-с]пиридина (0,77 г, 6,50 ммоль) в безводном диметилформамиде (30 мл) добавляют гидрид натрия (60% суспензия в минеральном масле, 0,26 г, 6,50 ммоль) при 0°C маленькими порциями под азотом. После добавления реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при 0°C и затем при комнатной температуре в течение 10 мин, затем охлаждают до 0°C и 5-(бромметил)фуран-3-карбонитрил (со стадии 3, 1,10 г, 5,91 ммоль) добавляют маленькими порциями. После добавления реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин при 0°C , затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь гасят водой (5 мл). Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток разделяют между этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу отделяют, промывают насыщенным раствором соли и сушат над Na_2SO_4 . Неочищенное соединение очищают флэш-хроматографией с применением 40 г колонки RediSep с двуокисью кремния (0-3% метанол в метиленхлориде в качестве элюента) с получением 5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фуран-3-карбонитрила (1,065 г, 80%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,29 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 6,66 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 7,15 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,27 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,37 (д, 1H, $J=5,9$ Гц), 8,94 (с, 1H).

Масса: ЭР^+ 224,10.

Стадия 5. Метил 5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фуран-3-карбоксимидат гидрохлорид



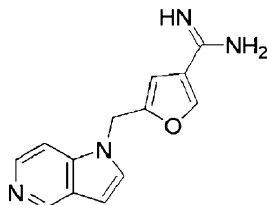
Безводный хлороводород барботируют через раствор 5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фуран-3-карбонитрила (со стадии 4, 1,05 г, 4,70 ммоль) в безводном метаноле (30 мл) при комнатной температуре в течение 45 мин; реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение

20 ч. Растворитель выпаривают и сушат в вакууме с получением метил 5-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фуран-3-карбоксимидата гидрохлорида (1,05 г, неочищенный) в виде коричневого смолистого твердого вещества. Соединение применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4,28 (с, 3H), 5,82 (с, 2H), 7,16 (шс, 1H), 7,22 (шс, 1H), 7,98 (шс, 1H), 8,30 (шс, 1H), 8,46 (шс, 1H), 8,54 (с, 1H), 9,20 (с, 1H).

Масса: ЭР $^+$ 256,10.

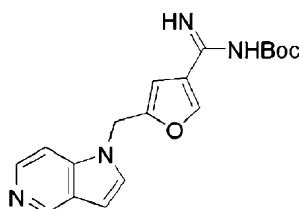
Стадия 6. 5-(1Н-Пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фуран-3-карбоксимидамид



Безводный газообразный аммиак барботируют через раствор метил 5-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фуран-3-карбоксимидата гидрохлорида (со стадии 5, 1,0 г неочищенный, ~4,7 ммоль) в безводном метаноле (30 мл) при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривают и сушат в вакууме с получением 5-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фуран-3-карбоксимидамида (1,90 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. Соединение применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Масса: ЭР $^+$ 241,11.

Стадия 7. трет-Бутил {[5-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фуран-3-ил]карбоноимидоил} карбамат

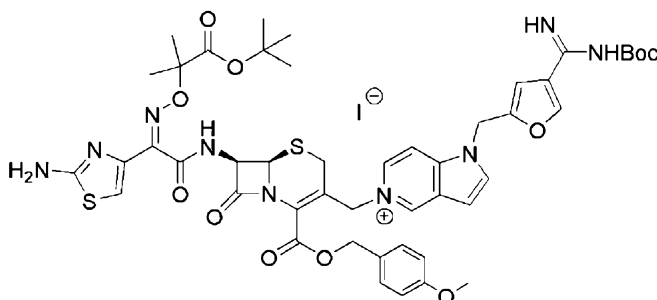


К раствору 5-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фуран-3-карбоксимидамида (со стадии 6, 1,90 г неочищенный, ~4,7 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляют водный насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл), затем ди-трет-бутилдикарбонат (4,10 г, 18,8 ммоль) и реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель выпаривают, воду (50 мл) добавляют и экстрагируют метиленхлоридом (2×50 мл). Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривают и неочищенное соединение очищают флэш-хроматографией с применением 40 г колонки RediSep с двуокисью кремния (2-5% метанол в метиленхлориде в качестве элюента) с получением трет-бутил {[5-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фуран-3-ил]карбоноимидоил} карбамата (116 мг, 7% за стадии) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,51 (с, 9H), 5,26 (с, 2H), 6,59 (с, 1H), 6,63 (дд, 1H, $J=3,1, 0,8$ Гц), 7,15 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,22 (д, 1H, $J=5,9$ Гц), 8,01 (с, 1H), 8,22 (д, 1H, $J=5,9$ Гц), 8,85 (с, 1H).

Масса: ЭР $^+$ 341,23.

Стадия 8. 5-{[(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(1-трет-бутоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-2-{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{[4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамидоил]фуран-2-ил]метил}-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий йодид

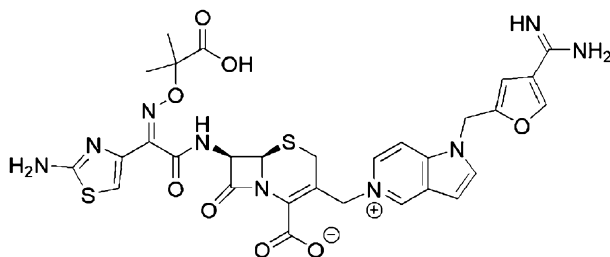


Смесь трет-бутил {[5-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фуран-3-ил]карбоноимидоил} карбамата (со стадии 7, 110 мг, 0,32 ммоль), 4-метоксибензил (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-{[(1-трет-бутоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-(хлорметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата (252 мг, 0,32 ммоль) и йоди-

да натрия (96 мг, 0,64 ммоль) охлаждают до 0°C и добавляют диметилформамид (3 мл), перемешивают в течение 45 мин, затем смесь перемешивают при ~16°C в течение 16 ч под азотом. Бисульфит натрия (0,6 г) в растворе хлорида натрия (75 мл) добавляют при 15°C, перемешивают в течение 10 мин и твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме с получением 5-{{(6R,7R)-7-[[{(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{(1-трет-бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси}имино}ацетил}амино}-2-{{(4-метоксибензил)окси}карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил}метил}-1-({4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидаил]фуран-2-ил}метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ия йодида (328 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Macca: \mathfrak{EP}^+ 1084,68.

Стадия 9. (6R,7R)-7-[[{(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[{(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-(1-[4-карбамимидоилфуран-2-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



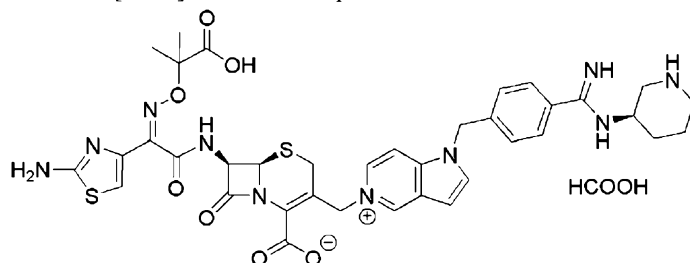
К раствору 5-{{[(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{[(1-трет-бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-2-{{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}}-1-{{(4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]фуран-2-ил)метил}-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ия йодида (со стадии 8, 328 мг, неочищенный, ~0,32 ммоль) в безводном метилхлориде (3 мл) добавляют анизол (0,8 мл), затем трифторуксусную кислоту (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и растворитель выпаривают. К остатку добавляют диизопропиловый эфир (30 мл) и твердое вещество отделяют, фильтруют, промывают диизопропиловым эфиром и сушат в вакууме с получением зеленовато-желтого твердого вещества (315 мг), которое растворяют в воде (30 мл) и фильтруют. Водную фазу лиофилизируют с получением желтого твердого вещества (160 мг), которое очищают препаративной ВЭЖХ с получением (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{[(2-карбоксихпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{{(1-[(4-карбамимидоилфуран-2-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил)метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в виде соли муравьиной кислоты (28 мг, 12% за две стадии).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1,27 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 2,97 (д, 1H, J=18,0 Гц), 3,44 (д, 1H, J=18,0 Гц), 5,04-5,16 (м, 2H), 5,42 (д, 1H, J=14,5 Гц), 5,66 (д, 1H, J=4,7 Гц), 6,72 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,96 (д, 1H, J=3,1 Гц), 7,74 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,96 (д, 1H, J=7,0 Гц), 8,14 (с, 1H), 8,43 (д, 1H, J=7,0 Гц), 9,14 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D₂O.

Macca: ЭР⁺ 708,27.

Пример 7 (табл. 1, соединение 3).

(6R,7R)-7-[[{(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино]-8-оксо-3-[[1-(4-{N-[(3R)-пиперидин-3-ил]карбамидоил}бензил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

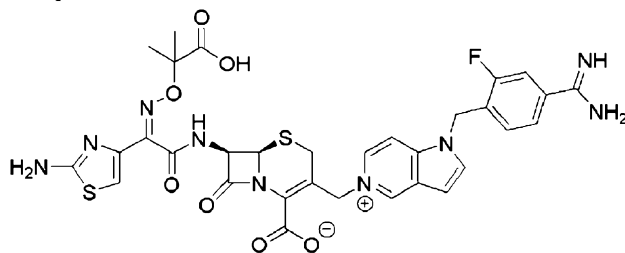


¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,23 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,81-2,02 (м, 4H), 2,89 (д, 1H, J=18,0 Гц), 2,99 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 3,40-3,51 (м, 2H), 3,63 (д, 1H, J=17,6 Гц), 4,21 (м, 1H), 4,95 (м, 1H), 5,18 (д, 1H, J=4,8 Гц), 5,66-5,83 (м, 3H), 5,93 (д, 1H, J=14,0 Гц), 6,78 (с, 1H), 7,14 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,44 (д, 2H, J=8,0 Гц), 7,70 (д, 1H, J=6, 8 Гц), 7,85 (д, 1H, J=8,4 Гц), 8,07 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 9,29 (д, 1H, J=6, 0 Гц), 9,43 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в CD₃OD. Масса: ЭР 799,2.

Пример 8 (табл. 1, соединение 14).

(6R,1R)-7-[[{(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино]-3-{[1-(4-карбамимидаил-2-фторбензил)-1H-пиррол[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-

азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

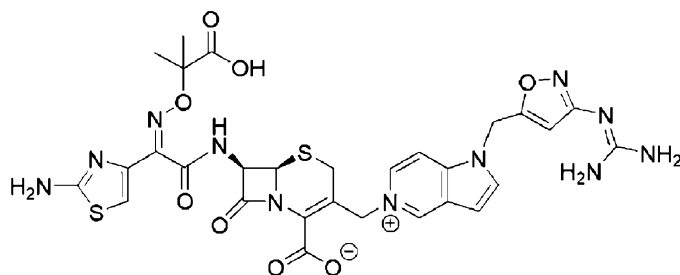


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,23 (с, 6H), 2,93 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,38 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 5,08-5,12 (м, 2H), 5,34 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,57 (с, 2H), 5,64 (д, 1H, $J=4,4$ Гц), 6,75 (с, 1H), 6,92 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,15 (т, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,36 (д, 1H, $J=7,2$ Гц), 7,41 (д, 1H, $J=10,4$ Гц), 7,67 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,77 (д, 1H, $J=6,8$ Гц), 8,27 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 9,05 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D_2O .

Масса: ЭР^+ 736,41.

Пример 9 (табл. 1, соединение 17).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-[[1-(3-[(ди-аминометилиден)амино]-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

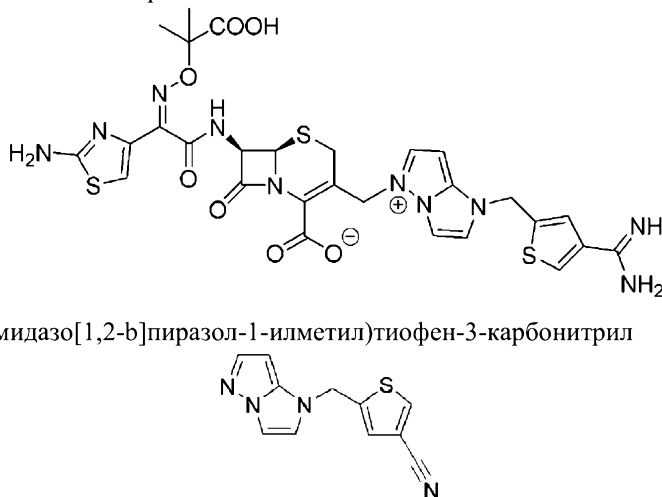


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,25 (с, 6H), 2,93 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,42 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 5,07-5,10 (м, 2H), 5,39 (д, 1H, $J=13,6$ Гц), 5,61 (с, 2H), 5,64 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 6,10 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,94 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,68 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,85 (д, 1H, $J=6,4$ Гц), 8,38 (д, 1H, $J=6,8$ Гц), 9,09 (с, 1H). Восемь протонов не наблюдаются в D_2O .

Масса: ЭР^+ 724,35.

Пример 10 (табл. 1, соединение 18).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-[[1-(4-карбамимидоилтиофен-2-ил)метил]-1Н-имидазо[1,2-б]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



Стадия 1. 5-(1Н-Имидазо[1,2-б]пиразол-1-илметил)тиофен-3-карбонитрил

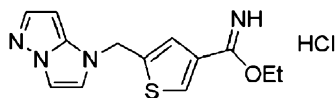
К перемешиваемому раствору 1Н-имидазо[1,2-б]пиразола (0,25 г, 2,33 ммоль) в безводном диметилформамиде (5 мл) добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,14 г, 3,50 ммоль) маленькими порциями при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин и медленно добавляют раствор 5-(бромметил)тиофен-3-карбонитрил (0,495 г, 2,45 ммоль) в безводном диметилформамиде (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят с применением водного насыщенного раствора хлорида аммония (2 мл) и полученную смесь разделяют между этилацетатом (80 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу отделяют, промывают водой (10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищают

флэш-хроматографией на колонке (силикагель, 230-400 меш) с применением 50-100% градиента этилацетат в гексане с получением 5-(1H-имидазо[1,2-b]пиразол-1-илметил)тиофен-3-карбонитрила (0,28 г, 53%) в виде беловатого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 5,38 (с, 2H), 5,72 (д, 1H, $J=1,9$ Гц), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,46-7,48 (м, 1H), 7,57 (м, 2H), 8,49 (д, 1H, $J=1,2$ Гц).

Масса: ЭР^+ 229,09.

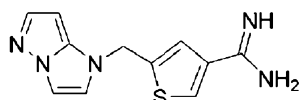
Стадия 2. Этил 5-(1H-имидазо[1,2-b]пиразол-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидат гидрохлорид



Раствор 5-(1H-имидазо[1,2-b]пиразол-1-илметил)тиофен-3-карбонитрила (со стадии 1, 0,39 г, 1,71 ммоль) в безводном этаноле (30 мл) при 0°C продувают потоком безводного газообразного хлороводорода в течение 15 мин. Реакционную колбу закупоривают и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении и остаток затем сушат в высоком вакууме с получением этил 5-(1H-имидазо[1,2-b]пиразол-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидата гидрохлорида (0,60 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое применяют непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,45 (т, 3H, $J=7,0$ Гц), 4,55 (кв, 2H, $J=7,0$ Гц), 5,46 (с, 2H), 5,83 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,40 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,65 (д, 1H, $J=1,6$ Гц), 7,81 (с, 1H), 8,78 (д, 1H, $J=1,6$ Гц). Один протон не наблюдается в ДМСО. Масса: ЭР^+ 275,16.

Стадия 3. 5-(1H-Имидазо[1,2-b]пиразол-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидамид

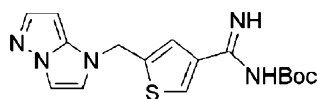


Раствор этил 5-(1H-имидазо[1,2-b]пиразол-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидата гидрохлорида (со стадии 2, неочищенный, 0,6 г, 1,71 ммоль) в безводном метаноле (20 мл) при 0°C продувают потоком безводного газообразного аммиака в течение 15 мин. Реакционную колбу герметично закрывают и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 17 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении и остаток затем сушат в высоком вакууме с получением 5-(1H-имидазо[1,2-b]пиразол-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидамида (1,0 г, неочищенный) в виде красноватого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 5,40 (с, 2H), 5,69 (д, 1H, $J=1,9$ Гц), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,44-7,48 (м, 1H), 7,59 (д, 1H, $J=2,7$ Гц), 7,69 (д, 1H, $J=0,8$ Гц), 8,50 (д, 1H, $J=1,6$ Гц). Три протона не наблюдаются в ДМСО.

Масса: ЭР^+ 246,09.

Стадия 4. трет-Бутил {[5-(1H-имидазо[1,2-b]пиразол-1-илметил)тиофен-3-ил](имино)метил} карбамат

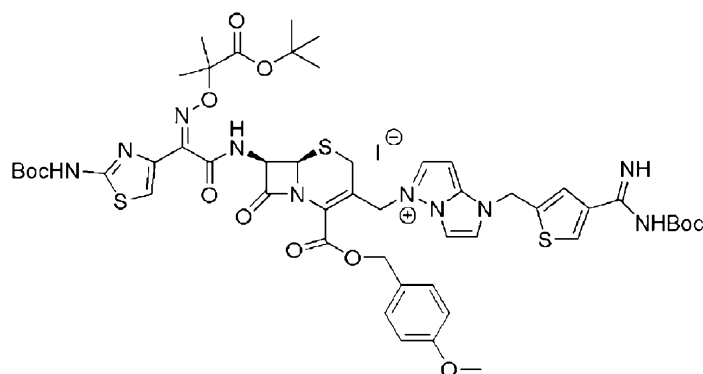


К энергично перемешиваемому раствору 5-(1H-имидазо[1,2-b]пиразол-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидамида (со стадии 3, неочищенный, 1,0 г, 1,71 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (6 мл), затем ди-трет-бутилдикарбонат (1,5 г, 6,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 17 ч. Основную часть 1,4-диоксана удаляют при пониженном давлении и смесь разделяют между дихлорметаном (50 мл) и водой (30 мл). Фазы разделяют и водный слой повторно экстрагируют дихлорметаном (60 мл). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищают флэш-хроматографией на колонке (силикагель, 230-400 меш) с применением 30-100% градиента этилацетат в гексане с получением трет-бутил {[5-(1H-имидазо[1,2-b]пиразол-1-илметил)тиофен-3-ил](имино)метил} карбамата (0,215 г, 36% за 3 стадии) в виде желтоватого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,41 (с, 9H), 5,32 (с, 2H), 5,65 (д, 1H, $J=1,9$ Гц), 7,24-7,30 (м, 1H), 7,39-7,46 (м, 1H), 7,54 (д, 1H, $J=1,9$ Гц), 7,60 (д, 1H, $J=0,8$ Гц), 8,21 (д, 1H, $J=1,2$ Гц), 8,85 (шс, 2H).

Масса: ЭР^+ 346,23, ЭР^- 344,18.

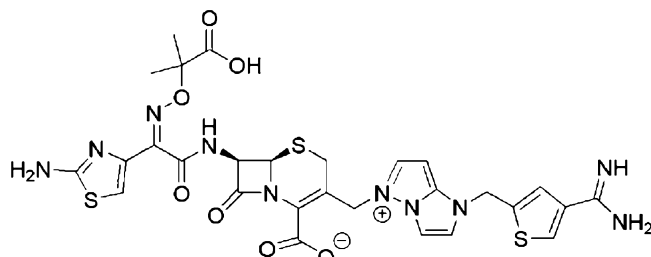
Стадия 5. 5-{[(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-{[(1-трет-бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-2-{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{[4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидо-ил]тиофен-2-ил]метил}-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий йодид



К раствору трет-бутил {[5-(1H-имидазо[1,2-*b*]пиразол-1-илметил)тиофен-3-ил}(имино)метил}карбамата (со стадии 4, 0,118 г, 0,34 ммоль) в безводном диметилформамиде (2 мл) добавляют (6*R*,7*R*)-7-[[{(2*Z*)-2-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[(1-трет-бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино]-3-(йодметил)-2-[[{(4-метоксибензил)окси]карбонил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-5-олат (0,303 г, 0,34 ммоль) одной порцией при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляют безводный диметилформамид (1 мл) и реакционную смесь охлаждают до -40°C. Затем добавляют йодид калия (0,317 г, 2,39 ммоль), затем ацетилхлорид (0,107 г, 1,37 ммоль) при -40°C и реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Добавляют водный 5% раствор бисульфита натрия (содержащий метабисульфит натрия, 10 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией, промывают водой (3×10 мл) и сушат воздухом. Неочищенный продукт затем сушат в высоком вакууме с получением 5-[[{(6*R*,7*R*)-7-[[{(2*Z*)-2-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[(1-трет-бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино]-2-[[{(4-метоксибензил)окси]карбонил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-[(4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]тиофен-2-ил)метил]-1H-имидазо[1,2-*b*]пиразол-5-ия йодида (0,37 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Масса: ЭР⁺ 1090,75.

Стадия 6. (6*R*,7*R*)-7-[[{(2*Z*)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино]-3-[(1-[(4-карбамимидоилтиофен-2-ил)метил]-1H-имидазо[1,2-*b*]пиразол-5-ий-5-ил)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



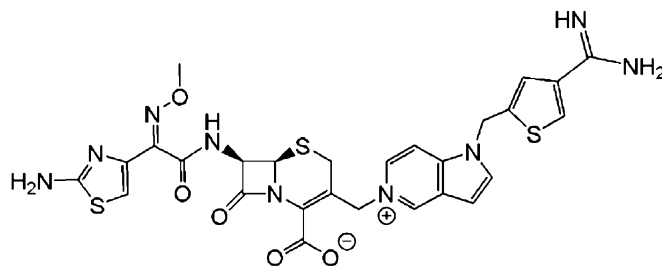
К перемешиваемому раствору 5-[[{(6*R*,7*R*)-7-[[{(2*Z*)-2-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[(1-трет-бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино]-2-[[{(4-метоксибензил)окси]карбонил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-[(4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]тиофен-2-ил)метил]-1H-имидазо[1,2-*b*]пиразол-5-ия йодида (0,37 г, 0,30 ммоль) и анизол (1 мл) в безводном дихлорметане (7 мл) по каплям добавляют трифторуксусную кислоту (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 ч. Летучие вещества затем удаляют при пониженном давлении и остаток растирают с диизопропиловым эфиром (15 мл). Осадок собирают фильтрацией, промывают диизопропиловым эфиром (5 мл) и сушат в высоком вакууме с получением желтого твердого вещества (0,33 г). Неочищенный продукт помещают в дистиллированную воду (20 мл) и полученную суспензию энергично перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Нерастворимое вещество отфильтровывают; фильтрат собирают и лиофилизируют. Неочищенный продукт (0,16 г) очищают преп. ВЭЖХ с получением соли трифторуксусной кислоты (6*R*,7*R*)-7-[[{(2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино]-3-[(1-[(4-карбамимидоилтиофен-2-ил)метил]-1H-имидазо[1,2-*b*]пиразол-5-ий-5-ил)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата (15 мг; 6% за 2 стадии).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1,27 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 2,92 (д, 1H, J=18,0 Гц), 3,25 (д, 1H, J=18,0 Гц), 5,03 (д, 1H, J=5,1 Гц), 5,13 (с, 2H), 5,44 (с, 2H), 5,61 (д, 1H, J=4,7 Гц), 6,19 (д, 1H, J=3,5 Гц), 6,83 (с, 1H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,85-7,87 (м, 1H), 7,88 (д, 1H, J=4,3 Гц), 8,14 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D₂O.

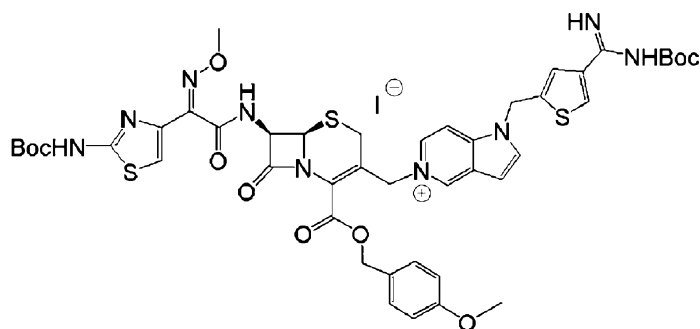
Масса: ЭР⁺ 712,37.

Пример 11 (табл. 1, соединение 59).

(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамидоилтиофен-2-ил)метил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил} метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

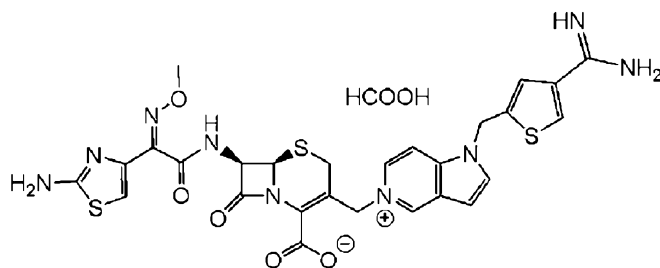


Стадия 1. 5-{{[(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-{2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{{(4-метоксибензил)окси}карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил} метил]-1-({4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамидоил]тиофен-2-ил} метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий йодид



К раствору трет-бутил {{[5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-ил]карбоноимидоил}карбамата (0,12 г, 0,30 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляют 4-метоксибензил (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-(хлорметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат (0,19 г, 0,30 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем дегазируют при пониженном давлении в течение 0,5 ч, затем добавляют NaI (0,09 г, 0,6 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Бисульфит натрия (0,6 г) в растворе хлорида натрия (75 мл) добавляют при 15°C и перемешивают в течение 10 мин. Твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме до желтого твердого вещества (0,29 г), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2. (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамидоилтиофен-2-ил)метил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил} метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



К раствору 5-{{[(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{{(4-метоксибензил)окси}карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил} метил]-1-({4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамидоил]тиофен-2-ил} метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий йодида (0,29 г) в сухом дихлорметане (2,5 мл) при 0°C добавляют трифторуксусную кислоту (2,5 мл) и анизол (0,82 мл, 7,75 ммоль) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривают и добавляют диизопропиловый эфир (30 мл). Твердое вещество фильтруют, промывают диизопропиловым эфиром и сушат в вакууме. Зеленовато-желтое твердое вещество (315 мг) растворяют в воде (30 мл), фильтруют и водную фазу лиофилизируют с получением желтого твердого вещества (160 мг), которое очищают препаративной ВЭЖХ с получением (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамидоилтиофен-2-ил)метил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил} метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в виде

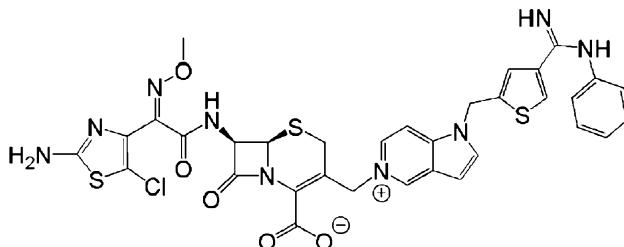
соли муравьиной кислоты (0,007 г, 4%).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 3,05 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,45 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,84 (с, 3H), 5,11 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 5,21 (д, 1H, $J=14,8$ Гц), 5,35 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,70 (м, 3H), 6,84 (с, 1H), 6,98 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,34 (с, 1H), 7,73 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,88 (д, 1H, $J=7,2$ Гц), 8,12 (с, 1H), 8,31 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 9,08 (с, 1H). Шесть протонов не наблюдают в D_2O .

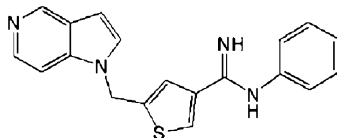
Масса: ЭР^+ 652,15.

Пример 12 (табл. 1, соединение 62).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-8-оксо-3-[(1-{[4-(N-фенилкарбамимидаил)тиофен-2-ил]метил}-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



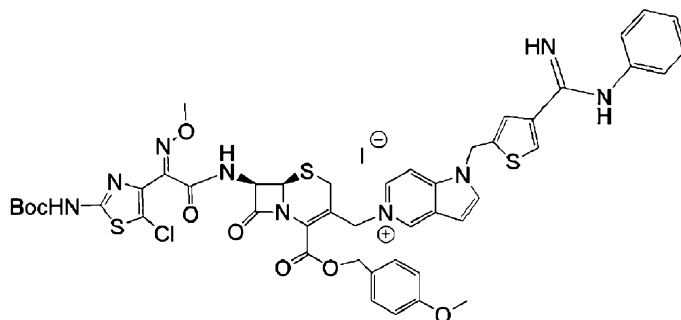
Стадия 1. N-Фенил-6-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидаид



К раствору этил 5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидата гидрохлорида (0,5 г, 1,55 ммоль) и триэтиламина (0,56 мл, 4,0 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляют анилин (0,233 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с применением метанола:дихлорметана (15:85) в качестве элюента с получением N-фенил-5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидаида (0,28 г, 54%) в виде бежевого твердого вещества.

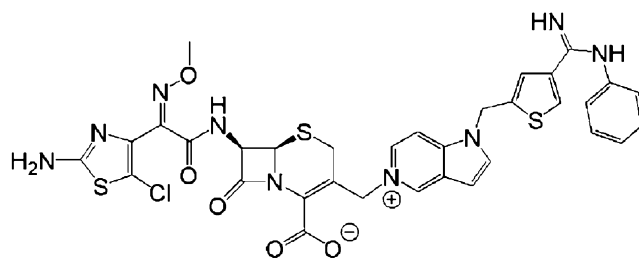
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,78 (с, 2H), 6,81 (д, 1H, $J=4,4$ Гц), 7,38-7,47 (м, 3H), 7,53-7,57 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,70 (д, 1H, $J=6,4$ Гц), 8,23 (д, 1H, $J=6,4$ Гц), 8,35 (с, 1H), 8,87 (с, 1H). Два протона не наблюдаются в CD_3OD .

Стадия 2. 5-{[(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{[4-(N-фенилкарбамимидаил)тиофен-2-ил]метил}-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий йодид



К раствору N-фенил-5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидаида (0,10 г, 0,30 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляют 4-метоксибензил (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-(хлорметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат (0,21 г, 0,30 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем дегазируют при пониженном давлении в течение 0,5 ч, затем добавляют NaI (0,09 г, 0,6 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Бисульфит натрия (0,6 г) в растворе хлорида натрия (75 мл) добавляют при 15°C и перемешивают в течение 10 мин. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме до желтого твердого вещества (0,28 г), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3. (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-8-оксо-3-[(1-{[4-(N-фенилкарбамимидаил)тиофен-2-ил]метил}-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



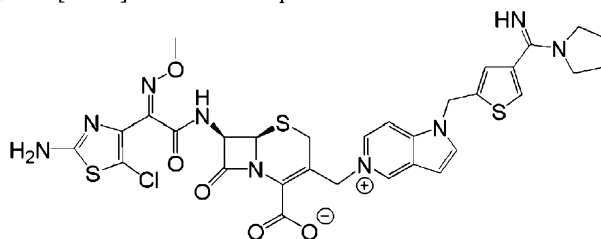
К раствору 5-{{(6R,7R)-7-{{(2Z)-2-{{[трет-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил)амино}-2-{{(4-метоксибензил)окси)карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил}метил}-1-{{4-(N-фенилкарбамимидоил)тиофен-2-ил}метил}-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил}метил}-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в виде соли муравьиной кислоты (0,01 г, 5%).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 3,05 (д, 1H, J=18,0 Гц), 3,43 (д, 1H, J=18,0 Гц), 3,84 (с, 3H), 5,10 (д, 1H, J=4,8 Гц), 5,22 (д, 1H, J=15,2 Гц), 5,35 (д, 1H, J=14,4 Гц), 5,71 (д, 1H, J=4,8 Гц), 5,76 (с, 2H), 7,00 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,30 (д, 2H, J=7,2 Гц), 7,41-7,49 (м, 4H), 7,78 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,92 (д, 1H, J=7,6 Гц), 8,21 (с, 1H), 8,33 (д, 1H, J=8,0 Гц), 9,09 (с, 1H). Пять протонов не наблюдают в D₂O.

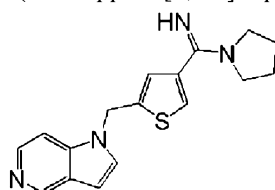
Масса: ЭР⁺ 662,09.

Пример 13 (табл. 1, соединение 63).

(6R,7R)-7-{{(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил)амино}-8-оксо-3-{{1-{{4-(пирролидин-1-илкарбоноимидоил)тиофен-2-ил}метил}-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил}метил}-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



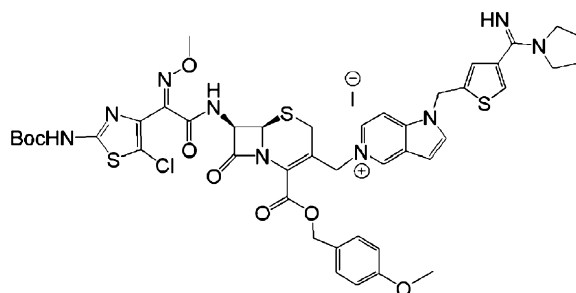
Стадия 1. 1-(Пирролидин-1-ил)-1-[5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-ил]метанимин



К раствору этил 5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофене-3-карбоксимидата гидрохлорида (0,5 г, 1,55 ммоль) и триэтиламина (0,56 мл, 4,0 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляют пирролидин (0,2 г, 2,81 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с применением метанола:дихлорметана (15:85) в качестве элюента с получением 1-(пирролидин-1-ил)-1-[5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-ил]метанимина (0,26 г, 54%) в виде бежевого твердого вещества.

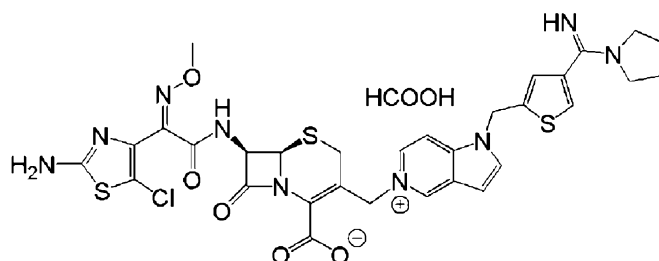
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,96 (м, 2H), 2,14 (м, 2H), 3,30 (м, 4H), 5,64 (с, 2H), 6,74 (д, 1H, J=4,0 Гц), 7,38 (с, 1H), 7,51 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,57 (д, 1H, J=6,0 Гц), 7,99 (с, 1H), 8,18 (д, 1H, J=5,6 Гц), 8,81 (с, 1H). Один протон не наблюдается в CD₃OD.

Стадия 2. 5-{{(6R,7R)-7-{{(2Z)-2-{{[трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил)амино}-2-{{(4-метоксибензил)окси)карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил}метил}-1-{{4-(пирролидин-1-илкарбоноимидоил)тиофен-2-ил}метил}-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий йодид



К раствору 1-(пирролидин-1-ил)-1-[5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-ил]метанимина (0,093 г, 0,30 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляют 4-метоксибензил (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-(хлорметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат (0,21 г, 0,30 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем дегазируют при пониженном давлении в течение 0,5 ч, затем добавляют NaI (0,09 г, 0,6 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Бисульфит натрия (0,6 г) в растворе хлорида натрия (75 мл) добавляют при 15°C и перемешивают в течение 10 мин. Отделившееся твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме до желтого твердого вещества (0,28 г), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3. (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-8-оксо-3-[(1-{[4-(пирролидин-1-илкарбоноимидаил)тиофен-2-ил]метил}-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

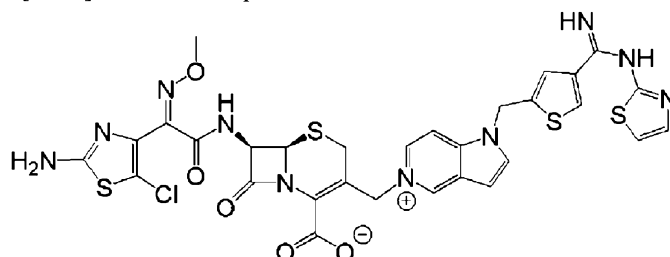


К раствору 5-{[(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{[4-метоксибензил]окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{[4-(пирролидин-1-илкарбоноимидаил)тиофен-2-ил]метил}-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ия йодида (0,29 г) в сухом дихлорметане (2,5 мл) при 0°C добавляют трифторуксусную кислоту (2,5 мл) и анизол (0,82 мл, 7,75 ммоль) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривают и диизопропиловый эфир (30 мл) добавляют к остатку и отделившееся твердое вещество фильтруют, промывают диизопропиловым эфиром, затем сушат в вакууме. Зеленовато-желтое твердое вещество (315 мг) растворяют в воде (30 мл), фильтруют и водную фазу лиофилизируют с получением желтого твердого вещества (160 мг), которое очищают препаративной ВЭЖХ с получением (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-8-оксо-3-[(1-{[4-(пирролидин-1-илкарбоноимидаил)тиофен-2-ил]метил}-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в виде соли муравьиной кислоты (0,011 г, 5,7%).

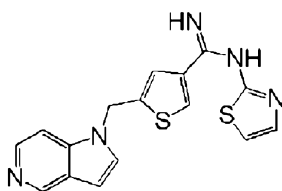
¹H ЯМР (200 МГц, D₂O): δ 1,79 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 3,03 (д, 1H, J=18,0 Гц), 3,42 (м, 5H), 3,84 (с, 3H), 5,10 (д, 1H, J=4,4 Гц), 5,21 (д, 1H, J=14,8 Гц), 5,35 (д, 1H, J=14,4 Гц), 5,70 (м, 3H), 6,98 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,22 (с, 1H), 7,74 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,85 (с, 1H), 7,89 (д, 1H, J=7,2 Гц), 8,32 (д, 1H, J=7,2 Гц), 9,08 (с, 1H). Четыре протона не наблюдают в D₂O. Масса: ЭР⁺ 740,13.

Пример 14 (табл. 1, соединение 64).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-8-оксо-3-[(1-{[4-[N-(1,3-тиазол-2-ил)карбамимидаил]тиофен-2-ил]метил}-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



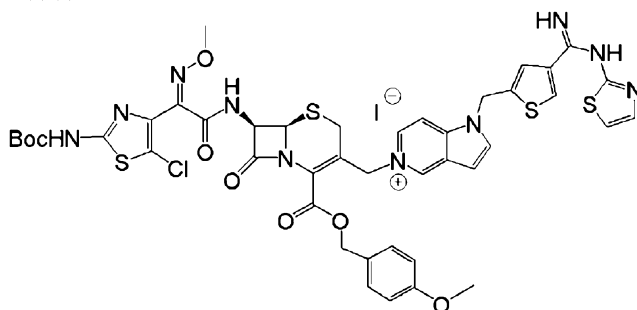
Стадия 1. 5-(1H-Пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)-N-(1,3-тиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксимидамид



К раствору этил 5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)тиофене-3-карбоксимидата гидрохлорида (0,5 г, 1,55 ммоль) и триэтиламина (0,56 мл, 4,0 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляют 1,3-тиазол-2-амин (0,25 г, 2,33 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с применением метанола:дихлорметана (15:85) в качестве элюента с получением 5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)-N-(1,3-тиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксимидамида (0,22 г, 42%) в виде бежевого твердого вещества.

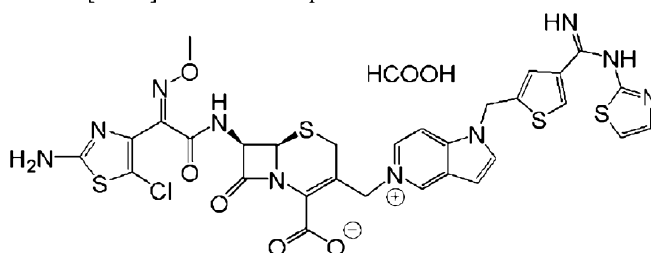
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,43 (с, 2H), 6,65 (д, 1H, $J=4,0$ Гц), 7,16 (м, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,44 (м, 1H, $J=6,0$ Гц), 7,64 (с, 1H), 8,32 (д, 1H, $J=6,0$ Гц), 8,92 (с, 1H).

Стадия 2. 5-[(6R,7R)-7-[(2Z)-2-{2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{(4-метоксибензил)окси}карбонил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил-1-({4-[N-(1,3-тиазол-2-ил)карбамимидоил]тиофен-2-ил}метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий йодид



К раствору 5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)-N-(1,3-тиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксимидамида (0,102 г, 0,30 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляют 4-метоксибензил (6R,7R)-7-[(2Z)-2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-(хлорметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат (0,21 г, 0,30 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем дегазируют при пониженном давлении в течение 0,5 ч, затем добавляют NaI (0,09 г, 0,6 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Бисульфит натрия (0,6 г) в растворе хлорида натрия (75 мл) добавляют при 0°C, перемешивают в течение 10 мин и отделившееся твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме до желтого твердого вещества (0,3 г), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3. (6R,7R)-7-[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-8-оксо-3-{[1-({4-[N-(1,3-тиазол-2-ил)карбамимидоил]тиофен-2-ил}метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



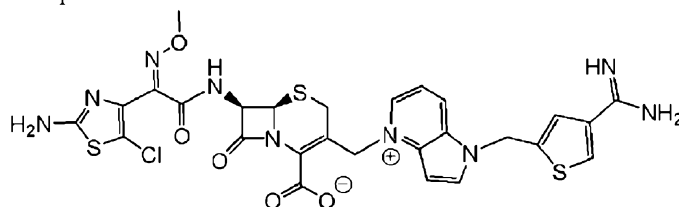
К раствору 5-[(6R,7R)-7-[(2Z)-2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{(4-метоксибензил)окси}карбонил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил-1-({4-[N-(1,3-тиазол-2-ил)карбамимидоил]тиофен-2-ил}метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий йодида (0,3 г) в сухом дихлорметане (2,5 мл) при 0°C добавляют трифторуксусную кислоту (2,5 мл) и анизол (0,82 мл, 7,75 ммоль) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем растворитель выпаривают и добавляют диизопропиловый эфир (30 мл). Твердое вещество фильтруют, промывают диизопропиловым эфиром и сушат в вакууме. Зеленовато-желтое твердое вещество (315 мг) растворяют в воде (30 мл), фильтруют и водную фазу лиофилизируют с получением желтого твердого вещества (160 мг), которое очищают препаративной ВЭЖХ с получением (6R,7R)-7-[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-8-оксо-3-{[1-({4-[N-(1,3-тиазол-2-ил)карбамимидоил]тиофен-2-ил}метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в виде соли муравьиной кислоты (0,005 г, 2,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 3,03 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,43 (д, 1H, $J=17,2$ Гц), 3,84 (с, 3H), 5,11 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 5,21 (д, 1H, $J=13,6$ Гц), 5,36 (д, 1H, $J=14,0$ Гц), 5,72 (м, 3H), 7,01 (д, 1H, $J=4,2$ Гц), 7,25 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,41 (д, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,49 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,92 (д, 1H, $J=7,2$ Гц), 8,20 (с, 1H), 8,33 (д, 1H, $J=7,6$ Гц), 9,06 (с, 1H). Пять протонов не наблюдают в D_2O .

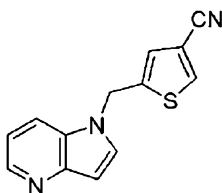
Масса: ЭР^+ 769,03.

Пример 15 (табл. 1, соединение 60).

(6R,7R)-7--{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидоилтиофен-2-ил)метил]-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-4-ий-4-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-аза-бицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



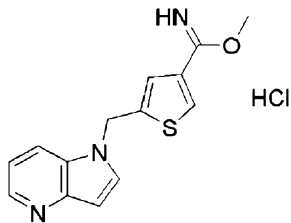
Стадия 1. 5-(1H-Пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбонитрил



К раствору 1H-пирроло[3,2-b]пиридина (0,59 г, 5,00 ммоль) в безводном диметилформамиде (10 мл) добавляют гидрид натрия (60% суспензию в минеральном масле, 0,29 г, 7,25 ммоль) при 0°C маленькими порциями под азотом. После добавления смесь перемешивают в течение 10 мин при 0°C и затем при комнатной температуре в течение 10 мин, охлаждают до 0°C и добавляют 5-(бромметил)тиофен-3-карбонитрил (1,11 г, 5,50 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) по каплям. После добавления реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1,5 ч, гасят ледяной водой (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл \times 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке с применением ДХМ:MeOH (92:8) в качестве элюента с получением 5-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбонитрила (1,0 г, 80%) в виде коричневого твердого вещества.

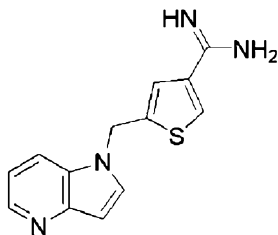
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,47 (с, 2H), 6,79 (д, 1H, $J=4,0$ Гц), 7,10 (с, 1H), 7,12 (м, 1H), 7,36 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,58 (д, 1H, $J=10,4$ Гц), 7,82 (с, 1H), 8,50 (д, 1H, $J=6,0$ Гц).

Стадия 2. Метил 5-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидат гидрохлорид



Безводный хлороводород барботируют через раствор 5-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбонитрила (1,0 г, 4,18 ммоль) в безводном этаноле (30 мл) при 0°C в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч и растворитель выпаривают и сушат в вакууме с получением метил 5-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидата гидрохлорида (0,97 г неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

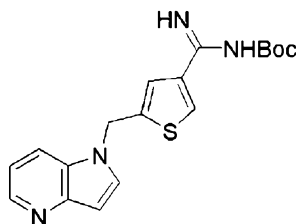
Стадия 3. 5-(1H-Пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидамид



Безводный газообразный аммиак барботируют через раствор метил 5-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидата гидрохлорида (0,97 г неочищенный, ~4,1 ммоль) в безводном метано-

ле (40 мл) при 0°C в течение 15 мин. Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривают и сушат в вакууме с получением 5-(1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидамида (1,2 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

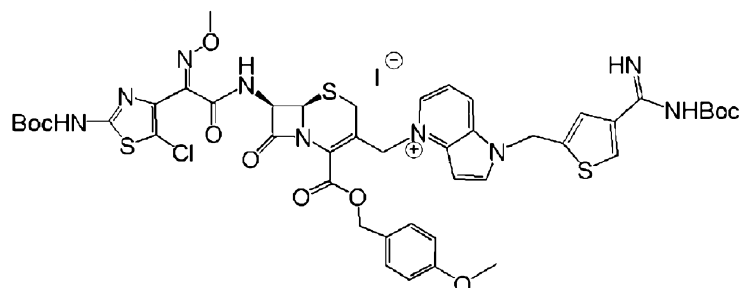
Стадия 4. трет-Бутил {[5-(1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-илметил)тиофен-3-ил]карбоноимидоил}карбамат



К раствору 5-(1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидамида (0,97 г, неочищенный) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляют водный насыщенный раствор карбоната натрия (50 мл), затем ди-трет-бутилдикarbonат (3,30 г, 15,12 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, растворитель выпаривают и добавляют воду (50 мл), затем экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли (2×50 мл) и сушат над Na₂SO₄. Растворитель выпаривают и неочищенное соединение очищают флэш-хроматографией с применением 40 г колонки RediSep с двуокисью кремния (0-6% метанол в метиле-хлориде в качестве элюента) с получением трет-бутил {[5-(1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-илметил)тиофен-3-ил]карбоноимидоил}карбамата (1,2 г, 61% за три стадии) в виде беловатого твердого вещества.

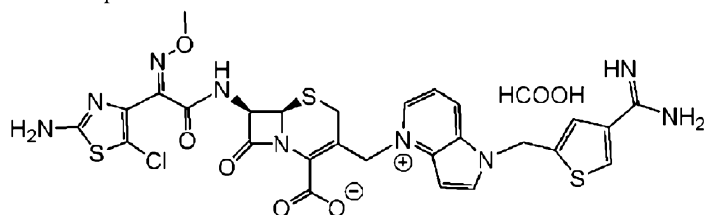
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,51 (с, 9H), 5,39 (с, 2H), 6,66 (д, 1H, J=4,00 Гц), 7,06 (м, 1H), 7,32 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,42 (с, 1H), 7,58 (д, 1H, J=10,4 Гц), 7,87 (с, 1H), 8,42 (д, 1H, J=5,6 Гц).

Стадия 5. 4-{{[(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-{{[трет-Бутоксикарбонил]амино}-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{{4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]тиофен-2-ил}метил}-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-4-ий йодид



К раствору трет-бутил {[5-(1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-илметил)тиофен-3-ил]карбоноимидоил}карбамата (0,12 г, 0,30 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляют 4-метоксибензил (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-{{[трет-бутоксикарбонил]амино}-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-(хлорметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат (0,21 г, 0,30 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем дегазируют при пониженном давлении в течение 0,5 ч, затем добавляют NaI (0,09 г, 0,6 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Бисульфит натрия (0,6 г) в растворе хлорида натрия (75 мл) добавляют при 15°C и перемешивают в течение 10 мин. Твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме до желтого твердого вещества (0,3 г), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 6. (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-{{1-[(4-карбамимидоилтиофен-2-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-4-ий-4-ил}метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



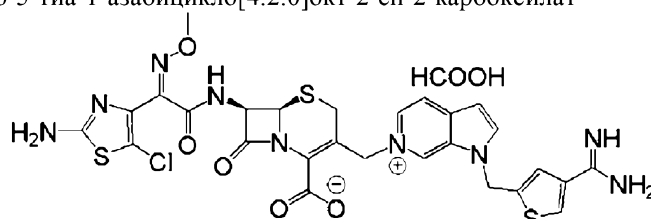
К раствору 4-{{[(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-{{[трет-бутоксикарбонил]амино}-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{{4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]тиофен-2-ил}метил}-1Н-

пирроло[3,2-*b*]пиридин-4-ия йодида (0,3 мг, неочищенный) в сухом дихлорметане (2,5 мл) при 0°C добавляют трифторуксусную кислоту (2,5 мл) и анизол (0,82 мл, 7,75 ммоль) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривают, диизопропиловый эфир (30 мл) добавляют и отделившееся твердое вещество фильтруют, промывают диизопропиловым эфиром и сушат в вакууме. Зеленовато-желтое твердое вещество (315 мг) растворяют в воде (30 мл), фильтруют и водную фазу лиофилизируют с получением желтого твердого вещества (165 мг), которое очищают препаративной ВЭЖХ с получением (6*R*,7*R*)-7-{{(2*Z*)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил}амино}-3-(1-[(4-карбамимидаилтиофен-2-ил)метил]-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-4-ий-4-ил)метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в виде соли муравьиной кислоты (0,007 г, 3,9%).

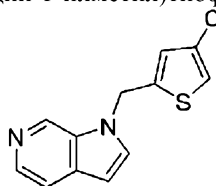
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 3,08 (д, 1H, J=18,0 Гц), 3,23 (д, 1H, J=17,6 Гц), 3,86 (с, 3H), 5,04 (д, 1H, J=4,8 Гц), 5,39 (д, 1H, J=15,2 Гц), 5,67 (д, 1H, J=14,8 Гц), 5,71 (д, 1H, J=4,4 Гц), 5,76 (с, 2H), 6,93 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,35 (с, 1H), 7,55 (м, 1H), 8,09 (д, 1H, J=3,2 Гц), 8,13 (с, 1H), 8,49 (м, 2H). Шесть протонов не наблюдают в D₂O.

Масса: ЭР⁺ 686,14.

Пример 16 (табл. 1, соединение 61). (6*R*,7*R*)-7-{{(2*Z*)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил}амино}-3-(1-[(4-карбамимидаилтиофен-2-ил)метил]-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-ий-6-ил)метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



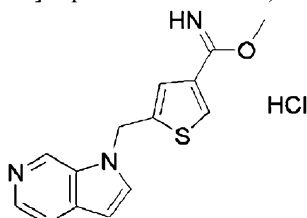
Стадия 1. 5-(1*H*-Пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбонитрил



К раствору 1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридина (0,59 г, 5,00 ммоль) в безводном диметилформамиде (10 мл) добавляют гидрид натрия (60% суспензия в минеральном масле, 0,29 г, 7,25 ммоль) при 0°C маленькими порциями под азотом. После добавления реакцию смесь перемешивают в течение 10 мин при 0°C, затем при комнатной температуре в течение 10 мин, охлаждают до 0°C, затем 5-(бромметил)тиофен-3-карбонитрил (1,11 г, 5,50 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) добавляют по каплям. После добавления реакцию смесь перемешивают при 0°C в течение 1,5 ч, гасят ледяной водой (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл×2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке с применением ДХМ:MeOH (92:8) в качестве элюента с получением 5-(1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбонитрила (0,88 г, 73%) в виде коричневого твердого вещества.

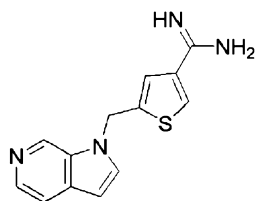
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,56 (с, 2H), 6,59 (д, 1H, J=2,8 Гц), 7,13 (с, 1H), 7,27 (д, 1H, J=6,8 Гц), 7,54 (д, 1H, J=5,2 Гц), 7,82 (с, 1H), 8,29 (д, 1H, J=5,2 Гц), 8,73 (с, 1H).

Стадия 2. Метил 5-(1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидат гидрохлорид



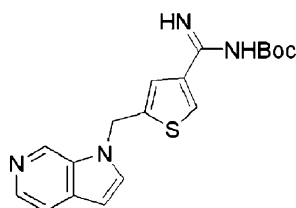
Безводный хлороводород барботируют через раствор 5-(1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбонитрила (0,8 г, 3,34 ммоль) в безводном этаноле (30 мл) при 0°C в течение 20 мин. Затем реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Растворитель выпаривают и сушат в вакууме с получением метил 5-(1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидата гидрохлорида (1,0 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3. 5-(1*H*-Пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидамид



Безводный газообразный аммиак барботируют через раствор метил 5-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидата гидрохлорида (1,0 г неочищенный, ~4,1 ммоль) в безводном метаноле (40 мл) при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривают и сушат в вакууме с получением 5-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидамида (0,73 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 4. трет-Бутил {[5-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-ил]карбоноимидоил} карбамат

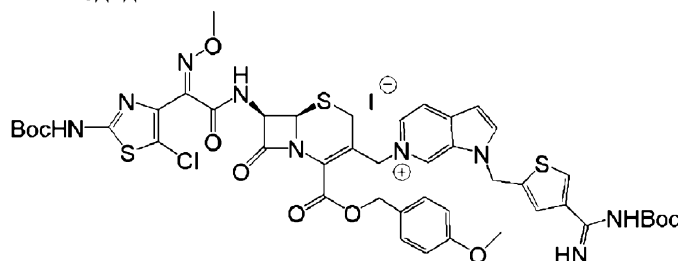


К раствору 5-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-карбоксимидамида (0,73 г неочищенный) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляют водный насыщенный раствор карбоната натрия (50 мл), затем ди-трет-бутилдикарбонат (2,9 г, 13,12 ммоль) при 0°C и перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч.

Растворитель выпаривают и добавляют воду (50 мл), затем экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли (2×50 мл), сушат над Na₂SO₄, концентрируют и неочищенное соединение очищают флэш-хроматографией с применением 40 г колонки RediSep с двуокисью кремния (0-6% метанол в метиленхлориде в качестве элюента) с получением трет-бутил {[5-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-ил]карбоноимидоил} карбамата (1,0 г, 51% за три стадии) в виде беловатого твердого вещества.

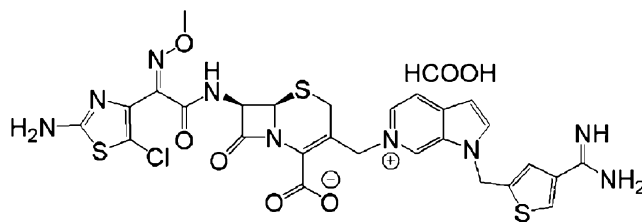
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,53 (с, 9H), 5,50 (с, 2H), 6,54 (д, 1H, J=3,2 Гц), 6,88 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,26 (с, 1H), 7,37 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,43 (с, 1H), 7,52 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,84 (с, 1H), 8,25 (д, 1H, J=5,6 Гц), 8,78 (с, 1H).

Стадия 5. 6-{{[(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{{[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]тиофен-2-ил]метил}-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий йодид



К раствору трет-бутил {[5-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)тиофен-3-ил]карбоноимидоил} карбамата (0,12 г, 0,30 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляют 4-метоксибензил (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-(хлорметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат (0,21 г, 0,30 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем дегазируют при пониженном давлении в течение 0,5 ч, обрабатывают NaI (0,09 г, 0,6 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Бисульфит натрия (0,6 г) в растворе хлорида натрия (75 мл) добавляют к реакционной смеси при 15°C, перемешивают в течение 10 мин и отделившееся твердое вещество фильтруют, промывают водой, затем сушат в вакууме до желтого твердого вещества (0,3 г), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 6. (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-{{[1-[(4-карбамимидоилтиофен-2-ил)метил]-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий-6-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат соль муравьиной кислоты



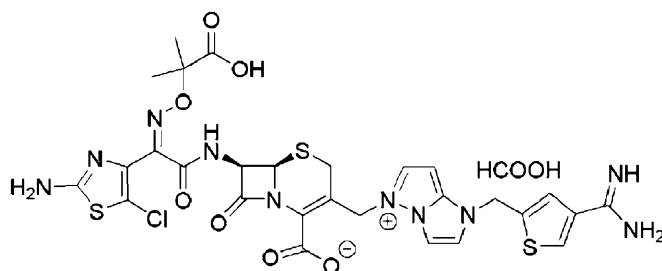
К раствору 6-{{(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-{{[трет-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{{[(4-метоксibenзил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил}метил}-1-{{4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил]тиофен-2-ил}метил}-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ия йодида (0,3 мг, неочищенный) в сухом дихлорметане (2,5 мл) при 0°C добавляют трифторуксусную кислоту (2,5 мл) и анизол (0,82 мл, 7,75 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривают, диизопропиловый эфир (30 мл) добавляют и твердое вещество фильтруют, промывают диизопропиловым эфиром, затем сушат в вакууме. Зеленовато-желтое твердое вещество (315 мг) растворяют в воде (30 мл), фильтруют и водную фазу лиофилизируют с получением желтого твердого вещества, которое очищают препаративной ВЭЖХ с получением (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-{{1-[[4-карбамимидоилтиофен-2-ил]метил]-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий-6-ил}метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (165 мг) в виде соли муравьиной кислоты (0,02 г, 11,2%).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 2,99 (д, 1H, J=18,0 Гц), 3,38 (д, 1H, J=18,0 Гц), 3,85 (с, 3H), 5,06 (д, 1H, J=5,2 Гц), 5,13 (д, 1H, J=14,4 Гц), 5,34 (д, 1H, J=14,0 Гц), 5,69-5,82 (м, 3H), 6,88 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,49 (с, 1H), 7,96 (д, 1H, J=6,8 Гц), 8,14 (д, 1H, J=6,8 Гц), 8,32 (с, 2H), 9,06 (с, 1H). Шесть протонов не наблюдают в D₂O.

Масса: ЭР⁺ 686,23.

Пример 17 (табл. 1, соединение 28).

(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{{1-[[4-карбамимидоилтиофен-2-ил]метил]-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил}метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

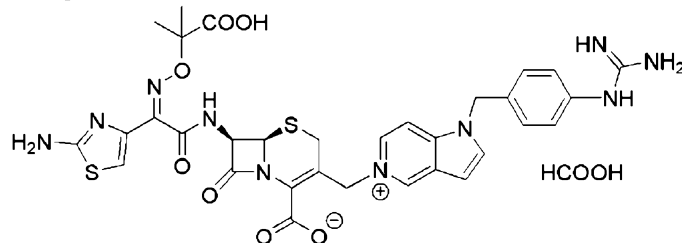


¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 1,24 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 2,88 (д, 1H, J=18,0 Гц), 3,24 (д, 1H, J=18,0 Гц), 5,02 (д, 1H, J=4,7 Гц), 5,13 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 5,61 (д, 1H, J=4,7 Гц), 6,20 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,40 (с, 2H), 7,87-7,89 (м, 2H), 8,14 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D₂O.

Масса: ЭР⁺ 747,34 и 749,22.

Пример 18 (табл. 1, соединение 4).

(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{{1-[[4-карбамимидоилбензил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

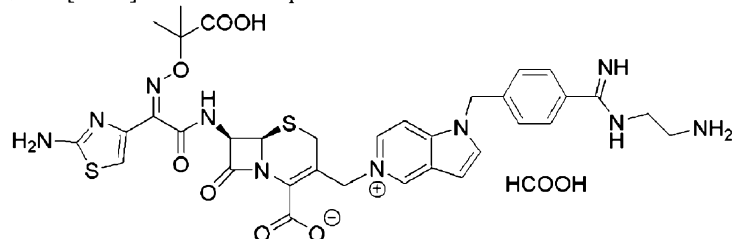


¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1,27 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 2,92 (д, 1H, J=17,6 Гц), 3,38 (д, 1H, J=17,6 Гц), 5,08-5,12 (м, 2H), 5,33 (д, 1H, J=14,9 Гц), 5,44 (с, 2H), 5,64 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,11-7,17 (м, 4H), 7,67-7,71 (м, 2H), 8,16 (с, 0,4H, муравьиная кислота), 8,25 (м, 1H), 9,04 (с, 1H). Восемь протонов не наблюдаются в D₂O. Масса: ЭР⁺ 733,32.

Пример 19 (табл. 1, соединение 7).

(6R,7R)-3-{{1-[[4-[N-(2-Аминоэтил)карбамимидоил]бензил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-7-{{[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-

8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

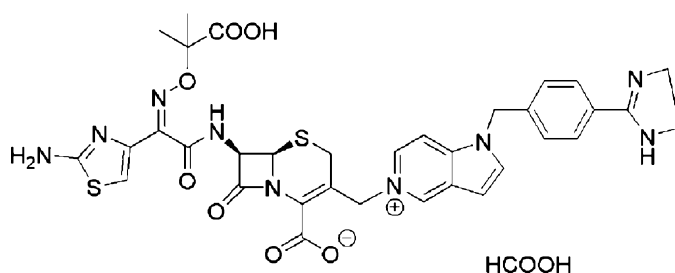


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,20 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 2,92 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,21 (т, 2H, $J=6,3$ Гц), 3,38 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,63 (т, 2H, $J=6,3$ Гц), 5,06-5,11 (м, 2H), 5,32 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,52 (с, 2H), 5,59 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 6,73 (с, 1H), 6,92 (д, 1H, $J=3,1$ Гц), 7,21 (д, 2H, $J=8,2$ Гц), 7,52 (д, 2H, $J=8,2$ Гц), 7,66-7,69 (м, 2H), 8,23 (д, 1H, $J=7,0$ Гц), 9,05 (с, 1H). Восемь протонов не наблюдаются в D_2O .

Масса: ЭР^+ 761,13.

Пример 20 (табл. 1, соединение 8).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[4-(4,5-дигидро-1Н-имидазо1-2-ил)бензил]-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил} метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

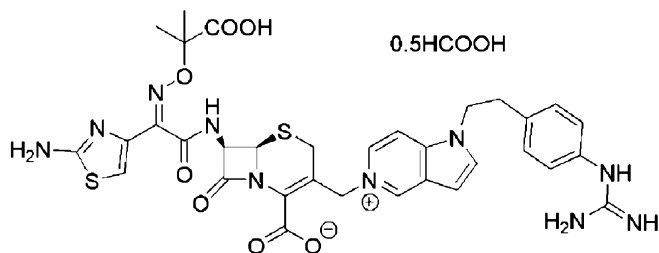


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,24 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 2,94 (д, 1H, $J=17,5$ Гц), 3,40 (д, 1H, $J=17,5$ Гц), 3,89 (с, 4H), 5,09-5,13 (м, 2H), 5,34 (д, 1H, $J=14,8$ Гц), 5,55 (с, 2H), 5,63 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 6,78 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,23 (д, 2H, $J=7,1$ Гц), 7,58 (д, 2H, $J=7,1$ Гц), 7,69-7,71 (м, 2H), 8,19 (с, 1H, муравьиная кислота), 8,25 (д, 1H, $J=7,1$ Гц), 9,08 (с, 1H). Пять протонов не наблюдают в D_2O .

Масса: ЭР^+ 744,27.

Пример 21 (табл. 1, соединение 12).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[2-(4-карбамимидамофенил)этил]-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил} метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

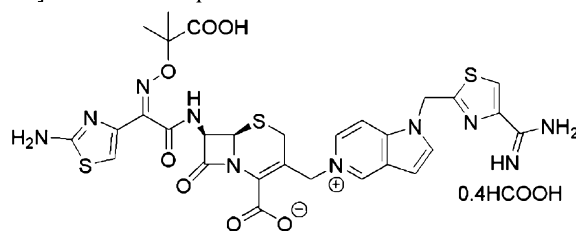


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,30 (с, 6H), 2,80 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,00 (м, 2H), 3,23 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 4,44 (м, 2H), 5,03-5,07 (м, 2H), 5,21 (д, 1H, $J=14,1$ Гц), 5,56 (д, 1H, $J=4,3$ Гц), 6,75-6,86 (м, 6H), 7,02 (д, 1H, $J=6,7$ Гц), 7,60 (с, 1H), 7,85 (д, 1H, $J=6,7$ Гц), 8,19 (с, 0,5H, муравьиная кислота), 8,90 (с, 1H). Восемь протонов не наблюдаются в D_2O .

Масса: ЭР^+ 747,27.

Пример 22 (табл. 1, соединение 16).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[4-(4-карбамимидаил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил} метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

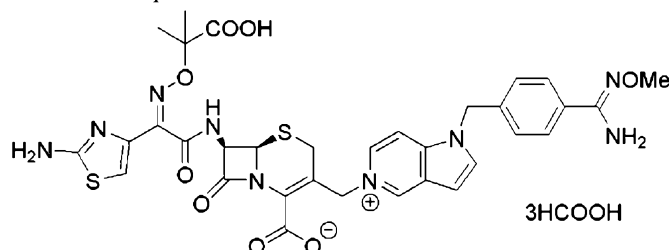


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,29 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,98 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,40 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 5,09 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 5,14 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,34 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,67 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 5,85 (с, 2H), 6,91 (с, 1H), 6,97 (д, 1H, $J=3,1$ Гц), 7,74 (д, 1H, $J=3,1$ Гц), 7,86 (д, 1H, $J=7,1$ Гц), 8,09 (с, 0,4H, муравьиная кислота), 8,31 (д, 1H, $J=1,1$ Гц), 8,39 (с, 1H), 9,08 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D_2O .

Масса: ЭР^+ 725,37.

Пример 23 (табл. 1, соединение 19).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[2-(карбоксипропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино}-3-({1-[4-(N-метоксикарбамимидоил)бензил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



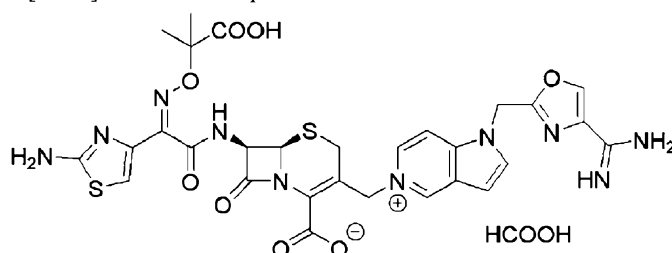
^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,25 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 2,94 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,35 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,64 (с, 3H), 5,07 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 5,09 (д, 1H, $J=14,5$ Гц), 5,30 (д, 1H, $J=14,5$ Гц), 5,45 (с, 2H), 5,65 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 6,77 (с, 1H), 6,91 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,11 (д, 2H, $J=8,2$ Гц), 7,38 (д, 2H, $J=8,2$ Гц), 7,64 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,69 (д, 1H, $J=6,7$ Гц), 8,19 (д, 1H, $J=6,7$ Гц), 8,26 (с, 3H, муравьиная кислота), 9,02 (с, 1H).

Шесть протонов не наблюдают в D_2O .

Масса: ЭР^+ 748,45.

Пример 24 (табл. 1, соединение 30).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[2-(карбоксипропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино}-3-({1-[4-(карбамимидоил)-1,3-оксазол-2-ил]метил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

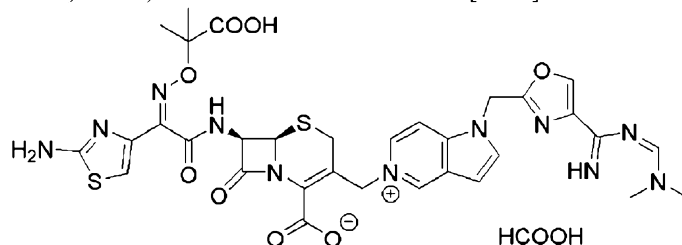


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,30 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,98 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,39 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 5,08 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 5,14 (д, 1H, $J=14,9$ Гц), 5,33 (д, 1H, $J=14,9$ Гц), 5,66 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 5,71 (с, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,95 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,69 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,85 (д, 1H, $J=7,0$ Гц), 8,31 (д, 1H, $J=7,0$ Гц), 8,50 (с, 1H), 9,06 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D_2O .

Масса: ЭР^+ 709,29.

Пример 25 (табл. 1, соединение 31).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[2-(карбоксипропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино}-3-({1-[4-{N-[(Z)-(диметиламино)метилен]карбамимидоил}-1,3-оксазол-2-ил]метил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



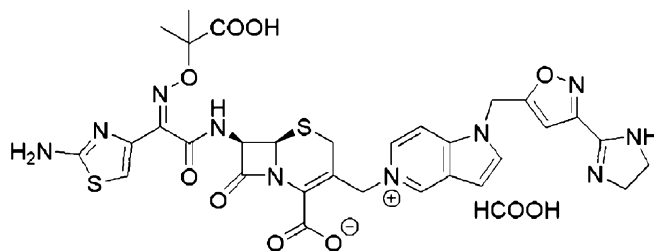
^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,29 (с, 3H), 1,3 (с, 3H), 2,98 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,05 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 3,40 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 5,08 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 5,13 (д, 1H, $J=14,9$ Гц), 5,34 (д, 1H, $J=14,9$ Гц), 5,65 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 5,71 (с, 2H), 6,87 (с, 1H), 6,95 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,70 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,86 (д, 1H, $J=7,4$ Гц), 8,23 (с, 1H), 8,32 (д, 1H, $J=6,7$ Гц), 8,45 (с, 1H), 9,08 (с, 1H). Пять протонов не наблюдают в D_2O .

Масса: ЭР^+ 764,36.

Пример 26 (табл. 1, соединение 29).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[2-(карбоксипропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино}-3-({1-[3-(4,5-дигидро-1H-имидазо[1,2-б]оксазол-5-ил]метил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-

5-ил)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

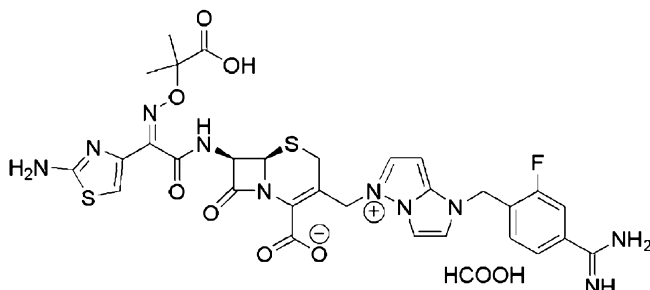


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,25 (с, 6H), 2,94 (д, 1H, $J=17,2$ Гц), 3,40 (д, 1H, $J=17,2$ Гц), 4,59 (с, 4H), 5,08-5,13 (м, 2H), 5,35 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,63 (д, 1H, $J=5,1$ Гц), 5,74 (с, 2H), 6,72 (м, 2H), 6,94 (д, 1H, $J=1,2$ Гц), 7,68 (д, 1H, $J=3,1$ Гц), 7,86 (д, 1H, $J=7,1$ Гц), 8,23 (с, 1H, муравьиная кислота), 8,34 (д, 1H, $J=7,1$ Гц), 9,07 (с, 1H). Пять протонов не наблюдают в D_2O .

Масса: ЭР^+ 735,21.

Пример 27 (табл. 1, соединение 15).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидоил-2-фторбензил)-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

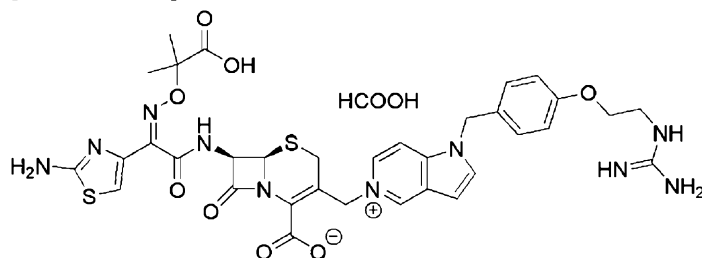


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,29 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,95 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,24 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 5,04 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 5,14 (с, 2H), 5,37 (с, 2H), 5,62 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 6,23 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 6,92 (с, 1H), 7,40-7,48 (м, 4H), 7,84 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,88 (д, 1H, $J=3,6$ Гц). Семь протонов не наблюдаются в D_2O .

Масса: ЭР^+ 725,42

Пример 28 (табл. 1, соединение 6).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-(2-карбамимидамидозтокси)бензил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

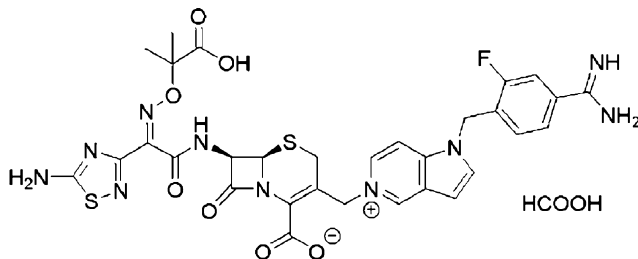


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,38 (с, 6H), 2,91 (д, 1H, $J=18,4$ Гц), 3,20-3,50 (м, 3H), 3,92 (с, 1H), 4,02 (с, 1H), 4,85 (д, 1H, $J=13,2$ Гц), 5,04 (д, 1H, $J=5,2$ Гц), 5,46 (с, 2H), 5,68 (д, 1H, $J=13,2$ Гц), 5,79 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 6,72 (с, 1H), 6,81 (д, 2H, $J=8,8$ Гц), 7,03 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,17 (с, 1H), 7,30 (д, 2H, $J=8,0$ Гц), 8,05 (д, 1H, $J=6,0$ Гц), 8,14 (с, 1H), 9,30 (шс, 1H), 9,44 (с, 1H). Восемь протонов не наблюдаются в D_2O .

Масса: ЭР^+ 777,25.

Пример 29 (табл. 1, соединение 20).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(5-Амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидамидозтокси)бензил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

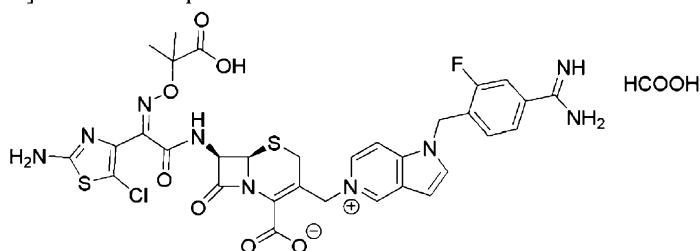


¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1,25 (с, 6H), 2,93 (д, 1H, J=17,6 Гц), 3,37 (д, 1H, J=18,0 Гц), 5,08-5,12 (м, 2H), 5,33 (д, 1H, J=14,4 Гц), 5,57 (с, 2H), 5,65 (д, 1H, J=4,4 Гц), 6,92 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,14 (т, 1H, J=8,0 Гц), 7,36 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,41 (д, 1H, J=10,0 Гц), 7,66 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,77 (д, 1H, J=6,8 Гц), 8,26 (д, 1H, J=6,8 Гц), 9,05 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D₂O.

Macca: \mathfrak{EP}^+ 737,36.

Пример 30 (табл. 1, соединение 21).

(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино} ацетил]амино}-3-{{[1-(4-карбамимидаил-2-фторбензил)-1Н-пиррол[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

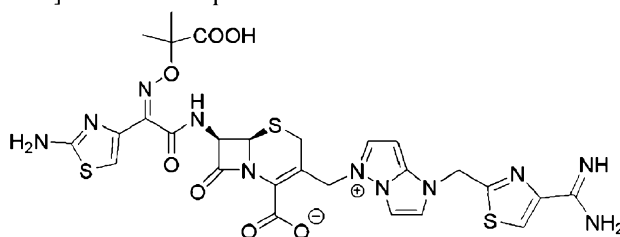


¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1,22 (с, 6H), 2,92 (д, 1H, J=18,0 Гц), 3,37 (д, 1H, J=19,2 Гц), 5,07-5,11 (м, 2H), 5,34 (д, 1H, J=14,4 Гц), 5,58 (с, 2H), 5,64 (д, 1H, J=4,4 Гц), 6,93 (д, 1H, J=4,0 Гц), 7,17 (т, 1H, J=7,6 Гц), 7,36 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,42 (д, 1H, J=10,0 Гц), 7,67 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,78 (д, 1H, J=6,4 Гц), 8,25 (д, 1H, J=6,8 Гц), 9,05 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D₂O.

Macca: \mathfrak{EP}^+ 770,36.

Пример 31 (табл. 1, соединение 26).

(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино} ацетил}амино]-3-(1-[4-(карбамидоил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-1H-имидазо[1,2-b]пирозол-5-ий-5-ил} метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

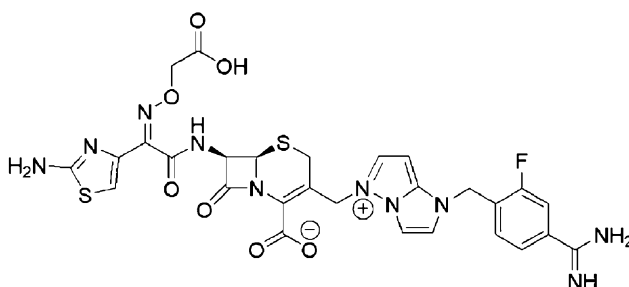


¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1,26 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 2,91 (д, 1H, J=18 Гц), 3,28 (д, 1H, J=18 Гц), 5,08 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 5,18 (с, 1H), 5,60-5,70 (м, 3H), 6,32 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,92-8,00 (м, 2H), 8,44 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D₂O.

Macca: ЭР⁺ 714,27.

Пример 32 (табл. 1, соединение 22).

(6R,7R)-7-((2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(карбоксиметокси)имино]ацетил)амино-3-[[1-(4-карбамимидоил-2-фторбензил)-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

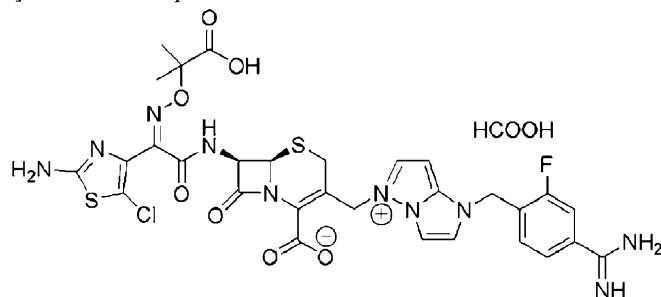
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 2,97 (д, 1H, J=18 Гц), 3,25 (д, 1H, J=18 Гц), 5,04 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 5,38

(с, 2H), 5,66 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,38-7,52 (м, 4H), 7,83 (с, 1H), 7,88 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D₂O.

Масса: ЭР⁺ 697,34.

Пример 33 (табл. 1, соединение 23).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидаил-2-фторбензил)-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



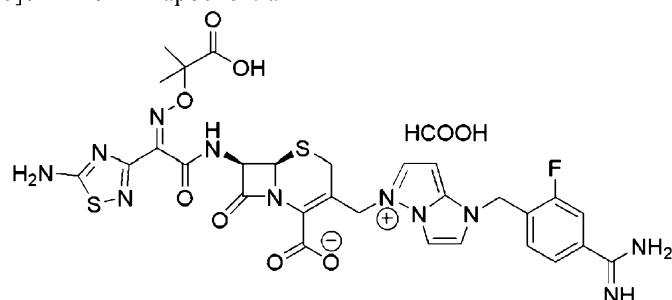
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1,27 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 2,90 (д, 1H, J=18 Гц), 3,20 (д, 1H, J=18 Гц), 5,00 (д, 1H, J=5,0 Гц), 5,13 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 5,61 (д, 1H, J=5,0 Гц), 6,24 (с, 1H), 7,40-7,55 (м, 4H), 7,90 (д, 2H, J=4,0 Гц), 8,20 (с, 0,2H).

Шесть протонов не наблюдают в D₂O.

Масса: ЭР⁺ 760,29.

Пример 34 (табл. 1, соединение 24).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(5-Амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидаил-2-фторбензил)-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

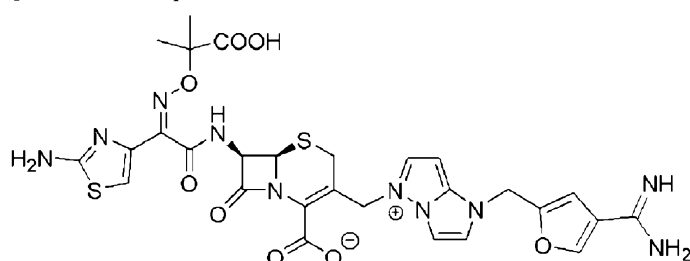


¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1,25 и 1,29 (2с, 6H), 2,90 (д, 1H, J=18 Гц), 3,24 (д, 1H, J=18 Гц), 5,06 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 5,38 (с, 2H), 5,64 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 7,40-7,50 (м, 4H), 7,90 (с, 2H), 8,27 (с, 2,75H). Шесть протонов не наблюдают в D₂O.

Масса: ЭР⁺ 726,27.

Пример 35 (табл. 1, соединение 25).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидаилфуран-2-ил)метил]-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



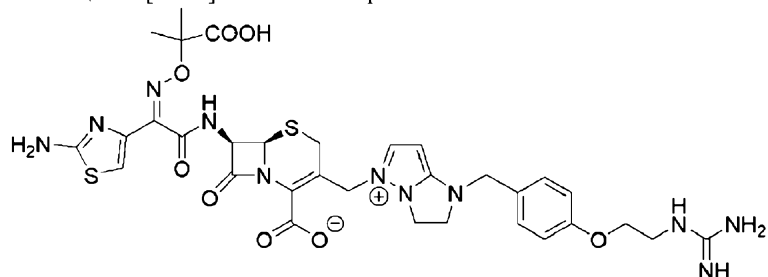
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1,30 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,95 (д, 1H, J=18 Гц), 3,24 (д, 1H, J=18 Гц), 5,03 (д, 1H, J=4,8 Гц), 5,13 (д, 2H, J=4,8 Гц), 5,29 (с, 2H), 5,62 (д, 1H, J=4,4 Гц), 6,26 (д, 1H, J=3,6 Гц), 6,85 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,89 (д, 1H, J=3,6 Гц), 8,13 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D₂O.

Масса: ЭР⁺ 697,25.

Пример 36 (табл. 1, соединение 10).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-({1-[4-(2-карбамимидаидозтокси)бензил]-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил}ме-

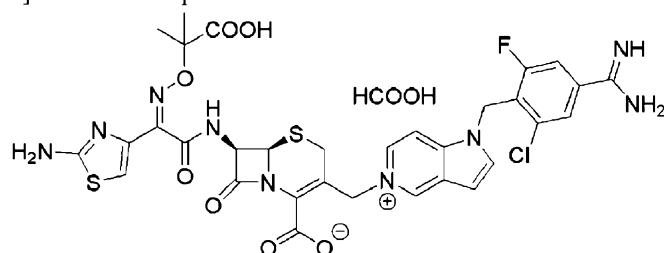
тил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,30 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 3,03 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,25 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,43 (т, 2H, $J=4,7$ Гц), 3,79 (т, 2H, $J=8,2$ Гц), 4,02-4,08 (м, 3H), 4,26 (м, 2H), 4,78 (д, 1H, $J=15,3$ Гц), 4,87 (д, 1H, $J=15,7$ Гц), 5,03 (д, 1H, $J=5,1$ Гц), 5,61 (дд, 2H, $J=5,05$ и $1,9$ Гц), 6,84-6,86 (м, 3H), 7,17 (д, 2H, $J=8,9$ Гц), 7,78 (д, 1H, $J=3,1$ Гц), 8,18 (с, 1H). Восемь протонов не наблюдаются в D_2O . Масса: ЭР^+ 768,31.

Пример 37 (табл. 1, соединение 49).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидоил-2-хлор-6-фторбензил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

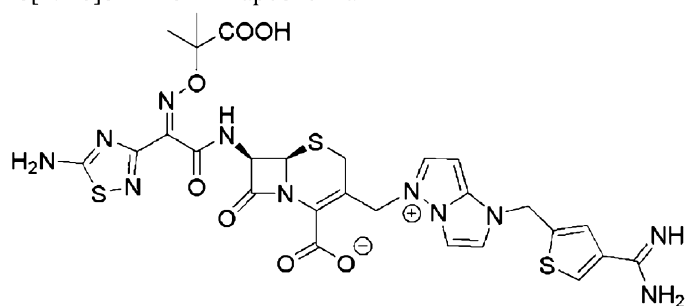


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,21 (с, 6H), 2,90 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,36 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 5,05-5,09 (м, 2H), 5,32 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,59 (с, 3H), 6,69 (с, 1H), 6,84 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,40 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 7,58 (д, 2H, $J=10,0$ Гц), 7,87 (д, 1H, $J=7,2$ Гц), 8,28 (д, 1H, $J=7,2$ Гц), 9,00 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D_2O .

Масса: ЭР^+ 770,28.

Пример 38 (табл. 1, соединение 27).

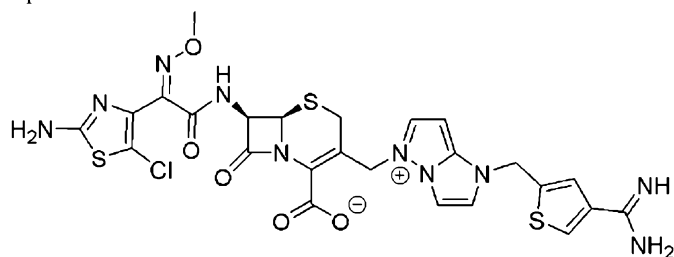
(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(5-Амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидоилтиофен-2-ил)метил]-1H-имидазо[1,2-б]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,28 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 2,90 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,22 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 5,01 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 5,12 (с, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,62 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 6,17 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,38-7,40 (м, 2H), 7,80-7,88 (м, 2H), 8,12 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D_2O . Масса: ЭР^+ 714,27.

Пример 39 (табл. 1, соединение 51).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидоилтиофен-2-ил)метил]-1H-имидазо[1,2-б]пиразол-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

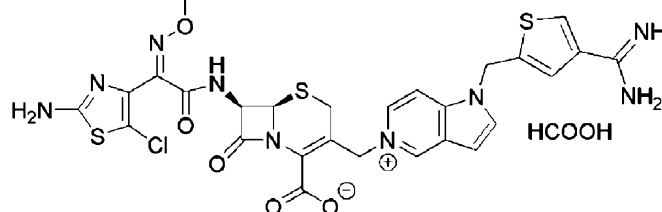


^1H ЯМР (D_2O): δ 2,90 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,15 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,78 (с, 3H), 4,96 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 5,10 (д, 2H, $J=3,6$ Гц), 5,39 (с, 2H), 5,63 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 6,15 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,37 (д, 2H, $J=10,8$ Гц), 7,80 (д, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,85 (д, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,86 (с, 1H). Шесть протонов не наблюдают в D_2O .

Масса: ЭР^+ 676,10.

Пример 40 (табл. 1, соединение 50).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидаилтиофен-2-ил)метил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

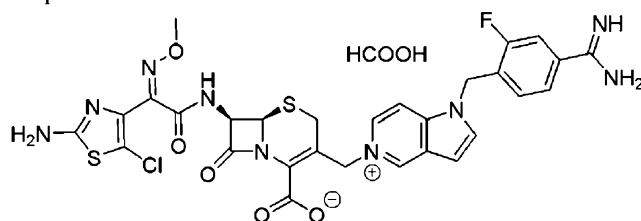


^1H ЯМР (D_2O): δ 3,04 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,42 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,84 (с, 3H), 5,10 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 5,21 (д, 1H, $J=14,8$ Гц), 5,34 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,70 (м, 3H), 6,98 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,35 (с, 1H), 7,74 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,89 (д, 1H, $J=6,8$ Гц), 8,12 (с, 1H), 8,31 (д, 1H, $J=2,4$ Гц), 9,08 (с, 1H). Шесть протонов не наблюдают в D_2O .

Масса: ЭР^+ 686,17.

Пример 41 (табл. 1, соединение 52).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидаил-2-фторбензил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

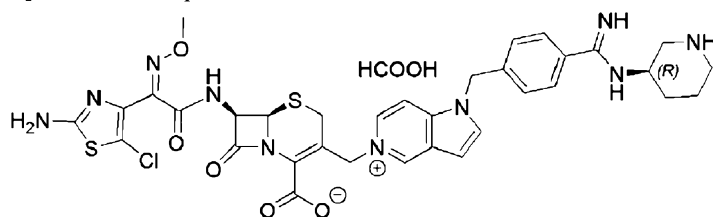


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 2,97 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,35 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,77 (с, 3H), 5,03 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 5,14 (д, 1H, $J=15,2$ Гц), 5,26 (д, 1H, $J=14,0$ Гц), 5,56 (с, 2H), 5,65 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 6,91 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,15 (т, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,35 (д, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,41 (д, 1H, $J=10,4$ Гц), 7,65 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,77 (д, 1H, $J=7,2$ Гц), 8,22 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 9,01 (с, 1H). Шесть протонов не наблюдают в D_2O .

Масса: ЭР^+ 698,16.

Пример 42 (табл. 1, соединение 54).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-8-оксо-3-({1-[(4-{N-[(3R)-пиперидин-3-ил]карбамимидаил}бензил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

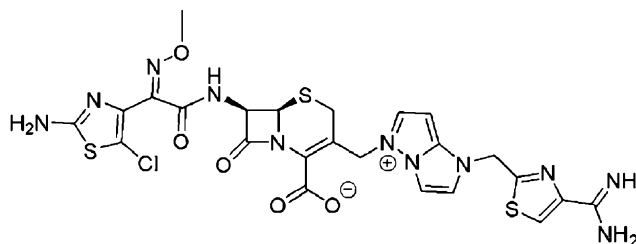


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,56-1,92 (м, 2H), 1,88 (д, 1H, $J=15,2$ Гц), 2,07 (д, 1H, $J=10,4$ Гц), 2,83-3,01 (м, 3H), 3,21 (д, 1H, $J=12,8$ Гц), 3,32 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,47 (д, 1H, $J=12,4$ Гц), 3,74 (с, 3H), 3,92-3,97 (м, 1H), 4,99 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 5,13 (д, 1H, $J=14,8$ Гц), 5,23 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,51 (с, 2H), 5,60 (д, 1H, $J=4,4$ Гц), 6,90 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,17 (д, 2H, $J=8,0$ Гц), 7,47 (д, 2H, $J=8,0$ Гц), 7,63 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,66 (д, 1H, $J=7,2$ Гц), 8,16 (д, 1H, $J=7,2$ Гц), 9,00 (с, 1H). Шесть протонов не наблюдают в D_2O .

Масса: ЭР^+ 763,22.

Пример 43 (табл. 1, соединение 53).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидаил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-5-ий-5-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

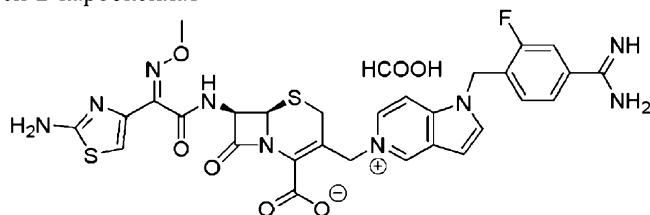


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 3,02 (д, 1H, $J=16,4$ Гц), 3,25 (д, 1H, $J=18,4$ Гц), 3,83 (с, 3H), 5,04 (с, 1H), 5,11 (д, 1H, $J=16,5$ Гц), 5,20 (д, 1H, $J=15,4$ Гц), 5,67 (с, 3H), 6,34 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,95 (м, 1H), 8,46 (с, 1H). Шесть протонов не наблюдают в D_2O .

Масса: ЭР^+ 677,13.

Пример 44 (табл. 1, соединение 55).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидоил-2-фторбензил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

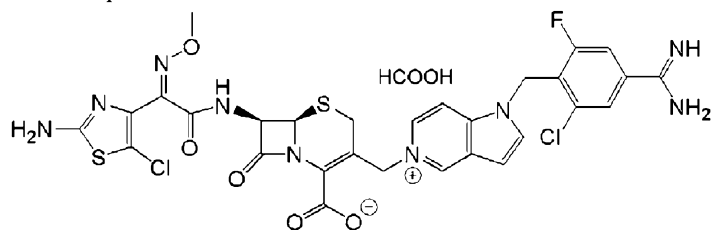


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 2,96 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,36 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,75 (с, 3H), 5,04 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 5,12 (д, 1H, $J=14,8$ Гц), 5,26 (д, 1H, $J=14,8$ Гц), 5,55 (с, 2H), 5,62 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 6,75 (с, 1H), 6,90 (д, 1H, $J=2,8$ Гц), 7,11 (т, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,33 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,40 (д, 1H, $J=10,8$ Гц), 7,64 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,75 (д, 1H, $J=6,8$ Гц), 8,21 (д, 1H, $J=7,2$ Гц), 9,00 (с, 1H). Шесть протонов не наблюдают в D_2O .

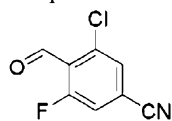
Масса: ЭР^+ 664,23.

Пример 45 (табл. 1, соединение 58).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидоил-2-хлор-6-фторбензил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



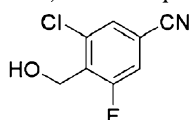
Стадия 1. 3-Хлор-5-фтор-4-формилбензонитрил



К раствору 3-хлор-5-фторбензонитрила (1,8 г, 11,57 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) при -78°C добавляют диизопропиламид лития (2М, 6,4 мл, 12,73 ммоль). После перемешивания при той же температуре в течение 30 мин добавляют диметилформамид (1,02 г, 13,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение еще 15 мин, затем добавляют уксусную кислоту (2,7 мл), затем воду (40 мл) и смесь нагревают до комнатной температуры. После экстрагирования этилацетатом (60 мл), органическую фазу промывают 1М раствором HCl , насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают с получением 3-хлор-5-фтор-4-формилбензонитрила (1,08 г, 51%) в виде смолистого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,42 (м, 1H), 7,61 (д, 1H, $J=2,8$ Гц), 10,45 (с, 1H).

Стадия 2. 3-Хлор-5-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил

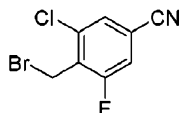


К раствору 3-хлор-5-фтор-4-формилбензонитрила (со стадии 1, 1,08 г, 5,88 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляют боргидрид натрия (0,25 г, 6,61 ммоль) при 0°C . Через 15 мин смесь гасят водой (1 мл) и кон-

центрируют с получением желтого маслянистого остатка. Растворяют остаток в этилацетате (35 мл), промывают водой (30 мл) и водный слой экстрагируют снова этилацетатом (20 мл). Экстракты объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке (силикагель), элюируя 1:1 этилацетатом/гексаном в качестве элюента с получением 3-хлор-5-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (0,65 г, 60%) в виде оранжевого густого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,88 (с, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,54 (д, 1H, $J=1,2$ Гц).

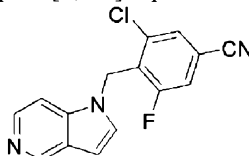
Стадия 3. 4-(Бромметил)-3-хлор-5-фторбензонитрил



К раствору 3-хлор-5-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (со стадии 2, 0,65 г, 3,5 ммоль) и тетрабромид углерода (1,25 г, 3,73 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют трифенилфосфен (1,02 г, 2,73 ммоль) медленно при 0°C . После перемешивания в течение 10 мин при той же температуре раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Раствор концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на колонке (силикагель), элюируя 1:20 этилацетатом/гексаном в качестве элюента с получением 4-(бромметил)-3-хлор-5-фторбензонитрила (0,72 г, 83%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,59 (с, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,54 (с, 1H, $J=1,2$ Гц).

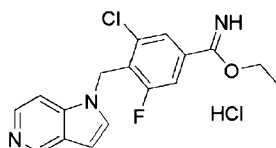
Стадия 4. 3-Хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензонитрил



Ледяную смесь 5-азаиндола (0,34 г, 2,88 ммоль) в N,N -диметилформамиде (10 мл) обрабатывают гидридом натрия (60% в минеральном масле, 0,172 г, 4,32 ммоль) порциями, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь охлаждают до 0°C и затем обрабатывают 4-(бромметил)-3-хлор-5-фторбензонитрилом (со стадии 3, 0,73 г, 2,93 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем гасят насыщенным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагируют этилацетатом и экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (сульфат натрия), фильтруют и концентрируют в вакууме до коричневого масла, которое очищают хроматографией на колонке (силикагель), элюируя 5:3:2 дихлорметаном/этилацетатом/метанолом в качестве элюента с получением 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензонитрила (0,53 г, 65%) в виде белого твердого вещества.

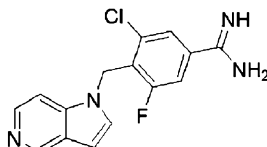
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,49 (д, 2H, $J=1,9$ Гц), 6,62 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,19 (д, 1H, $J=2,8$ Гц), 7,37-7,41 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 8,35 (д, 1H, $J=6,0$ Гц), 8,91 (с, 1H).

Стадия 5. Этил 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксиимидат гидрохлорид



Через раствор 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензонитрила (со стадии 4, 0,53 г, 1,86 ммоль) в безводном этаноле (20 мл) в сосуде под давлением при 0°C барботируют поток безводного газа гидрохлорида в течение 10 мин. Реакционный сосуд закупоривают и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч и содержимое переносят в колбу и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирают с простым эфиром, затем сушат в вакууме с получением этил 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксиимидата гидрохлорида (0,64 г, 94%) в виде белого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

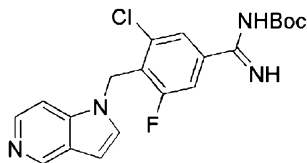
Стадия 6. 3-Хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидамид



Сосуд под давлением, содержащий суспензию этил 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-

илметил)бензолкарбоксимидат гидрохлорид (со стадии 5, 0,64 г, 1,74 моль) в метаноле (20 мл) насыщают газообразным аммиаком и закупоривают. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, затем избыток аммиака удаляют и содержимое концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают с гексаном и сушат в вакууме с получением 3-хлор-5-фтор-4-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидамида (0,69 г, 130%) в виде серого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

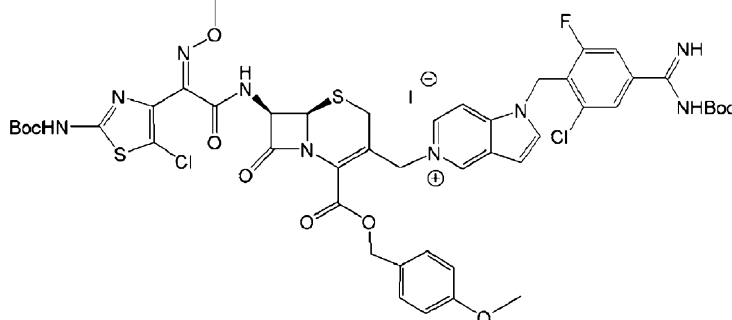
Стадия 7. трет-Бутил {[3-хлор-5-фтор-4-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноимидоил} карбамат



Раствор 3-хлор-5-фтор-4-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидамида (со стадии 6, 0,69 г, 1,74 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) обрабатывают насыщенным раствором карбоната натрия (25 мл) затем ди-трет-бутилкарбонатом (2,51 г, 11,4 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 40 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления летучих веществ и оставшийся раствор растворяют в этилацетате (60 мл), затем промывают водой (60 мл), насыщенным раствором соли (60 мл), сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем с применением этилацетата:метанола:гидроксида аммония (60:39:1) в качестве элюента с получением трет-бутил {[3-хлор-5-фтор-4-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноимидоил} карбамата (0,3 г, 33%).

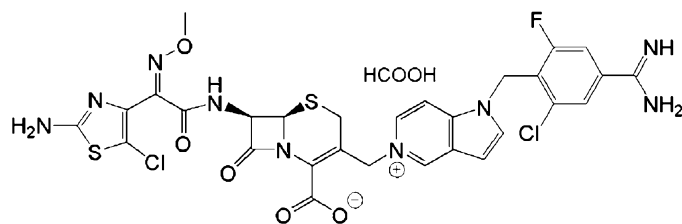
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,52 (с, 9H), 5,43 (с, 2H), 6,56 (д, 1, $J=3,2$ Гц), 7,18 (д, 1H, $J=2,8$ Гц), 7,37 (д, 1H, $J=6,0$ Гц), 7,58 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 7,80 (с, 1H), 8,22 (д, 1H, $J=5,6$ Гц), 8,82 (с, 1H).

Стадия 8. 5-{{(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-{2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил}метил}-1-{4-[N-(трет-буксоксикарбонил)карбамимидоил]-2-хлор-6-фторбензил}-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий йодид



К раствору трет-бутил {[3-хлор-5-фтор-4-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноимидоил} карбамата (со стадии 7, 0,12 г, 0,30 ммоль) в диметилформамиде (1 мл) добавляют (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-{2-[(трет-буксоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-(йодметил)-2-{{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиония-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-5-олат (0,24 г, 0,30 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем дегазируют при пониженном давлении в течение 0,5 ч и перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Диметилформамид (2 мл) добавляют и охлаждают до -40°C, затем добавляют KI (0,35 г, 2,1 ммоль) и ацетилхлорид (0,09 мл, 1,2 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч ледяную воду и этилацетат (30 мл) выливают в реакционную смесь и затем добавляют раствор NaHSO_3 (20 мл). Водный раствор экстрагируют этилацетатом (30 мл×2) и органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают с получением желтого твердого вещества (0,29 г), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 9. (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-[[1-(4-карбамимидоил-2-хлор-6-фторбензил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



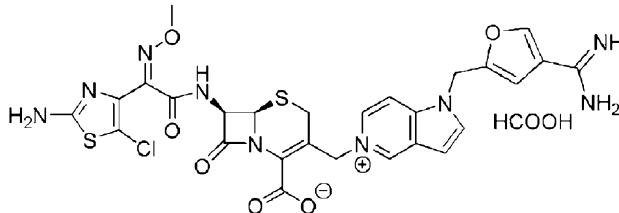
К раствору 5-{{[(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-{{[трет-бутоксикарбонил]амино}-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{{4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидаил]-2-хлор-6-фторбензил}-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий} йодида (0,29 г) в сухом дихлорметане (6 мл) при -40°C добавляют анизол (0,52 мл, 4,92 ммоль) и затем 2М AlCl_3 в CH_3NO_2 (2,46 мл, 4,92 ммоль). Жидкость перемешивают при 0°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляют диизопропиловый эфир (10 мл) и воду (0,5 мл) и полученный продукт перемешивают с получением осадка. Надосадочную жидкость удаляют сливом. К нерастворимому продукту, прилипшему к сосуду, добавляют разбавленный водный раствор хлористоводородной кислоты (5 мл) и ацетонитрил (10 мл). Полученное перемешивают до полного растворения вещества. Туда добавляют смолу HP20 resin (1,0 г) и перемешивают в течение 30 мин и затем фильтруют. Фильтрат концентрируют и лиофилизируют с получением неочищенного продукта, который очищают ВЭЖХ с получением (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-{{[1-(4-карбамимидаил-2-хлор-6-фторбензил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в виде соли муравьиной кислоты (0,0135 г, 7,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 2,94 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,33 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,73 (с, 3H), 5,00 (д, 1H, $J=5,2$ Гц), 5,11 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,26 (д, 1H, $J=14,0$ Гц), 5,58-5,62 (м, 3H), 6,84 (с, 1H), 7,39 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 7,58 (с, 2H), 7,89 (д, 1H, $J=7,2$ Гц), 8,25 (д, 1H, $J=6,4$ Гц), 8,97 (с, 1H). Шесть протонов не наблюдают в D_2O .

Масса: ЭР^+ 732,21.

Пример 46 (табл. 1, соединение 56).

(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-{{[1-(4-карбамимидаилфуран-2-ил)метил]-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил} метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

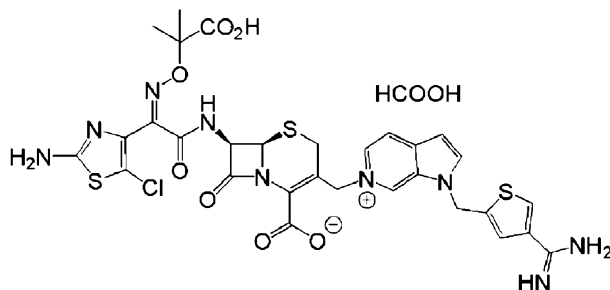


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 2,91(д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,34 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,77 (с, 3H), 5,03 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 5,15 (д, 1H, $J=15,2$ Гц), 5,26 (д, 1H, $J=14,0$ Гц), 5,47 (с, 2H), 5,65 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 6,74 (с, 1H), 6,88 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,64 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,86 (д, 1H, $J=7,6$ Гц), 8,04 (с, 1H), 8,25 (д, 1H, $J=4,0$ Гц), 8,99 (с, 1H). Шесть протонов не наблюдают в D_2O .

Масса: ЭР^+ 670,06.

Пример 47 (табл. 1, соединение 65).

(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{{[1-(4-карбамимидаилтиофен-2-ил)метил]-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий-6-ил} метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

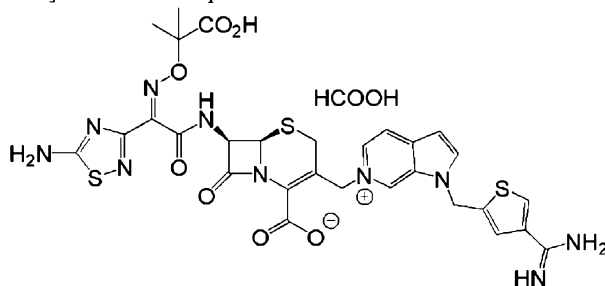


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,33 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 2,95 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,38 (д, 1H, $J=18,4$ Гц), 5,07-5,11 (м, 2H), 5,39 (д, 1H, $J=14,5$ Гц), 5,67-5,78 (м, 3H), 6,88 (д, 1H, $J=2,8$ Гц), 7,47 (с, 1H), 7,96 (д, 1H, $J=6,0$ Гц), 8,12 (м, 3H), 9,10 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D_2O . Масса: ЭР^+ 758,17

Пример 48 (табл. 1, соединение 66).

(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(5-Амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-{{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}аце-

тил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидаилтиофен-2-ил)метил]-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий-6-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

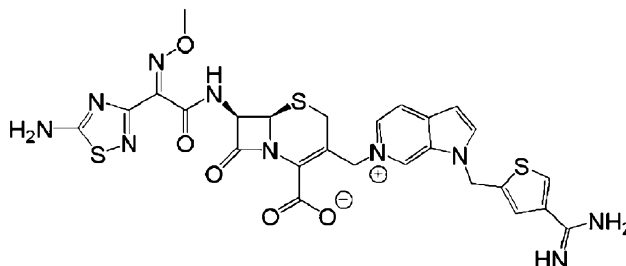


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,37 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 2,97 (д, 1H, $J=18,0$ Гц), 3,38 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 5,08-5,13 (м, 2H), 5,37 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,69-5,80 (м, 3H), 6,85 (д, 1H, $J=2,8$ Гц), 7,46 (с, 1H), 7,94 (д, 1H, $J=6,8$ Гц), 8,09-8,16 (м, 3H), 9,08 (с, 1H). Семь протонов не наблюдаются в D_2O .

Масса: ЭР^+ 725,16.

Пример 49 (табл. 1, соединение 67).

(6R,7R)-7--{[(2Z)-2-(5-Амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидаилтиофен-2-ил)метил]-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий-6-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

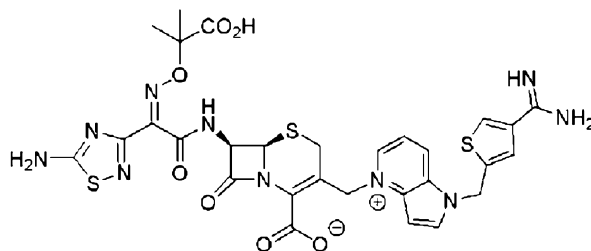


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 2,96 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,38 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,95 (с, 3H), 5,06 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 5,12 (д, 1H, $J=14,8$ Гц), 5,31 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,53 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 5,72 (м, 2H), 6,88 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,50 (с, 1H), 7,95 (д, 1H, $J=6,4$ Гц), 8,11-8,30 (м, 3H), 8,99 (с, 1H). Шесть протонов не наблюдаются в D_2O .

Масса: ЭР^+ 653,19

Пример 50 (табл. 1, соединение 68):

(6R,7R)-7--{[(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-{{(2-карбоксипропан-2-ил)окси}имино}ацетил]амино}-3-({1-[(4-карбамимидаилтиофен-2-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-4-ий-4-ил}метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

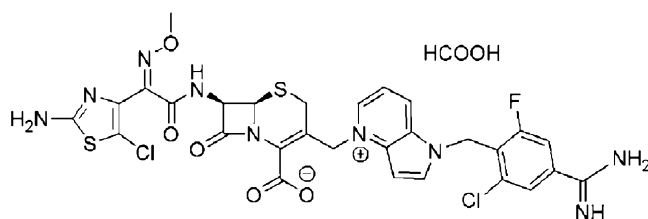


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,40 (с, 6H), 3,03 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 3,24 (д, 1H, $J=17,6$ Гц), 5,06 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 5,42 (д, 1H, $J=15,2$ Гц), 5,58 (д, 1H, $J=15,2$ Гц), 5,71 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 5,76 (с, 2H), 6,95 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,34 (с, 1H), 7,54-7,58 (м, 1H), 8,08 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 8,12 (с, 1H), 8,48-8,53 (м, 2H). Семь протонов не наблюдаются в D_2O .

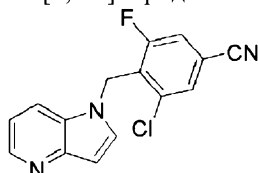
Масса: ЭР^+ 725,13.

Пример 51 (табл. 1, соединение 71).

(6R,7R)-7--{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-{{1-[(4-карбамимидаил-2-хлор-6-фторбензил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-4-ий-4-ил}метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



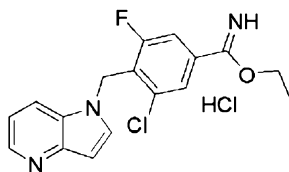
Стадия 1. 3-Хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)бензонитрил



Ледяную смесь 4-азаиндола (0,47 г, 3,98 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) обрабатывают гидридом натрия (60% в минеральном масле, 0,23 г, 6,0 ммоль) порциями, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь охлаждают до 0°C, затем обрабатывают 4-(бромметил)-3-хлор-5-фторбензонитрилом (1,00 г, 4,00 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем гасят насыщенным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагируют этилацетатом и экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (сульфат натрия), фильтруют и концентрируют in vacuo до коричневого масла, которое очищают хроматографией на колонке (силикагель), элюируя 5:3:2 дихлорметаном/этилацетатом/метанолом в качестве элюента с получением 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)бензонитрила (0,62 г, 54%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,49 (д, 2H, J=1,9 Гц), 6,72 (д, 1H, J=3,4 Гц), 7,14 (дд, 1H, J=8,2, 4,7 Гц), 7,37 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,41 (д, 1H, J=3,4 Гц), 7,58 (шс, 1H), 7,78 (д, 1H, J=8,4 Гц), 8,47 (д, 1H, J=4,7 Гц).

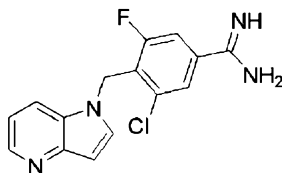
Стадия 2. Этил 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксиимидат гидрохлорид



Безводную хлористоводородную кислоту барботируют в ледяную коричневую суспензию 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)бензонитрила (0,65 г, 2,23 ммоль) в безводном этаноле (30 мл) в течение 10 мин. Смесь герметично закрывают и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрируют in vacuo с получением этил 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксиимидата гидрохлорида (0,83 г) в виде коричневого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,58 (т, 3H, J=7,2 Н), 4,59 (кв, 2H, J=7,0 Гц), 6,09 (с, 2H), 7,15 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,92-8,04 (м, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,34 (д, 1H, J=2,9 Гц), 8,83 (д, 1H, J=5,6 Гц), 9,03 (д, 1H, J=8,2 Гц).

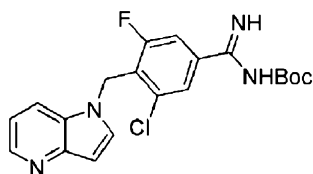
Стадия 3. 3-Хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксиимидамид



Безводный аммиак барботируют в ледяной раствор 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксиимидата гидрохлорида (0,83 г, 2,23 ммоль) в безводном этаноле (30 мл) в течение 10 мин. Смесь герметично закрывают и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрируют in vacuo с получением 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксиимидамида в виде коричневого твердого вещества (0,72 г), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,59 (с, 2H), 6,62 (шс, 1H), 7,22 (шс, 1H), 7,54-7,60 (м, 2H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,82-7,87 (м, 1H), 8,23-8,43 (шс, 1H).

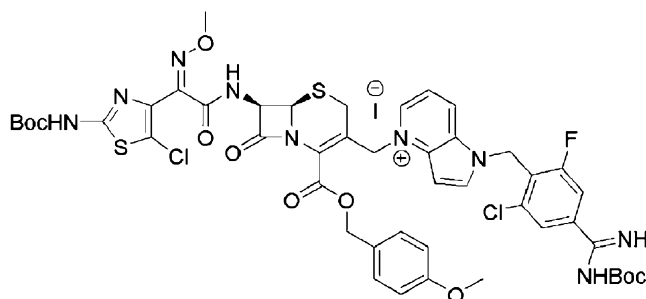
Стадия 4. трет-Бутил {[3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноимидоил} карбамат



Ледяной раствор 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидамида (0,72 г, 2,38 ммоль) в диоксане (40 мл) и насыщенный раствор карбоната натрия (20 мл) обрабатывают ди-трет-бутилкарбонатом (2,08 г, 9,53 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрируют *in vacuo*. Остаток разбавляют этилацетатом и промывают водой и насыщенным раствором соли, затем сушат (сульфат натрия), фильтруют и концентрируют до коричневого твердого вещества, которое очищают хроматографией на колонке (силикагель), элюируя 2-4% метанолом в дихлорметане с получением трет-бутил {[3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноимидаил}карбамата (0,20 г, 21%) в виде желтого твердого вещества.

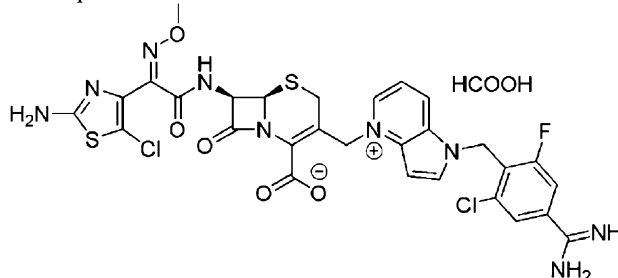
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,55 (с, 9H), 5,47 (д, 2H, J=1,8 Гц), 6, 60 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,19 (д, 1H, J=3,1 Гц), 7,41 (д, 1H, J=6,0 Гц), 7,55-7,60 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,31 (д, 1H, J=6,0 Гц), 8,88 (с, 1H).

Стадия 5. 4-{[(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидаил]-2-хлор-6-фторбензил}-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-4-ий йодид



Ледяную смесь трет-бутил {[3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноимидаил}карбамата (0,20 г, 0,50 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (2,0 мл) дегазируют при пониженном давлении в течение 5 мин, затем обрабатывают 4-метоксибензил (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-(хлорметило)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилатом (0,34 г, 0,50 ммоль). Полученную смесь дегазируют в течение 30 мин и обрабатывают йодидом натрия (0,15 г, 1,00 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, охлаждают до 0°C и гасят 5% водным раствором хлорида натрия и тиосульфата натрия с получением оранжевой суспензии. Твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат *in vacuo* с получением 4-{[(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидаил]-2-хлор-6-фторбензил}-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-4-ия йодида, который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 6. (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидаил-2-хлор-6-фторбензил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-4-ий-4-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



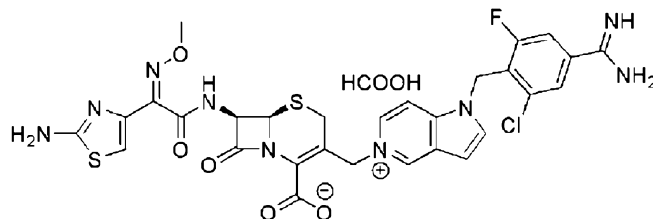
Раствор 4-{[(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидаил]-2-хлор-6-фторбензил}-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-4-ия йодида (0,50 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) и анизоле (0,85 мл, 7,82 ммоль) охлаждают до 0°C, затем обрабатывают трифторуксусной кислотой (2,5 мл, 32,6 ммоль). Полученный коричневый раствор перемешивают при 0°C в течение 10 мин, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрируют *in vacuo* до коричневого остатка, который промывают диэтиловым эфиром и

коричневое твердое вещество очищают препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота в воде/ацетонитриле) с получением (6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-[[1-(4-карбамимидоил-2-хлор-6-фторбензил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-4-ий-4-ил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата (0,050 г, 14% за 2 стадии) в виде соли муравьиной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 3,18 (д, 1H, $J=17,9$ Гц), 3,32 (д, 1H, $J=17,9$ Гц), 3,95 (с, 3H), 5,12 (д, 1H, $J=5,0$ Гц), 5,50 (д, 1H, $J=14,7$ Гц), 5,71 (д, 1H, $J=15,0$ Гц), 5,80 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 5,85 (с, 2H), 7,01 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,62 (дд, 1H, $J=9,7, 1,7$ Гц), 7,70 (дд, 1H, $J=8,2, 6,2$ Гц), 7,80 (с, 1H), 8,15 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 8,62 (д, 1H, $J=6,2$ Гц), 8,69 (д, 1H, $J=8,5$ Гц). Шесть протонов не наблюдают в D_2O . Масса: ЭР^+ 732,15.

Пример 52 (табл. 1, соединение 69).

(6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-[[1-(4-карбамимидоил-2-хлор-6-фторбензил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ий-5-ил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

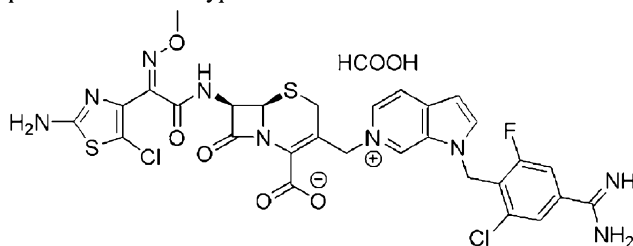


^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 3,14 (д, 1H, $J=17,9$ Гц), 3,58 (д, 1H, $J=17,9$ Гц), 3,93 (с, 3H), 5,22 (д, 1H, $J=5,0$ Гц), 5,29 (д, 1H, $J=14,7$ Гц), 5,48 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,74-5,79 (м, 3H), 6,82 (с, 1H), 7,02 (д, 1H, $J=3,2$ Гц), 7,60 (дд, 1H, $J=9,7, 1,5$ Гц), 7,73-7,81 (м, 2H), 8,06 (д, 1H, $J=1,3$ Гц), 8,44 (д, 1H, $J=7,0$ Гц), 9,17 (с, 1H). Шесть протонов не наблюдают в D_2O .

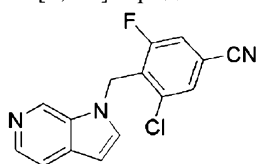
Масса: ЭР^+ 698,19.

Пример 53 (табл. 1, соединение 70).

(6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-[[1-(4-карбамимидоил-2-хлор-6-фторбензил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий-6-ил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат соль муравьиной кислоты



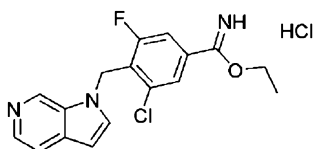
Стадия 1. 3-Хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)бензонитрил



Ледяную смесь 6-азаиндола (0,98 г, 7,96 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) обрабатывают гидридом натрия (60% в минеральном масле, 0,46 г, 12,0 ммоль) порциями, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь охлаждают до 0°C , затем обрабатывают 4-(бромметил)-3-хлор-5-фторбензонитрилом (2,00 г, 8,05 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем гасят насыщенным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагируют этилацетатом и экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (сульфат натрия), фильтруют и концентрируют in vacuo до коричневого масла, которое очищают хроматографией на колонке (силикагель), элюируя 5:3:2 дихлорметаном/этилацетатом/метанолом в качестве элюента с получением 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)бензонитрил (1,14 г, 50%) в виде коричневого твердого вещества.

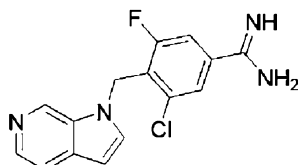
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,59 (д, 2H, $J=1,9$ Гц), 6,54 (дд, 1H), 7,31 (дд, 1H, $J=3,15, 1,25$ Гц), 7,38 (дд, 1H, $J=8,7, 1,6$ Гц), 7,51 (дд, 1H, $J=5,4, 1,0$ Гц), 7,59 (т, 1H, $J=1,4$ Гц), 8,27 (д, 1H, $J=5,4$ Гц), 8,92 (с, 1H).

Стадия 2. Этил 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидат гидрхлорид



Безводную хлористоводородную кислоту барботируют в ледяную коричневую суспензию 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)бензонитрила (1,14 г, 3,99 ммоль) в безводном этаноле (30 мл) в течение 10 мин. Смесь герметично закрывают и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрируют *in vacuo* с получением этил 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидата гидрохлорида (1,16 г) в виде коричневого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

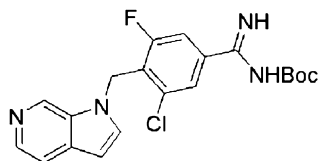
Стадия 3. 3-Хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидамид



Безводный аммиак барботируют в ледяной раствор этил 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидата гидрохлорида (1,6 г, 4,34 ммоль) в безводном этаноле (30 мл) в течение 10 мин. Смесь герметично закрывают и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрируют *in vacuo* с получением 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидамида в виде коричневого твердого вещества (0,59 г), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,80 (с, 2H), 6,64-6,71 (м, 1H), 7,55-7,74 (м, 3H), 7,84-7,91 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,92 (с, 1H).

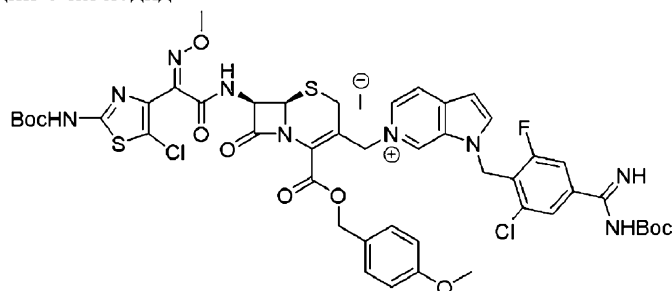
Стадия 4. трет-Бутил {[3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноими-доил} карбамат



Ледяной раствор 3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)бензолкарбоксимидамида (0,59 г, 1,95 ммоль) в диоксане (40 мл) и насыщенном растворе карбоната натрия (20 мл) обрабатывают ди-трет-бутилкарбонатом (1,70 г, 7,78 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют *in vacuo*. Остаток разбавляют этилацетатом, промывают водой и насыщенным раствором соли, затем сушат (сульфат натрия), фильтруют и концентрируют до коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищают хроматографией на колонке (силикагель), элюируя 2-4% метанолом в дихлорметане с получением трет-бутил {[3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)фенил]карбоноими-доил} карбамата (0,64 г, 82%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,55 (с, 9H), 5,53 (д, 2H, J=1,5 Гц), 6,49 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,30 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,48 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,57-7,63 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,21 (д, 1H, J=5,4 Гц), 8,91 (с, 1H).

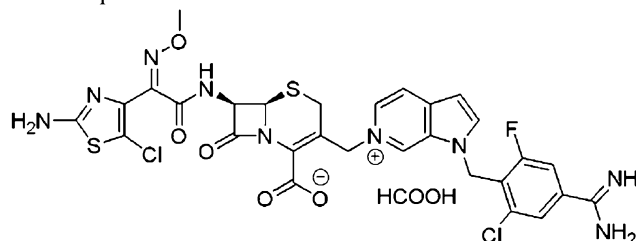
Стадия 5. 6-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-{2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-[[4-метоксибензил]окси]карбонил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил]-1-[4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамими-доил]-2-хлор-6-фторбензил]-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий йодид



Ледяную смесь трет-бутил {[3-хлор-5-фтор-4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)фенил]карбо-ноими-доил} карбамата (0,20 г, 0,50 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (2,0 мл) дегазируют при пониженном давлении в течение 5 мин, затем обрабатывают 4-метоксибензил (6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-(хлорме-

тил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилатом (0,34 г, 0,50 ммоль). Полученную смесь дегазируют в течение 30 мин, затем обрабатывают йодидом натрия (0,15 г, 1,00 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем охлаждают до 0°C и гасят 5% водным раствором хлорида натрия и тиосульфата натрия с получением оранжевой суспензии. Твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат *in vacuo* с получением 6-{[(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{2-{[трет-бутоксикарбонил]амино}-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидаил]-2-хлор-6-фторбензил}-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий йодида, который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 6. (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидаил-2-хлор-6-фторбензил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий-6-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



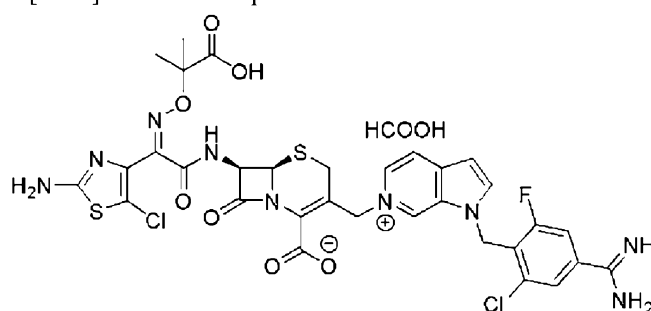
Раствор 6-{[(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-{2-{[трет-бутоксикарбонил]амино}-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-2-{[(4-метоксибензил)окси]карбонил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}-1-{4-[N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидаил]-2-хлор-6-фторбензил}-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий йодида (0,50 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) и анизоле (0,85 мл, 7,82 ммоль) охлаждают до 0°C, затем обрабатывают трифторуксусной кислотой (2,5 мл, 32,6 ммоль). Полученный коричневый раствор перемешивают при 0°C в течение 10 мин, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрируют *in vacuo* до коричневого остатка, который промывают диэтиловым эфиром с получением неочищенный продукт в виде коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищают препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота в воде/ацетонитриле) с получением (6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидаил-2-хлор-6-фторбензил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий-6-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата (0,025 г, 7% за 2 стадии) в виде соли муравьиной кислоты.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 3,18 (д, 1Н, J=18,2 Гц), 3,59 (д, 1Н, J=17,9 Гц), 3,95 (с, 3Н), 5,21-5,32 (м, 2Н), 5,56 (д, 1Н, J=14,1 Гц), 5,79-5,90 (м, 3Н), 6,96 (д, 1Н, J=3,2 Гц), 7,62 (дд, 1Н, J=9,5, 1,60 Гц), 7,78 (с, 1Н), 8,05 (д, 1Н, J=6,8 Гц), 8,20 (д, 1Н, J=3,2 Гц), 8,24 (д, 1Н, J=6,8 Гц), 9,09 (с, 1Н). Шесть протонов не наблюдают в D₂O.

Масса: ЭР⁺ 732,04.

Пример 54 (табл. 1, соединение 72).

(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидаил-2-хлор-6-фторбензил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий-6-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат

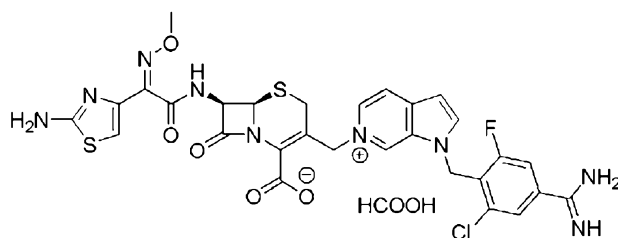


¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 1,46 (с, 3Н), 1,47 (с, 3Н), 3,16 (д, 1Н, J=18,2 Гц), 3,61 (д, 1Н, J=17,9 Гц), 5,21 (д, 1Н, J=14,1 Гц), 5,28 (д, 1Н, J=5,0 Гц), 5,61 (д, 1Н, J=14,4 Гц), 5,79-5,91 (м, 3Н), 6,95 (д, 1Н, J=2,6 Гц), 7,61 (д, 1Н, J=10,0 Гц), 7,78 (с, 1Н), 8,04 (д, 1Н, J=6,8 Гц), 8,21 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 8,24 (д, 1Н, J=6,8 Гц), 9,13 (с, 1Н). Шесть протонов не наблюдают в D₂O.

Масса: ЭР⁺ 804,13.

Пример 55 (табл. 1, соединение 73).

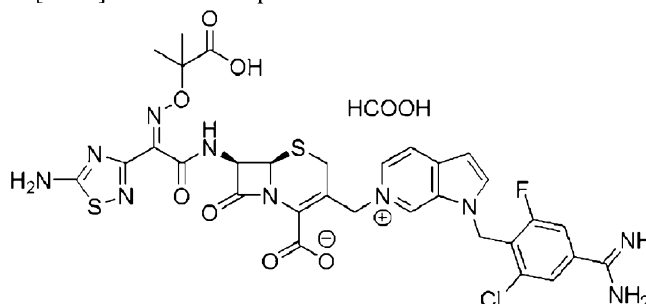
(6R,7R)-7-{[(2Z)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидаил-2-хлор-6-фторбензил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий-6-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 3,16 (д, 1H, $J=17,9$ Гц), 3,63 (д, 1H, $J=17,9$ Гц), 3,94 (с, 3H), 5,19-5,33 (м, 2H), 5,58 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,78 (д, 1H, $J=5,0$ Гц), 5,82 (д, 2H, $J=5,0$ Гц), 6,95 (с, 2H), 7,60 (д, 1H, $J=9,7$ Гц), 7,73 (с, 1H), 8,04 (д, 1H, $J=6,8$ Гц), 8,16 (д, 1H, $J=2,9$ Гц), 8,24 (д, 1H, $J=7,34$ Гц), 9,13 (с, 1H). Шесть протонов не наблюдают в D_2O . Масса: ЭР^+ 698,13.

Пример 56 (табл. 1, соединение 74).

(6R,7R)-7-[(2Z)-2-(5-Амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-{[1-(4-карбамимидоил-2-хлор-6-фторбензил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий-6-ил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 1,46 (с, 6H), 3,15 (д, 1H, $J=17,9$ Гц), 3,61 (д, 1H, $J=18,2$ Гц), 5,20 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,28 (д, 1H, $J=5,0$ Гц), 5,61 (д, 1H, $J=14,4$ Гц), 5,80-5,88 (м, 3H), 6,95 (д, 1H, $J=3,23$ Гц), 7,60 (дд, 1H, $J=9,4$, 1,8 Гц), 7,76 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, $J=6,8$ Гц), 8,20 (д, 1H, $J=2,9$ Гц), 8,24 (дд, 1H, $J=6,8$, 1,2 Гц), 9,13 (с, 1H). Шесть протонов не наблюдают в D_2O .

Масса: ЭР^+ 771,18.

Антибактериальное действие и синергетическое действие.

Без ограничений, заявленные соединения цефема, отдельно или в сочетании с одним или более ингибиторами β -лактамазы, могут обеспечивать улучшенное антибактериальное действие, особенно на резистентные к антибиотикам бактериальные штаммы. Полагают, что заявленные соединения могут структурно отличаться от известных соединений и, в результате, могут быть более щелочные по природе. Является преимуществом то, что заявленные соединения могут расширять спектр эффективных бактериальных соединений, в частности, против резистентных ранее бактерий (например, организмов ESKAPE) и/или грамотрицательных бактерий, без значительных побочных эффектов. В предпочтительном варианте, заявленные соединения цефема могут содержать ссылочное соединение цефтазидим, которое может применяться отдельно или в сочетании с одним или более ингибиторами β -лактамазы, такое как NXL-104. Как показано, представленные выше композиции тестируют на минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мкг/мл) против бактерий, перечисленных в табл. 2, 3.

Таблица 2. Значения МИК выбранных соединений отдельно и в сочетании с NXL-104 против G(+) и G(-) изолятов

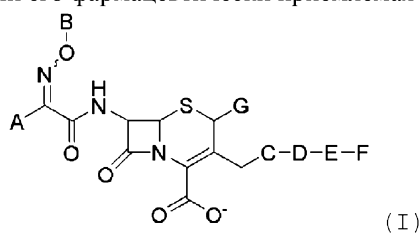
Изолят	Механизм резистентности	CAZ	CAZ: NXL104	Пр-1	Пр-1: NXL104	Пр-2	Пр-2: NXL104	Пр-5	Пр-5: NXL104	Пр-6	Пр-6: NXL104
S. aureus 3132	MSSA	8,00	8,00		2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	4,00	4,00
S. aureus 3136	MSSA	8,00	8,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	4,00	4,00
S. aureus 3137	MSSA	32,00	32,00	8,00	8,00	32,00	32,00	32,00	4,00	32,00	8,00
S. aureus 3144	MSSA	16,00	16,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	8,00	8,00
S. aureus 3147	MSSA	8,00	8,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	4,00	4,00
S. pneumoniae ATCC	Pen R	16,00	8,00	2,00	2,00	8,00	8,00	2,00	2,00	2,00	2,00
S. pneumoniae ATCC 6301	Pen S	0,12	0,12	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06
S. pneumoniae 2389	Pen R	16,00	16,00	4,00	4,00	8,00	8,00	2,00	1,00	2,00	2,00
S. pneumoniae 2392	Pen R	16,00	16,00	2,00	2,00	8,00	8,00	2,00	1,00	2,00	2,00
S. pneumoniae 2492	Pen R	8,00	8,00	2,00	2,00	8,00	8,00	2,00	2,00	2,00	2,00
S. pneumoniae 2493	Pen R	16,00	16,00	4,00	4,00	8,00	8,00	2,00	2,00	2,00	2,00
S. pneumoniae 2403	Pen S	0,12	0,12	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06
S. pneumoniae 2404	Pen S	32,00	32,00	0,25	0,12	0,25	0,25	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06
S. pneumoniae 2405	Pen S	0,25	0,25	≤0,06	≤0,06	0,12	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06
S. pneumoniae 2406	Pen S	0,12	0,12	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06
S. pneumoniae 2407	Pen S	4,00	32,00	0,12	0,12	0,12	0,12	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06
E. cloacae 2704	P99	16,00	4,00	16,00	16,00	4,00	1,00	16,00	2,00	32,00	1,00
E. cloacae 551	Caz R, IMP S	16,00	4,00	32,00	1,00	8,00	1,00	32,00	1,00	16,00	1,00
E. cloacae 552	Caz S, IMP S	0,50	0,25	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	≤0,06	0,12	0,25
E. cloacae 566	Caz R, IMP S	>32	2,00	4,00	0,50	0,50	0,25	2,00	0,50	4,00	0,50
E. cloacae 596	Caz R, IMP S	4,00	1,00	4,00	0,50	0,50	0,25	8,00	0,25	8,00	0,50
E. cloacae 2044	Caz S, IMP S	1,00	0,25	0,25	0,12	0,25	0,12	0,50	0,12	0,12	≤0,06
C. freundii 15	Caz R, IMP S	8,00	2,00	16,00	0,50	4,00	0,50	16,00	0,50	8,00	0,50
C. freundii 579	Caz R, IMP S	4,00	2,00	4,00	0,25	2,00	0,50	4,00	0,25	2,00	0,25
C. freundii 580	Caz R, IMP S	8,00	2,00	16,00	0,50	4,00	0,50	8,00	0,25	4,00	0,25
C. freundii 2003	Caz R, IMP S	4,00	1,00	8,00	0,25	2,00	0,50	8,00	0,25	4,00	0,50
C. freundii 2487	Caz R, IMP S	16,00	8,00	32,00	1,00	8,00	1,00	32,00	1,00	8,00	1,00
K. pneumoniae 4104	KPC-3, TEM-1	32,00	8,00	16,00	2,00	8,00	2,00	32,00	2,00	32,00	2,00
K. pneumoniae 4105	KPC-3, TEM-1, SHV-11	32,00	4,00	16,00	2,00	32,00	2,00	32,00	1,00	32,00	1,00
K. pneumoniae 4106	KPC-3, TEM-1, SHV-12, SHV-	16,00	4,00	8,00	1,00	8,00	2,00	16,00	1,00	16,00	1,00
K. pneumoniae 4107	KPC-2, TEM-1, SHV-11	32,00	8,00	16,00	2,00	16,00	4,00	32,00	2,00	32,00	2,00
K. pneumoniae 4108	KPC-3, TEM-166, SHV-12,	16,00	4,00	4,00	0,50	4,00	1,00	8,00	0,50	16,00	0,50
K. pneumoniae 4109	SHV-1, SHV-12	2,00	0,50	2,00	0,12	0,50	0,12	8,00	0,12	8,00	0,12
M. morgani 2409	Высокий уровень цефазы (ACC 43:769-776, 1999), образование β-	16,00	4,00	8,00	1,00	8,00	1,00	16,00	0,50	16,00	1,00
K. pneumoniae 2 689	KPC-2	32,00	4,00	8,00	2,00	8,00	2,00	8,00	1,00	16,00	1,00
E. coli 2671	VIM-19	32,00	32,00	16,00	16,00	4,00	4,00	16,00	16,00	32,00	32,00
K. pneumoniae 2697	IMP-4	8,00	2,00	4,00	0,50	4,00	1,00	16,00	0,50	16,00	0,50
E. coli 4080	TEM-10	16,00	4,00	4,00	1,00	8,00	1,00	16,00	0,50	16,00	0,50
E. coli 4098	CTX-M-15, TEM-	2,00	0,50	4,00	0,25	1,00	0,25	>32	0,12	32,00	0,12
E. coli 4101	CTX-M-14, TEM-	0,50	0,25	0,50	0,12	0,50	0,12	0,50	0,12	0,50	≤0,06
E. coli 4102	CTX-M-14	1,00	0,25	1,00	0,12	1,00	0,12	1,00	≤0,06	2,00	0,12
E. coli 102	TEM-1	0,12	0,12	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06
K. baumannii 2579	OXA-25	>32	>32	32,00	8,00	>32	32,00	>32	8,00	>32	16,00
K. baumannii 4091	OXA-23	>32	16,00	16,00	4,00	8,00	2,00	8,00	2,00	16,00	4,00
K. baumannii 4094	OXA-51	>32	32,00	16,00	32,00	32,00	8,00	16,00	4,00	16,00	8,00
K. baumannii 4095	OXA-48	0,50	0,50	0,50	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,12	0,25
E. coli 2668	OXA-48	1,00	0,50	1,00	0,12	0,50	0,25	1,00	≤0,06	0,50	0,12
P. aeruginosa 2573	OXA-10 (Класс D)	8,00	8,00	4,00	2,00	2,00	4,00	4,00	4,00	2,00	2,00

Таблица 3. Значения МИК выбранных соединений отдельно или в сочетании с NXL-104 против КРС-производящих организмов

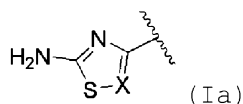
Изолят	Механизм резистентности	CAZ	CAZ: NXL104	Пр-1	Пр-1: NXL104	Пр-12	Пр-12: NXL104	Пр-4	Пр-4: NXL104	Пр-14	Пр-14: NXL104	Пр-2	Пр-2: NXL104	Пр-5	Пр-5: NXL104	Пр-6	Пр-6: NXL104
E. cloacae	KPC-2	>32	2	32	1	32	1	4	0,5	16	0,5	8	0,5	16	0,5	16	1
E. cloacae 2705	VIM-1, KPC-3 типа	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
E. cloacae 2706	VIM-1, KPC-3	>32	32	>32	32	>32	>32	>32	32	>32	32	>32	32	>32	32	>32	32
E. cloacae	KPC-3, VIM-1	>32	8	32	4	32	4	8	4	32	4	16	4	32	4	32	4
E. cloacae	KPC-3, VIM-1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
E. coli 2666	KPC-2	>32	4	32	1	16	1	32	2	32	1	32	2	16	1	16	1
E. coli 4103	KPC-2, TEM-1, CMY-тип	>32	16	>32	4	>32	4	>32	8	>32	8	>32	8	>32	4	>32	4
K. pneumoniae 2689	KPC-2	>32	4	16	1	16	1	16	1	32	1	32	2	8	1	16	1
K. pneumoniae 2690	KPC-2	>32	4	32	1	8	1	16	2	32	1	32	2	8	,5	16	1
K. pneumoniae 2711	KPC-3, VIM-1	>32	2	4	0,25	4	0,5	8	1	4	0,5	4	0,5	2	0,25	4	0,5
K. pneumoniae 2712	KPC-3, VIM-1	>32	16	>32	4	>32	4	>32	4	>32	4	>32	4	>32	4	>32	4
K. pneumoniae 2713	KPC-3, VIM-1	>32	8	>32	1	>32	2	>32	2	>32	2	>32	2	32	2	>32	2
K. pneumoniae 4088	KPC-3	>32	8	>32	4	>32	2	>32	4	>32	4	>32	4	32	2	>32	2
K. pneumoniae 4104	KPC-3, TEM-1	>32	2	32	1	16	1	16	1	32	1	32	2	16	0,5	32	0,5
K. pneumoniae 4105	KPC-3, TEM-1, SHV-11	>32	4	32	2	32	2	>32	2	>32	2	>32	2	32	1	32	2
K. pneumoniae 4106	KPC-3, TEM-1, SHV-12, SHV-141	>32	8	32	2	32	2	32	4	>32	4	>32	4	32	2	32	2
K. pneumoniae 4107	KPC-2, TEM-1, SHV-11	>32	4	32	1	16	1	32	2	16	2	>32	2	16	1	16	1
K. pneumoniae 4108	KPC-3, TEM-166, SHV-12, SHV-141	>32	4	32	2	32	1	>32	2	>32	2	>32	2	32	1	32	1
P. aeruginosa 2686	KPC-2	>32	16	>32	8	32	32	32	8	>32	16	>32	16	32	8	32	8

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль

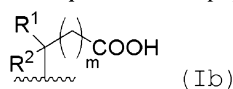


где А определен формулой (Ia)



где Х является N, C(H), C(F) или C(Cl);

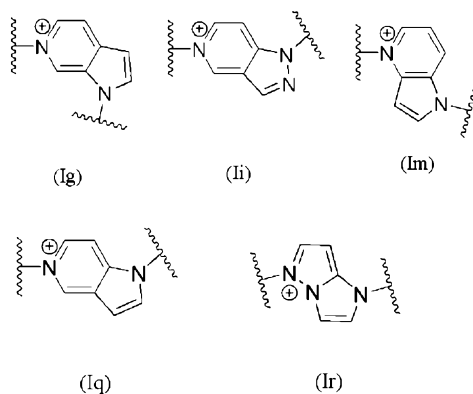
В определен как водород, метил, этил или представлен формулой (Ib)



где R¹ и R² независимо являются водородом или метилом, или

где R¹ и R² вместе могут образовывать 3-6-членную спиро кольцевую систему; и m равно 0 или 1;

С является кватернизированным бициклическим азотсодержащим ароматическим гетероциклическим кольцом, представленным формулами (Ig), (Ii), (Im), (Iq) и (Ir)



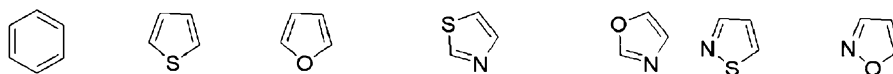
D представлен CH_2 , CH_2CH_2 или CH_2CO ;

E означает бензольное кольцо, которое является замещенным или незамещенным заместителем(ями), выбранным из хлора, фтора, или 5-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, являющееся незамещенным, выбранное из группы, включающей изоксазолил, оксазолил, изотиазолил, тиазолил, фурил или тиенил;

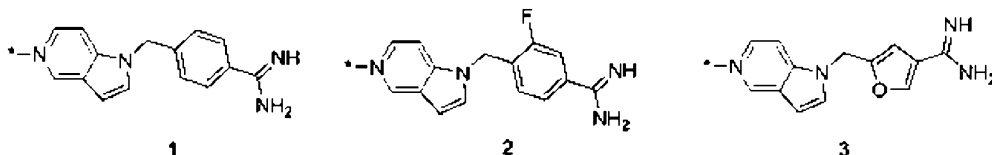
F является амидином, который является незамещенным или замещенным заместителем(ями), указанными для E, или гуанидином, который является незамещенным или замещенным указанным заместителем(ями); и

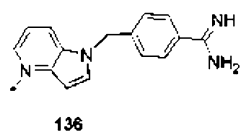
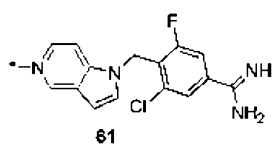
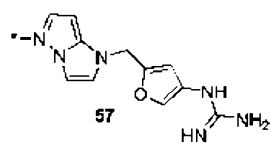
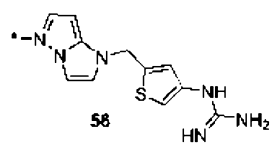
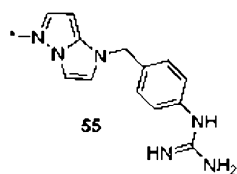
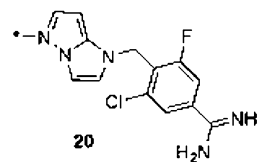
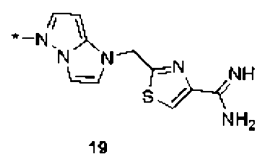
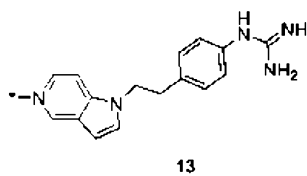
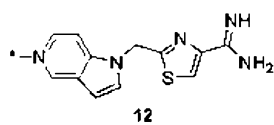
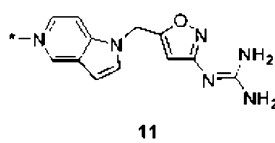
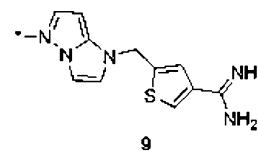
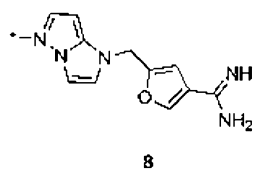
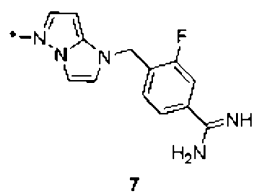
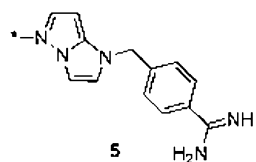
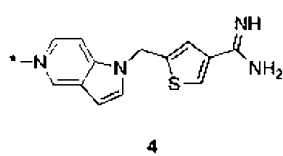
G является водородом, метилом, этилом, C_{3-6} алкилом, C_{3-6} циклоалкилом или 5- или 6-членным алифатическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным заместителем(ями), указанными для E, или 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным указанным заместителем(ями), где гетероциклическое кольцо замещено в положении α или β и содержит по крайней мере 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

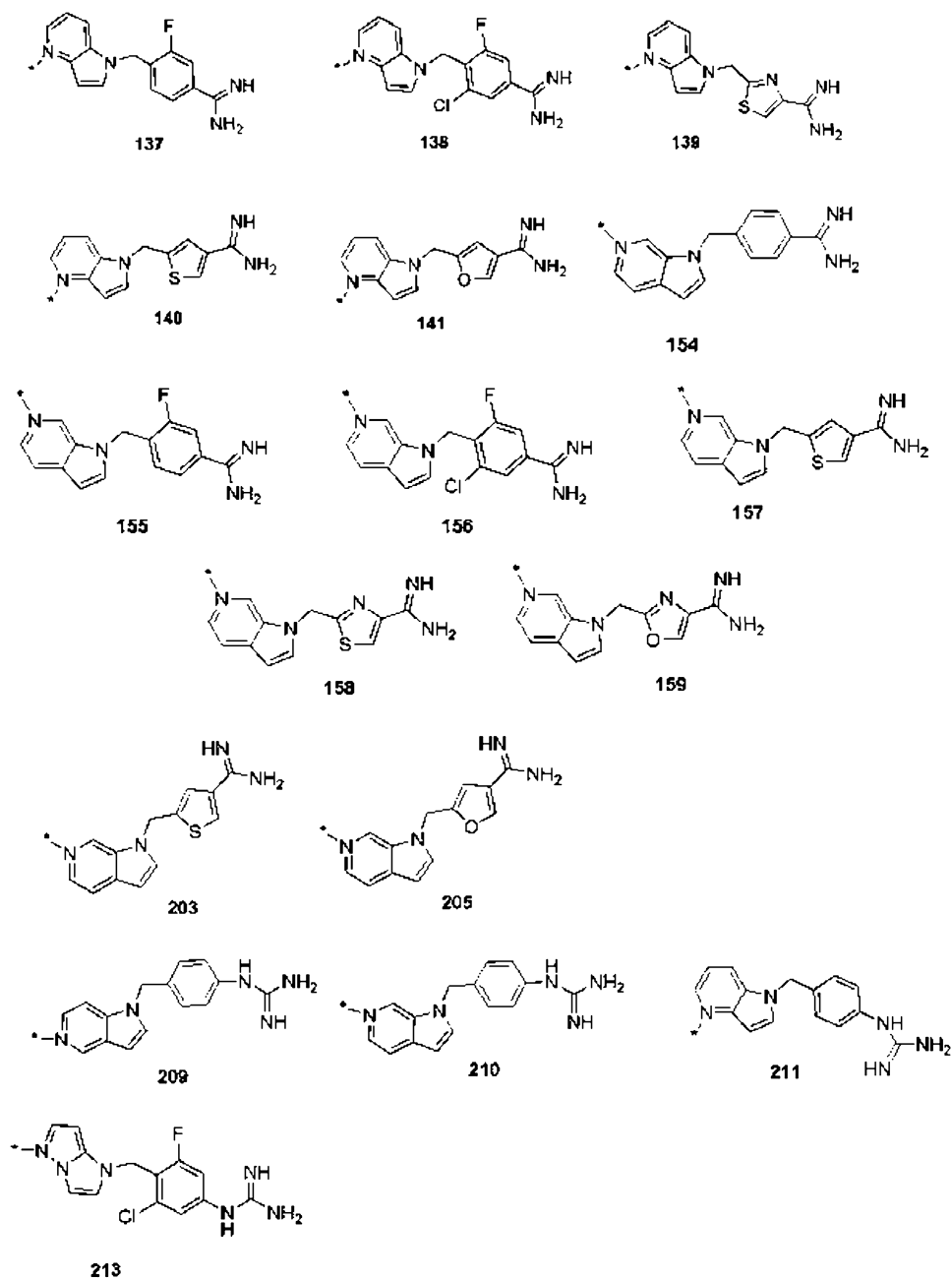
2. Соединение по п.1, где E выбирают из бензольного кольца, которое является незамещенным или замещенным заместителем(ями), указанным для E, или 5-членного ароматического гетероциклического кольца, которое является незамещенным, содержащего



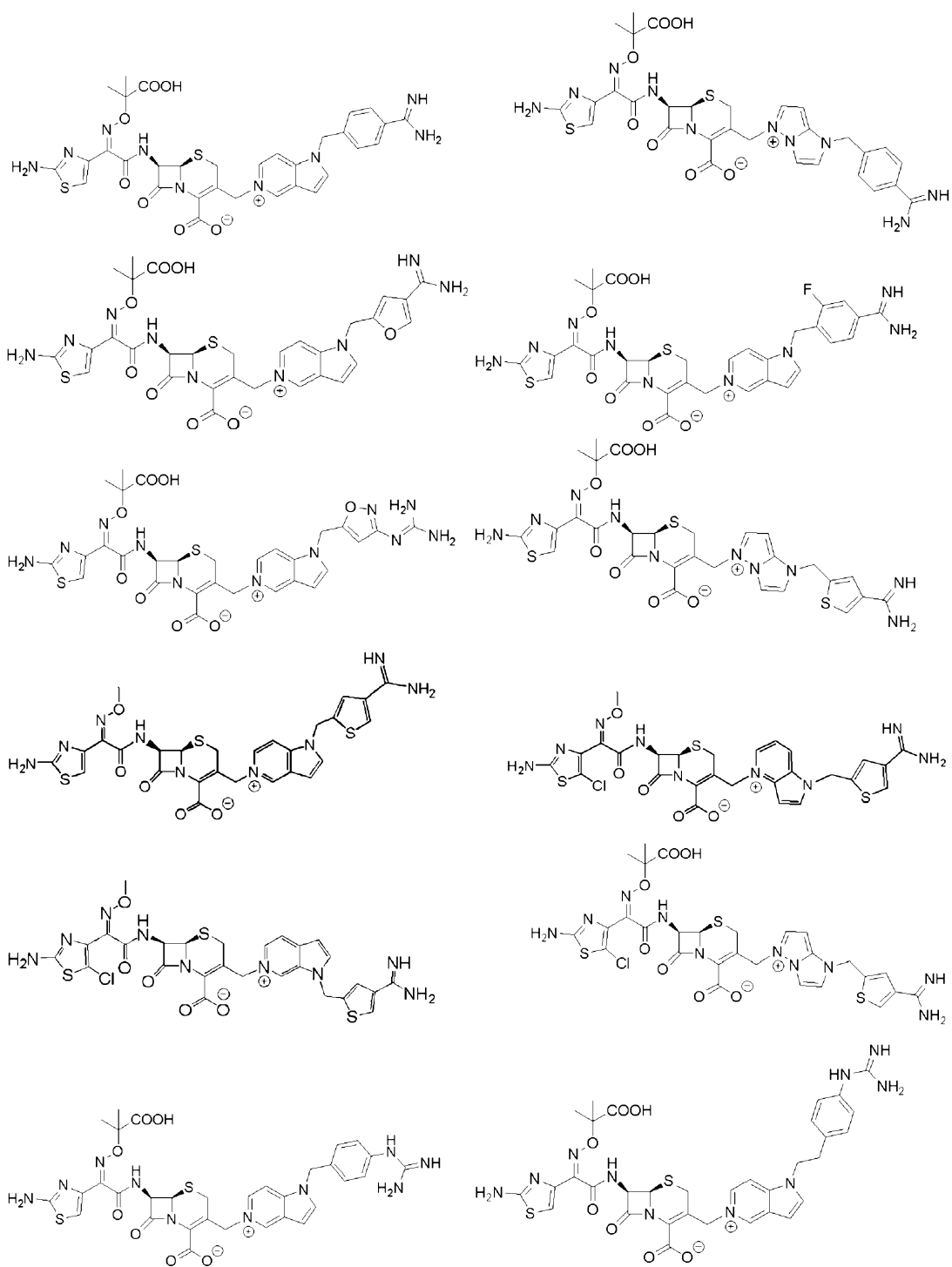
3. Соединение по п.1, где "-C-D-E-F" включает следующие органические остатки:

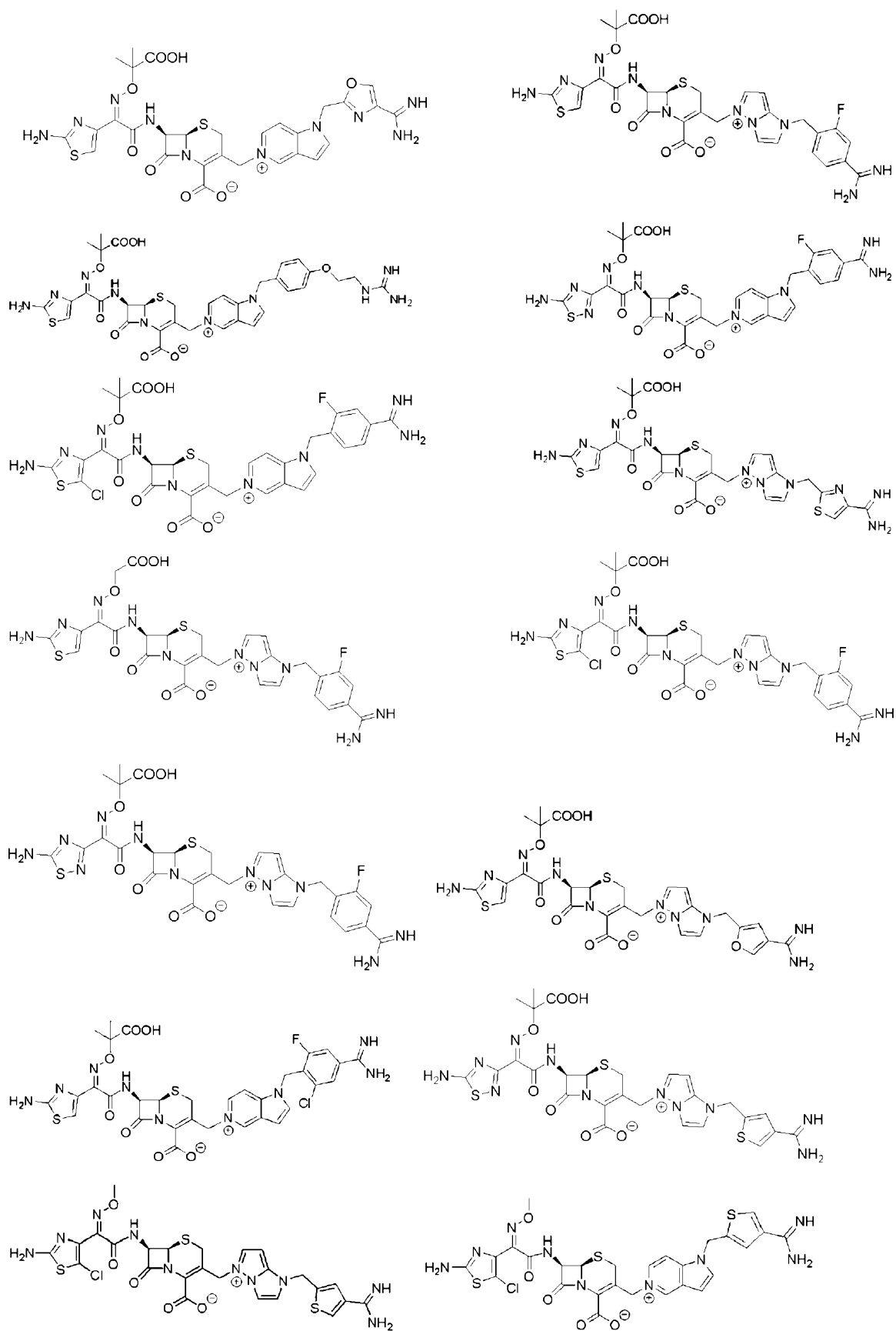


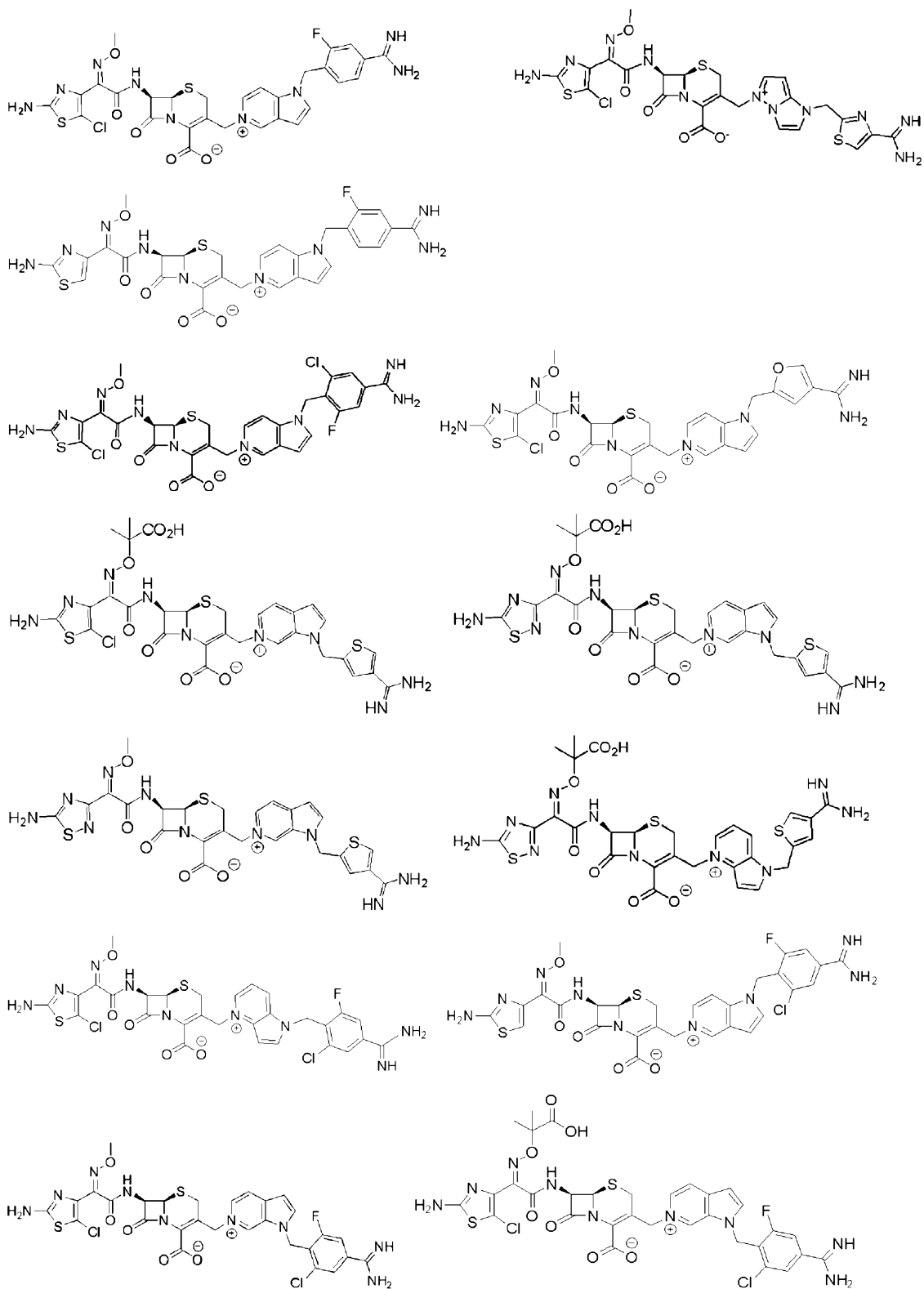


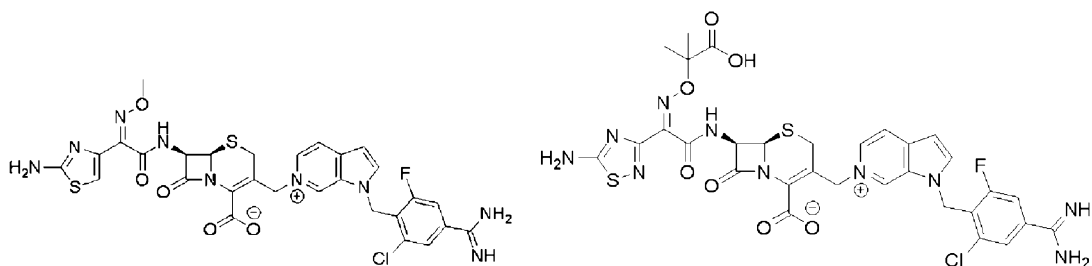


4. Соединение формулы (I) по п.1, выбранное из группы, состоящей из





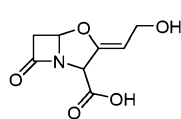




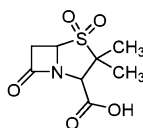
5. Способ лечения бактериальной инфекции, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таковом, антибактериально эффективного количества соединения по п.1.

6. Фармацевтическая композиция для лечения бактериальной инфекции, содержащая в качестве активного ингредиента по крайней мере одно соединение по п.1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

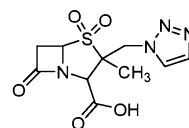
7. Способ лечения бактериальной инфекции, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таковом, сочетания (i) антибактериально эффективного количества соединения по п.1 и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора β -лактамазы, выбранного из группы, включающей



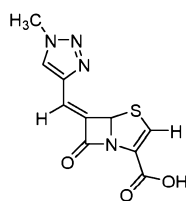
(IIa)



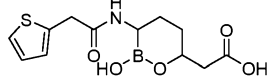
(IIIa)



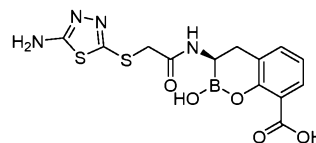
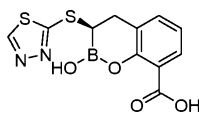
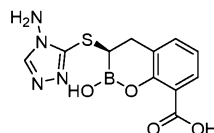
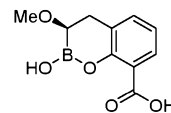
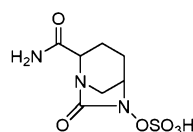
(IIIb)



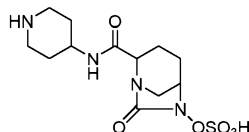
(IVa)



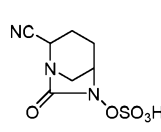
(Va)

RPX 7262
(VIa)RPX 7282
(VIb)RPX 7381
(VIc)RPX 7400
(VIc)

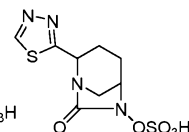
(VIIa, NXL-104)



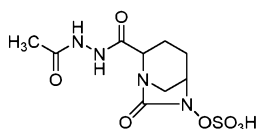
(VIIb, MK-7655)



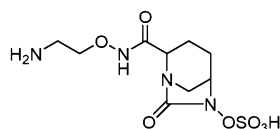
(VIIc)



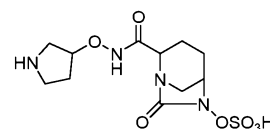
(VIIc)



(VIIe)



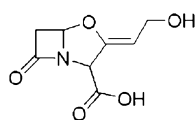
(VIIIf)



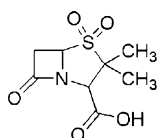
(VIIIf)

8. Способ по п.7, где (i) и (ii) вводят одновременно, последовательно или с разницей по времени.

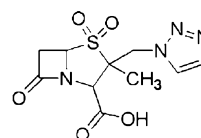
9. Фармацевтическая композиция для лечения бактериальной инфекции, содержащая в качестве активного ингредиента по крайней мере (i) одно соединение по п.1 в антибактериально эффективном количестве и (ii) терапевтически эффективное количество ингибитора β -лактамазы, выбранного из группы, включающей



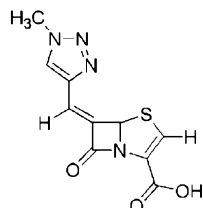
(IIa)



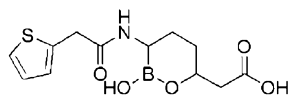
(IIIa)



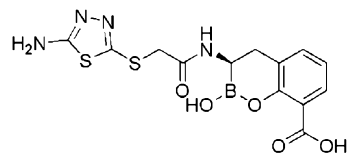
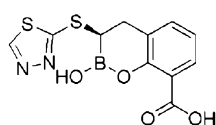
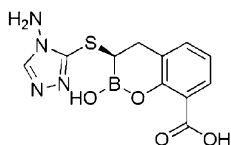
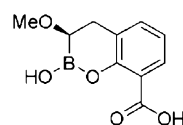
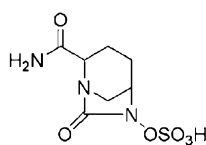
(IIIb)



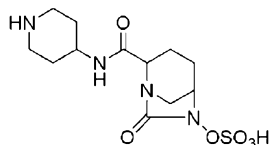
(IVa)



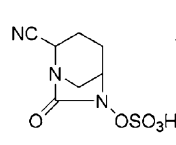
(Va)

RPX 7262
(VIa)RPX 7282
(VIb)RPX 7381
(VIc)RPX 7400
(VIc)

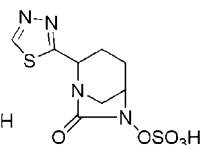
(VIIa, NXL-104)



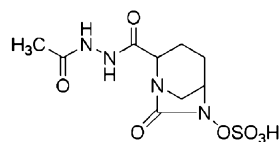
(VIIb, MK-7655)



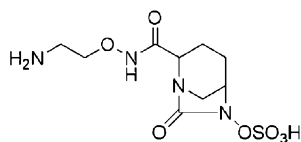
(VIIc)



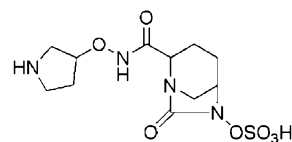
(VIIc)



(VIIe)



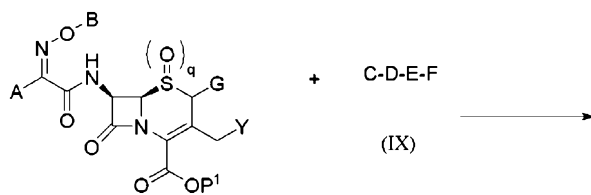
(VIIe)



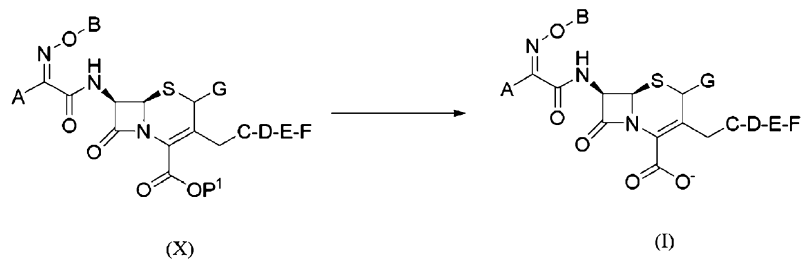
(VIIe)

10. Фармацевтическая композиция по п.9, где отношение массы (i) к массе (ii) составляет от 1:20 до 20:1.

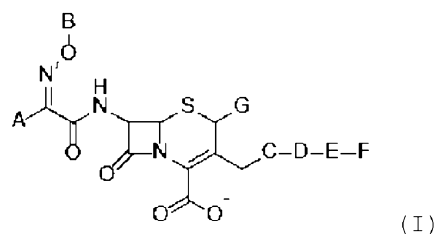
11. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, где A, B, C, D, E, F и G определены в п.1, в котором промежуточное соединение VIII ($q=0$, Y=хлор, P1=защитная группа карбокси) сочетают с промежуточным соединением (IX) с получением промежуточного соединения (X), затем удаляют защитную группу с соединения формулы (X) с получением соединения формулы (I)



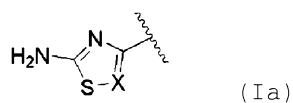
VIII



12. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



где (i) A определен формулой (Ia)



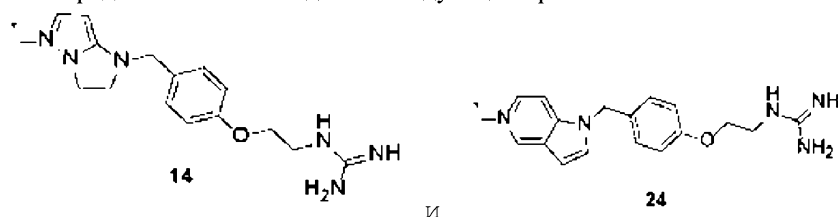
(ii) B определен как водород, метил, этил или представлен формулой (Ib)



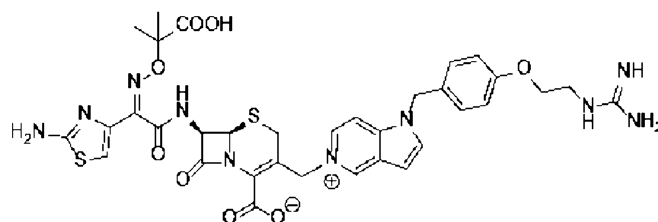
где R¹ и R² независимо является водородом или метилом, или R¹ и R² вместе могут образовывать 3-6-членную спиро-кольцевую систему; и

m равно 0 или 1; и

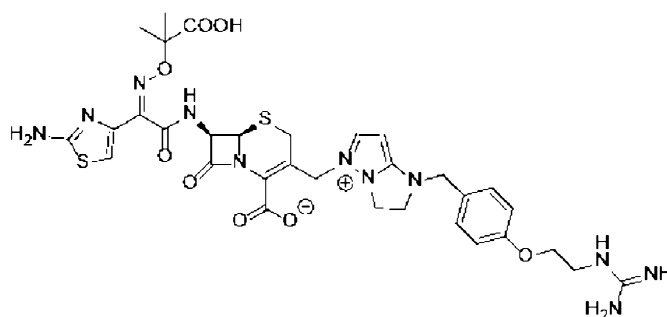
где "-C-D-E-F" представляет собой один из следующих органических остатков:



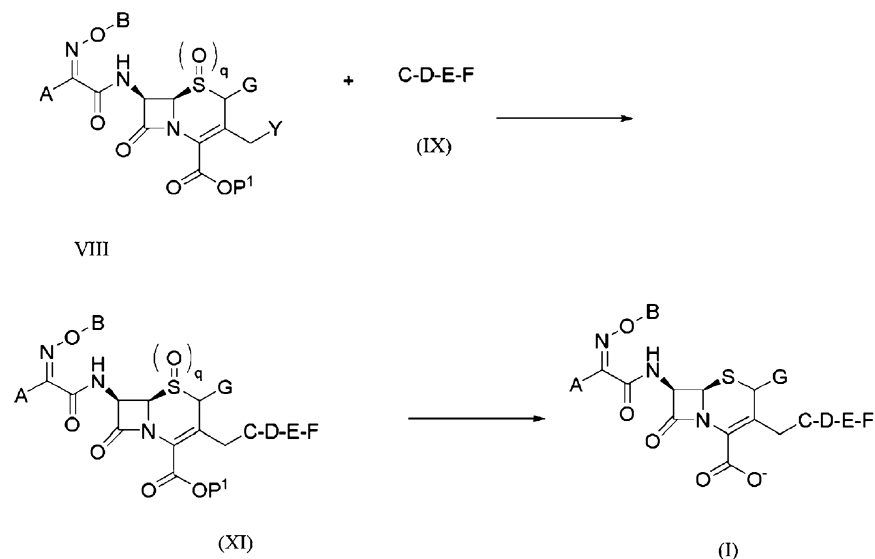
13. Соединение, представленное одной из следующих формул:



II



14. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, где A, B, C, D, E, F и G определены в п.1, в котором промежуточное соединение VIII ($q=1$, Y=йод, P1=защитная группа карбокси) сочетают с промежуточным соединением (IX), затем восстанавливают сульфоксид до сульфида ($q=0$) с получением промежуточного соединения (XI) и удаляют защитную группу у соединения формулы (XI) с получением соединения формулы (I)



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2