

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) 030850

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2018.10.31

(21) Номер заявки

201691766

(22) Дата подачи заявки

2015.03.23

(51) Int. Cl. C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

(54) ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ МОНОБАКТАМАМИ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(31) 61/969,735; 62/088,304

(56) EP-A2-0093376

(32) 2014.03.24; 2014.12.05

WO-A1-2012073138

(33) US

WO-A1-2013110643

(43) 2016.12.30

(86) PCT/US2015/022011

(87) WO 2015/148379 2015.10.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

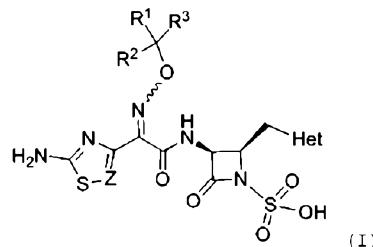
(72) Изобретатель:

Аулакх Вирендер Сингх (CA), Казаре
Энтони, Лин Сюодун, Линдвалль
Мика, Макинрой Глен, Моузер
Хейнц Эрист, Рек Фолькерт, Тжандра
Меилиана, Симмонс Роберт Лоузлл,
Йифру Аргахегн, Чжу Цинмин (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Это изобретение в целом относится к антибактериальным соединениям формулы (I)



дополнительно описанным в изобретении, и к их фармацевтически приемлемым солям и композициям. В конкретных аспектах изобретение относится к способам применения таких соединений для лечения инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями.

B1

030850

030850
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Это изобретение относится к новым β -лактамным соединениям и их получению и применению. В частности, изобретение относится к новым β -лактамным соединениям, в которых лактамовое кольцо является моноциклическим, и к их применению для лечения бактериальных инфекций, в особенности, инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями.

Уровень техники

В течение последних нескольких десятилетий возрастает с вызывающими тревогу темпами частота возникновения резистентности к противомикробным препаратам и ее взаимосвязь с серьезными инфекционными заболеваниями. Особенно настораживает увеличивающееся распространение резистентности среди нозокомиальных патогенов. Из более 2 млн нозокомиальных инфекций, возникающих каждый год в США, от 50 до 60% вызваны штаммами бактерий, обладающими резистентностью к противомикробным препаратам. Высокая степень резистентности к широко используемым антибактериальным средствам увеличивает частоту осложнений, смертность и затраты, связанные с нозокомиальными инфекциями. Считают, что в США нозокомиальные инфекции способствуют или вызывают более чем 77000 смертных случаев в год, и затраты на борьбу с ними составляют приблизительно от 5 до 10 млрд долларов ежегодно.

Важные причины резистентности к грамотрицательным бактериям включают β -лактамазы расширенного спектра (ESBLs), серинкарбапенемазы (KPCs) и металло- β -лактамазы (например, NDM-1) в Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli и Proteus mirabilis, высокий уровень резистентности β -лактамазы к третьему поколению цефалоспоринов (AmpC) среди Enterobacter species и Citrobacter freundii, и гены множественной лекарственной резистентности, обнаруживаемые в Pseudomonas, Acinetobacter и Stenotrophomonas. Проблема резистентности к противомикробным препаратам усугубляется существованием штаммов бактерий, резистентных к многим антибактериальным средствам. Например, Klebsiella pneumonia, содержащая ген металло- β -лактамазы NDM-1, несет часто дополнительные серин- β -лактамазы на той же самой плазмиде, которая несет NDM-1.

Таким образом, существует необходимость в новых антибактериальных средствах, в частности, антибактериальных соединениях, которые эффективны против существующих бактерий, резистентных к действию лекарственных средств, или менее восприимчивых к развитию новых форм бактериальной резистентности. Настоящее изобретение предлагает такие соединения.

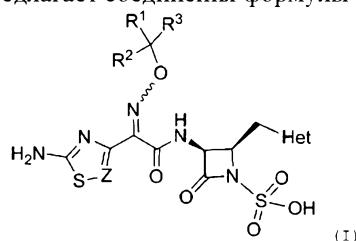
Сущность изобретения

Изобретение включает в себя новые соединения, фармацевтические композиции, включающие эти соединения, и способы применения таких соединений и композиций для лечения пациентов с бактериальными инфекциями. Соединения представляют собой монобактамы, которые включают моноциклическое бета-лактамное кольцо и которые обычно оказывают воздействие за счет ингибиции пенициллиневзаывающих белков (PBPs), которые принимают участие в биосинтезе пептидогликанов, необходимых для нормальных клеточных стенок бактерий. Некоторые известные представители этого класса включают азtreонам и карумонам. Другие монобактамные соединения раскрыты в патентных документах WO 2013/110643 и WO 2012/073138. Соединения в основном эффективны против грамотрицательных бактерий.

Соединения изобретения могут применяться для лечения инфекции, вызванной Enterobacteriaceae, в том числе Salmonella, E.coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus, Enterobacter, Serratia, и Citrobacter, включая патогены, такие как KPC продуцирующая Klebsiella pneumoniae, которая менее восприимчива к ранее применяемым монобактамам, таким как азtreонам, а также неферментирующими бактериями, включающими Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Burkholderia, Moraxella и Stenotrophomonas.

Соединения изобретения могут применяться в одиночку или в комбинации с другими антибиотиками, и могут применяться в комбинации с такими соединениями, как ингибиторы бета-лактамазы, которые усиливают активность соединений изобретения в отношении некоторых патогенов или уменьшают частоту или степень резистентности бактерий при воздействии соединений изобретения на некоторые патогены. Подходящие ингибиторы бета-лактамазы для применения в комбинации с соединениями изобретения включают авибактам, тазобактам, сульбактам и клавулановую кислоту.

В одном аспекте изобретение предлагает соединения формулы (I)



или их фармацевтически приемлемую соль,
где Z представляет собой CR⁴ или N;

R^1 представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

R^2 выбирают из группы, состоящей из H, C_{1-4} -алкила и COOH,

или R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из C_{3-6} циклоалкильного кольца и 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов;

R^3 выбирают из H, -COOH и $-L^1-(CH_2)_{0-2}-X-R^5$;

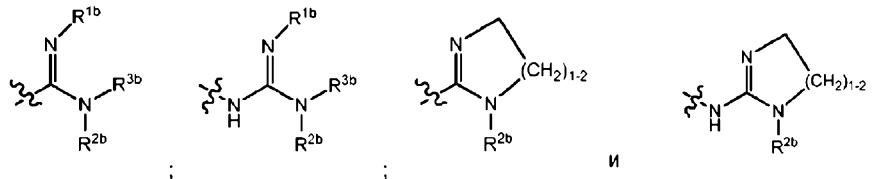
R^4 представляет собой H или галоген;

каждый L^1 представляет собой независимо линейный или разветвленный C_{1-4} -алкилен;

W представляет собой химическую связь, O, NH или S;

X представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов; где фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены с помощью одной или двух групп, выбранных из C_{1-4} -алкила, гидрокси, -CN, F, C_{1-4} -алкокси, -NH₂, -NH(C_{1-4} -алкил) и -N(C_{1-4} -алкил)₂;

R^5 выбирают из



; ; ; и ;

где R^{1b} , R^{2b} и R^{3b} представляют собой независимо водород, гидрокси, CN, (C_{1-4})алкил, (C_{1-4})алкокси, (C_{3-6})циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклик, содержащий N, O или S в качестве кольцевого атома, где каждый (C_{1-4})алкил, (C_{1-4})алкокси, (C_{3-6})циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклик, содержащий N, O или S в качестве кольцевого атома, может быть замещен с помощью одного, двух или трех заместителей, независимо выбранных из Y,

и где R^{2b} и R^{3b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут необязательно образовывать 5-7-членный гетероциклик, включающий 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, где указанный гетероциклик необязательно замещен с помощью Y;

Y выбирают из F, CN, -NH₂, Q, $-L^2-C(O)NR^{10}-L^2-Q$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-L^2-Q$, $-L^2-OR^{10}$, $-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-N^+(R^{11})_3$, $-L^2-NR^{10}-C(O)R^{10}$, $-L^2-NR^{10}-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-O-C(O)OR^{10}$, $-L^2-O-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-OR^{11}$, $-L^2-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-CON(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-R^{10}$, $-L^2-C(O)N(R^{10})_2$, $-L^2-O-SO_3R^{10}$,

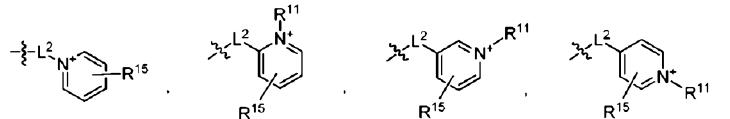
L^2 независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, химическую связь или линейный или разветвленный C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный с помощью NH₂, OH или F;

Hет представляет собой 4-6-членный гетероарил или гетероциклическое кольцо, где гетероарильное кольцо содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов, и необязательно замещено с помощью одной или двух групп, выбранных из Y, OH, NH₂, -C(O)NR¹⁰₂ и C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного с помощью одного или двух Y; и гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов, и необязательно замещено с помощью до трех групп, выбранных из галогена, Y, C_{1-4} -алкила, необязательно замещенный с помощью одной или двух групп, выбранных из Y, =NR¹⁰, =N-OR¹⁰, =N-CN и оксо; и

Нет является необязательно конденсированным с 5- или 6-членным гетероциклическим или гетероарильным кольцом, содержащим до двух гетероатомов, выбранных из N-R¹⁰, O и S, в качестве кольцевых атомов, и необязательно замещенным с помощью одного или двух R¹⁶;

R^{10} и R^{12} независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил, необязательно замещенный с помощью одной или двух групп, выбранных из OH, NH₂ или Q;

Q выбирают из $-L^2-N(R^{13})_2$, $-L^2-N^+(R^{14})_3$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-CR^{13}(=NR^{13})$, $-L^2-NR^{13}-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-NR^{13}-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-L^2-Cy$, $-L^2-Cy-L^2-R^{13}$, $-L^2-Cy-L^2-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-SO_2-N(R^{13})_2$, $-L^2-SO_2-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-SO_2-R^{13}$, $-L^2-NR^{13}-L^2-Ar$, $-L^2-S-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-(C=O)-O-R^{13}$,



каждый Cy независимо представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклик, содержащий один или два гетероатома, выбранных из N, O и S в качестве кольцевого атома, и необязательно является конденсированным с 5-6-членным арилом или гетероарильным кольцом, где каждый Cy необязательно замещен с помощью одной или двух групп, выбранных из галогена, C_{1-3} -галогеналкила, R¹⁴, гидрокси, C_{1-4} -алкокси, -NH₂, -NH(C_{1-4} -алкил) или -N(C_{1-4} -алкил)₂;

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью одной или двух групп, выбранных из галогена, C_{1-3} -галогеналкила, R¹⁴, гидрокси, C_{1-4} -алкокси, -NH₂, -NH(C_{1-4} -алкил) или

-N(C₁₋₄алкил)₂;

R¹¹ независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, C₁₋₄алкил; и два R¹⁰, или два R¹¹, или два R¹² на одном и том же N могут циклизоваться с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, необязательно замещенного с помощью C₁₋₄алкила, C₁₋₄алокси, гидрокси или оксо;

R¹³ независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, H или C₁₋₄алкил, необязательно замещенный с помощью гидрокси, C₁₋₄алокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂;

R¹⁴ независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, C₁₋₄алкил, необязательно замещенный с помощью гидрокси, C₁₋₄алокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂;

где два R¹³ или два R¹⁴ на одном и том же N могут циклизоваться с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, необязательно замещенного с помощью C₁₋₄алкила, C₁₋₄алокси, гидрокси, амино или оксо;

R¹⁵ представляет собой H, галоген, C₁₋₄алкил, CN или -O(C₁₋₄алкил);

каждый R¹⁶ независимо представляет собой галоген, C₁₋₄алкил, -NH₂, CN или -O(C₁₋₄алкил);

включая варианты таких соединений, раскрытых в изобретении.

В другом аспекте изобретение предлагает способ ингибирования роста бактерий или модулирования вирулентности бактериальной инфекции, где способ включает введение пациенту, если для него необходимо такое ингибирование, соединения формулы (I).

В другом аспекте изобретение предлагает способ лечения субъекта, имеющего инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями, который включает введение субъекту, если для него это необходимо, антибактериально эффективное количество соединения формулы (I), необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. В конкретных вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, и, в некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

Грамотрицательные бактерии могут принадлежать к роду, выбранному из Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella, Proteus, Salmonella, Serratia, Pseudomonas, Acinetobacter, Bacteroides, Burkholderia, Campylobacter, Neisseria, и Stenotrophomonas. В частности, может быть подвергнута лечению бактериальная инфекция, вызванная бактериями вида Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella, Proteus, Salmonella, Serratia, Pseudomonas или Acinetobacter. Конкретные виды бактерий для такого лечения включают Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter cloacae, Enterobacter faecalis, Enterobacter faecium, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Salmonella species, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, и Acinetobacter baumanii, а также Bacteroides bivius, Bacteroides fragilis, Burkholderia cepacia, Campylobacter jejuni, Neisseria gonorrhoeae и Stenotrophomonas maltophilia.

В другом аспекте изобретение предлагает способ введения ингибирующего количества соединения формулы (I) в ферментирующие или неферментирующие грамотрицательные бактерии. В конкретном варианте осуществления способа введения ингибирующего количества соединения формулы (I) в ферментирующие или неферментирующие грамотрицательные бактерии, грамотрицательные бактерии представляют собой вид Burkholderia, Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella, Neisseria, Proteus, Salmonella, Serratia, Pseudomonas и Acinetobacter. Конкретные виды бактерий для таких способов включают Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter cloacae, Enterobacter faecalis, Enterobacter faecium, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Klebsiella oxytoca, Neisseria meningitidis и Burkholderia cepacia, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Salmonella species, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa и Acinetobacter baumanii, а также Bacteroides bivius, Bacteroides fragilis, Burkholderia cepacia, Campylobacter jejuni, Neisseria gonorrhoeae и Stenotrophomonas maltophilia.

В другом варианте осуществления изобретение предлагает способ введения ингибирующего количества соединения формулы (I) в грамотрицательные бактерии, такие как Enterobacteriaceae; в некоторых вариантах осуществления грамотрицательные бактерии выбирают из группы, состоящей из видов Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella, Proteus, Salmonella, Serratia, Pseudomonas и Acinetobacter.

Другой вариант осуществления изобретения предлагает фармацевтическую композицию, включающую эффективное количество соединения формулы (I), объединенное с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом. Используемый в изобретении термин "эффективное количество" обозначает количество, достаточное для облегчения тяжести или симптомов инфекции, или количество, эффективное для снижения бактериальной нагрузки у пациента.

Изобретение предлагает фармацевтические композиции, которые включают любое из соединений, описанных в изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления композиция включает дополнительное терапевтическое средство или ингибитор бета-лактамазы.

В другом аспекте изобретение предлагает фармацевтическую комбинацию, включающую соединение изобретения и дополнительное терапевтическое средство или ингибитор бета-лактамазы или, необязательно, и то и другое.

Настоящее изобретение предлагает новые соединения, способы ингибирования выживаемости и

прироста популяции грамотрицательных бактерий, и новые способы и композиции для лечения бактериальных инфекций у млекопитающих, в частности, у людей. Из предлагаемых в изобретении соединений могут быть приготовлены фармацевтические композиции и лекарственные средства, которые применяют в способах ингибирования роста бактерий или облегчения тяжести или уменьшения продолжительности бактериальной инфекции, или для лечения субъекта, имеющего бактериальную инфекцию, которая восприимчива к ингибированию с помощью соединений формулы (I). Изобретение также предлагает применение соединений для приготовления лекарственных средств и фармацевтических композиций, применение соединений для ингибирования роста бактерий, и применение соединений для лечения бактериальных инфекций у субъекта, если для него необходимо такое лечение, например, у субъекта, инфицированного грамотрицательными бактериями, или, в частности, у субъекта с высоким риском возникновения такой инфекции.

В настоящем изобретении обсуждаются и другие аспекты изобретения.

Подробное описание изобретения

С целью толкования этого изобретения применяются приведенные далее определения, если не указано иначе, или они однозначно не противоречат контексту. Когда это возможно, термины, используемые в форме единственного числа, могут также включать форму множественного числа и наоборот.

Определения.

Используемые в изобретении термины имеют приведенные далее значения.

Используемый в изобретении термин "субъект" относится к животному. В конкретных аспектах животное представляет собой млекопитающее. "Субъект" также относится, например, к приматам (например, людям), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и другим подобным животным. В конкретных вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

Используемый в изобретении термин "ингибирование" относится к облегчению или подавлению данного состояния, симптома или нарушения или заболевания, или к значительному уменьшению исходной активности биологического воздействия или процесса, или к снижению жизнеспособности, числа или темпов прироста бактериальной популяции.

Используемый в изобретении термин "лечение" любого заболевания или нарушения относится, в одном варианте осуществления к облегчению заболевания или нарушения (т.е. замедлению или подавлению или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечение" относится к облегчению или улучшению по меньшей мере одного физического параметра, в том числе параметра, который пациент может не ощущать. В еще одном варианте осуществления "лечение" относится к модулированию заболевания или нарушения, либо физически, (например, стабилизацией ощущаемого симптома), физиологически (например, стабилизацией физического параметра), либо и тем и другим способом. В еще одном варианте осуществления "лечение" относится к предотвращению или отсрочке возникновения или развития или прогрессирования заболевания или нарушения.

Подразумевается, что используемые в контексте настоящего изобретении (в частности, в контексте пунктов формулы изобретения) формы единственного числа охватывают как форму единственного числа, так и форму множественного числа, если в изобретении не указано иначе или это однозначно не противоречит контексту.

Все описанные в изобретении методы могут быть осуществлены в любом подходящем порядке, если в изобретении не указано иначе, или же это однозначно не противоречит контексту. Использование в изобретении любых примеров или иллюстративных выражений (например "такой как") имеет своей целью только более подробное объяснение изобретения и не накладывает на объем изобретения или же пункты формулы изобретения никаких ограничений.

Термин "антибактериальное средство" относится к средствам, синтезированным или модифицированным в лаборатории, которые обладают или бактерицидной, или бактериостатической активностью. В этом контексте "активное" средство будет ингибировать рост *P. aeruginosa* и/или других грамотрицательных бактерий. Термин "ингибирование роста" указывает на уменьшение темпов роста числа популяции конкретной бактерии. Таким образом, термин включает ситуации, когда популяция бактерий растет, но с меньшей скоростью, а также ситуации, когда рост популяции приостанавливается, так же как и ситуации, когда число бактерий в популяции снижается или даже популяция уничтожается.

"Необходимо замещенная" относится к группе, которая может быть замещена в одном или более положениях с помощью любого одного или любой комбинации радикалов, перечисленных далее. Такое замещение включает замену атома водорода незамещенной группы на другой фрагмент; поэтому, число заместителей, которые могут быть введены в любую незамещенную группу, равно числу атомов водорода в незамещенной группе. Если не указано иначе, то "необходимо замещенная" означает, что могут быть добавлены до трех неводородных замещающих групп.

Используемый в изобретении "галоген" может представлять собой фтор, хлор, бром или йод.

Используемый в изобретении " C_1-C_6 -алкил" или " C_{1-6} алкил" обозначает линейный или разветвленный алкил, имеющий 1-6 углеродных атомов. Если указано разное число углеродных атомов, например,

C_8 или C_3 , то тогда определение должно быть интерпретировано соответствующим образом, например, " C_1 - C_4 -алкил" будет включать метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Используемый в изобретении " C_1 - C_6 -алкокси" или " C_{1-6} алкокси" обозначает линейный или разветвленный алкокси, имеющий 1-6 углеродных атомов. Если указано разное число углеродных атомов, например, C_8 или C_3 , то тогда определение должно быть интерпретировано соответствующим образом, например, " C_1 - C_4 -алкокси" будет представлять метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

Используемый в изобретении " C_1 - C_4 -галогеналкил" или " C_{1-4} галогеналкил" обозначает линейный или разветвленный алкил, имеющий 1-4 углеродных атомов, в котором по меньшей мере один водород заменен на галоген. Если указано разное число углеродных атомов, например, C_6 или C_3 , то тогда определение должно быть интерпретировано соответствующим образом, например " C_1 - C_4 -галогеналкил" будет представлять метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, которые имеют по меньшей мере один водород, замещенный с помощью галогена, например, где галоген представляет собой фтор: $CF_3CF_2^-$, $(CF_3)_2CH^-$, $CH_3-CF_2^-$, $CF_3CF_2^-$, CF_3 , CF_2H^- , $CF_3CF_2CHCF_3$ или $CF_3CF_2CF_2CF_2^-$.

Используемый в изобретении " C_3 - C_8 -циклоалкил" или " C_{3-8} циклоалкил" относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от 3 до 8 углеродных атомов. Примеры таких групп включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил. Если указано разное число углеродных атомов, например, C_3 - C_6 , то тогда определение должно быть интерпретировано соответствующим образом.

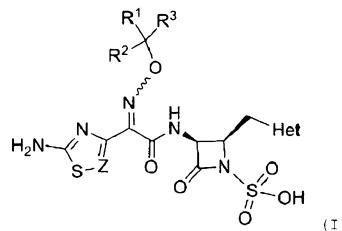
"4-8-членный гетероциклик", "5-6-членный гетероциклик", "3-10-членный гетероциклик", "3-14-членный гетероциклик", "4-14-членный гетероциклик" и "5-14-членный гетероциклик", относятся соответственно к 4-8-членным, 5-6-членным, 3-10-членным, 3-14-членным, 4-14-членным и 5-14-членным гетероциклическим кольцам, содержащим от 1 до 7, от 1 до 5 или от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, которые могут быть насыщенными или частично насыщенными. "Гетероциклический" может быть использован взаимозаменямо с "гетероциклический". Гетероциклическая группа может быть присоединена через гетероатом или углеродный атом. Термин "гетероциклик" включает кольцевые группы с одним кольцом, конденсированные кольцевые группы и мостиковые группы. Примеры таких гетероциклических групп включают, но этим не ограничивая, пирролидин, пиперидин, пиперазин, оксазолидин, пирролидинон, морфолин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, тетрагидротиопиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,4-оксатиан, 8-азабицикло[3.2.1]октан, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан, азетидин, этилендиоксо, окстан и тиазолидин. Предпочтительно, чтобы гетероциклическая или гетероциклическая группа представляла собой насыщенную или частично насыщенную моноциклическую группу, если не указано иначе, и содержала 5-7 кольцевых атомов с числом до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа дополнительно включает бициклические кольцевые системы, содержащие 1 или 2 гетероатома, такие как N, O или S, в качестве кольцевых атомов, и включающие два конденсированных 3-, 4-, 5- или 6-членных кольца, таких как 3-азабицикло[3.1.0]гексан, 8-азабицикло[3.2.1]октан, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан.

"Гетероарил" представляет собой полностью ненасыщенное (ароматическое) кольцо. Термин "гетероарил" относится к 5-14-членной моноциклической или бициклической или трициклической ароматической кольцевой системе, имеющей от 1 до 8 гетероатомов, выбранных из N, O и S. Обычно, гетероарил представляет собой 5-10-членную кольцевую систему (например, 5-6-членный моноцикл или 8-10-членный бицикл) или 5-6-членную кольцевую систему. Если не указано иначе, то, предпочтительно, чтобы гетероарил представлял собой изолированное 5-6-членное кольцо, содержащее до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов. Типичные гетероарильные группы включают фуран, изотиазол, тиадиазол, оксадиазол, индазол, индол, хинолин, 2-или 3-тиенил, 2- или 3-фурил, 2- или 3-пирролил; 1-, 2-, 4- или 5-имидаэзолил; 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил; 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 3- или 5-(1,2,4-триазолил), 4- или 5-(1,2,3-триазолил), тетразолил, триазин, пиримидин, 2-, 3- или 4-пиридил, 3- или 4-пиридазинил, 3-, 4- или 5-пиразинил, 2-пиразинил и 2-, 4- или 5-пиридинил.

Термин "гидрокси" или "гидроксил" относится к группе -OH, или при использовании в качестве части названия группы, такой как гидроксиалкил, он относится к названной группе, замещенной с помощью -OH.

В изобретении описаны различные варианты осуществления изобретения. Следует иметь в виду, что характерные черты, указанные в каждом варианте осуществления могут быть объединены с другими указанными характерными чертами с получением дополнительных вариантов осуществления. Приведенные далее пронумерованные варианты осуществления представляют некоторые аспекты изобретения.

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где Z представляет собой CR⁴ или N;

R¹ представляет собой H или C₁-C₄-алкил;

R² выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₄-алкила и -COOH, или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из C₃-C₆-циклоалкильного кольца и 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов;

R³ выбирают из H, -COOH и -L¹-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵;

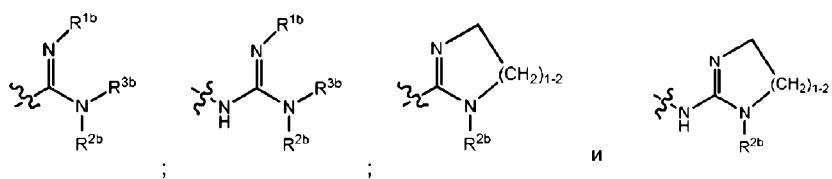
R⁴ представляет собой H или галоген;

каждый L¹ представляет собой независимо линейный или разветвленный C₁₋₄алкилен;

W представляет собой химическую связь, O, NH или S;

X представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов; где фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены с помощью одной или двух групп, выбранных из C₁-алкила, гидрокси, -CN, F, C₁₋₄алокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) и -N(C₁₋₄алкил)₂;

R⁵ выбирают из



где R^{1b}, R^{2b} и R^{3b} представляют собой независимо водород, гидрокси, CN, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алокси, (C₃-C₆)циклоалкил, или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклик, содержащий N, O или S в качестве кольцевого атома, где каждый (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алокси, (C₃-C₆)циклоалкил, или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклик, содержащий N, O или S в качестве кольцевого атома, может быть замещен с помощью одного, двух или трех заместителей, независимо выбранных из Y,

и где R^{2b} и R^{3b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут необязательно образовывать 5-7-членный гетероциклик, включающий 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, где указанный гетероциклик необязательно замещен с помощью Y,

Y выбирают из F, CN, -NH₂, Q, -L²-C(O)NR¹⁰-L²-Q, -L²-NR¹⁰-C(O)-L²-Q, -L²-OR¹⁰, -L²-N(R¹⁰)₂, -L²-N^{+(R¹¹)₃, -L²-NR¹⁰-C(O)R¹⁰, -L²-NR¹⁰-L²-N(R¹⁰)₂, -L²-O-C(O)OR¹⁰, -L²-O-C(O)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(O)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(O)-OR¹¹, -L²-C(=NR¹⁰)-N(R¹⁰)₂, -CON(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(=NR¹⁰)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(=NR¹⁰)-R¹⁰, -L²-C(O)N(R¹⁰)₂, -L²-O-SO₃R¹⁰,}

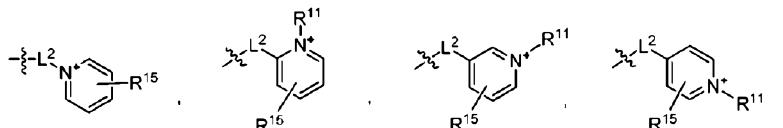
L² независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, химическую связь или линейный или разветвленный C₁₋₄алкилен, необязательно замещенный с помощью NH₂, OH или F;

Нет представляет собой 4-6-членный гетероарил или гетероциклическое кольцо, где гетероарильное кольцо содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов и необязательно замещено с помощью одной или двух групп, выбранных из Y, OH, NH₂, -C(O)NR¹⁰₂ и C₁₋₄алкил необязательно замещен с помощью одного или двух Y; и гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов и необязательно замещено с помощью до трех групп, выбранных из галогена, Y, C₁₋₄алкила, необязательно замещенного с помощью одной или двух групп, выбранных из Y, =NR¹⁰, =N-OR¹⁰, =N-CN и оксо;

и Нет является необязательно конденсированным с 5- или 6-членным гетероциклическим или гетероарильным кольцом, содержащим до двух гетероатомов, выбранных из N-R¹⁰, O и S, в качестве кольцевых атомов, и необязательно замещенным с помощью одного или двух R¹⁶;

R¹⁰ и R¹² независимо представляют собой H или C₁₋₄алкил, необязательно замещенный с помощью одной или двух групп, выбранных из OH, NH₂ или Q;

Q выбирают из -L²-N(R¹³)₂, -L²-N-(R¹⁴)₃, -L²-NR¹³-C(=NR¹³)-N(R¹³)₂, -L²-NR¹³-CR¹³(=NR¹³), -L²-NR¹³-L²-Cy, -L²-NR¹³-C(=NR¹³)-NR¹³-L²-Cy, -L²-NR¹³-C(=NR¹³)-L²-Cy, -L²-Cy-L²-R¹³, -L²-Cy-L²-N(R¹³)₂, -L²-NR¹³-SO₂-N(R¹³)₂, -L²-SO₂-N(R¹³)₂, -L²-NR¹³-SO₂-R¹³, -L²-NR¹³-L²-Ar, -L²-S-L²-Cy, -L²-NR¹³-(C=O)-O-R¹³,



каждый Су независимо представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклик, содержащий один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевого атома и необязательно является конденсированным с 5-6-членным арилом или гетероарильным кольцом, где каждый Су необязательно замещен с помощью одной или двух групп, выбранных из галогена, C₁₋₃галогеналкила, R¹⁴, гидрокси, C₁₋₄аллокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂;

Аг представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью одной или двух групп, выбранных из галогена, C₁₋₃галогеналкила, R¹⁴, гидрокси, C₁₋₄аллокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂;

R¹¹ независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, C₁₋₄алкил;

и два R¹⁰, или два R¹¹, или два R¹² на одном и том же N могут циклизоваться с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, необязательно замещенного с помощью C₁₋₄алкила, C₁₋₄аллокси, гидрокси или оксо;

R¹³ независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, H или C₁₋₄алкил, необязательно замещенный с помощью гидрокси, C₁₋₄аллокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂; необязательно, когда R¹³ представляет собой C₁₋₄алкил, он может быть замещен с помощью -OR¹⁴, -NHR¹⁴, гидрокси, C₁₋₄аллокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂;

R¹⁴ независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, C₁₋₄алкил, необязательно замещенный с помощью гидрокси, C₁₋₄аллокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂;

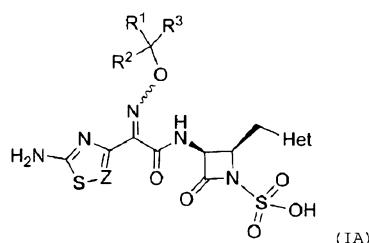
где два R¹³ или два R¹⁴ на одном и том же N могут циклизоваться с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, необязательно замещенного с помощью C₁₋₄алкила, C₁₋₄аллокси, гидрокси, амино или оксо;

R¹⁵ представляет собой H, галоген, C₁₋₄алкил, CN или -O(C₁₋₄алкил);

каждый R¹⁶ независимо представляет собой галоген, C₁₋₄алкил, -NH₂, CN или -O(C₁₋₄алкил);

Следует иметь в виду, что каждое из соединений в табл. В, включающей соединения примеров 1-156, представляет собой вариант осуществления изобретения и предполагается, что оно входит в объем варианта осуществления 1.

2. Соединение формулы (IA)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где Z представляет собой CR⁴ или N;

R¹ представляет собой H или C_{1-C₄}алкил;

R² выбирают из группы, состоящей из H, C_{1-C₄}алкила и -COOH,

или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из C_{3-C₆}циклоалкильного кольца и 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов;

R³ выбирают из H, -COOH и -L¹-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵;

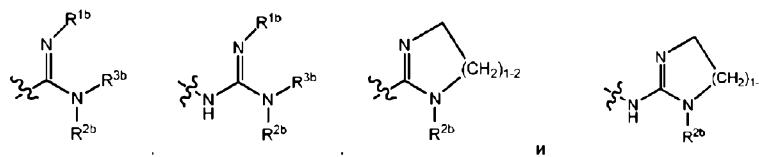
R⁴ представляет собой H или галоген;

каждый L¹ представляет собой независимо линейный или разветвленный C₁₋₄алкилен;

W представляет собой химическую связь, O, NH или S;

X представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов; где фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены с помощью одной или двух групп, выбранных из C₁₋₄алкила, гидрокси, -CN, F, C₁₋₄аллокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) и -N(C₁₋₄алкил)₂;

R⁵ выбирают из



где R^{1b} , R^{2b} и R^{3b} представляют собой независимо водород, гидрокси, CN, (C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкокси, (C_3 - C_6)циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклик, где каждый (C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкокси, (C_3 - C_6)циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклик может быть замещен с помощью одного, двух или трех заместителей, независимо выбранных из Y,

и где R^{2b} и R^{3b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут необязательно образовывать 5-7-членный гетероциклик, включающий 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, где указанный гетероциклик необязательно замещен с помощью Y;

Y выбирают из F, CN, -NH₂, Q, -L²-C(O)NR¹⁰-L²-Q, -L²-NR¹⁰-C(O)-L²-Q, -L²-OR¹⁰, -L²-N(R¹⁰)₂, -L²-N^{+(R¹¹)₃, -L²-NR¹⁰-C(O)R¹⁰, -L²-NR¹⁰-L²-N(R¹⁰)₂, -L²-O-C(O)OR¹⁰, -L²-O-C(O)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(O)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(O)-OR¹¹, -L²-C(=NR¹⁰)-N(R¹⁰)₂, -CON(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(=NR¹⁰)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(=NR¹⁰)-R¹⁰, -L²-C(O)N(R¹⁰)₂, -L²-O-SO₃R¹⁰,}

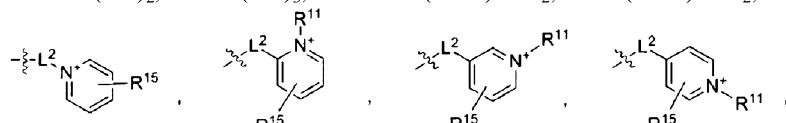
L^2 независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, химическую связь или линейный или разветвленный C_{1-4} алкилен;

Нет представляет собой 5-6-членный гетероарил или гетероциклическое кольцо, где гетероарильное кольцо содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов и необязательно замещено с помощью одной или двух групп, выбранных из Y, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или двух Y, NH₂ и -C(O)NR¹⁰₂, и гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов и необязательно замещено с помощью до трех групп, выбранных из галогена, Y, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного с помощью одной или двух групп, выбранных из Y, =NR¹⁰, =N-OR¹⁰, =N-CN и оксо;

и Нет является необязательно конденсированным с 5- или 6-членным гетероциклическим или гетероарильным кольцом, содержащим до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов, и необязательно замещенным с помощью одного или двух R^{16} ;

R^{10} и R^{12} независимо представляют собой H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью Q;

Q выбирают из -L²-N(R¹³)₂, -L²-N^{+(R¹⁴)₃, -L²-NH-C(=NH)-NH₂, -L²-C(=NH)-NH₂,}



R^{11} независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, C_{1-4} алкил;

и два R^{10} , или два R^{11} , или два R^{12} на одном и том же N могут циклизоваться с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, необязательно замещенного с помощью C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси или оксо;

R^{13} независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью гидрокси, C_{1-4} алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂;

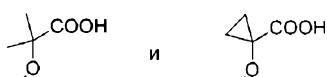
R^{14} независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью гидрокси, C_{1-4} алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂;

где два R^{13} или два R^{14} на одном и том же N могут циклизоваться с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, необязательно замещенного с помощью C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, амино или оксо;

R^{15} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, CN, или -O(C_{1-4} алкил);

каждый R^{16} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, -NH₂, CN, или -O(C_{1-4} алкил);

В конкретных вариантах осуществления соединений формулы (I) или (IA), группу, представленную -O-CR¹R²R³, выбирают из



3. Соединение по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где R^1 и R^2 каждый представляет собой метил и R^3 представляет собой -COOH.

4. Соединение по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где R^1 и R^2 вместе с углеродом, к которому они оба присоединены, образуют циклопропановое кольцо и R^3 представляет собой -COOH.

5. Соединение по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где R^1 и R^2 оба представляют собой H и R^3 представляет собой -COOH.

6. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления, где Z представляет собой CH.

7. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-6, где Z представляет собой N.

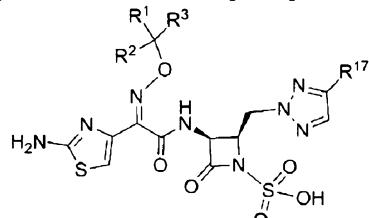
8. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления, где Нет представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 атомов азота в качестве кольцевых атомов, и необязательно замещенное с помощью Y. В некоторых таких вариантах осуществления Нет представляет

себой триазол, необязательно замещенный с помощью Y.

9. Соединение по варианту осуществления 8, где Het выбирают из пиррола, пиразола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, 1,3,4-триазола и 1,2,3,4-тетразола и он необязательно замещен, как указано в варианте осуществления 8.

10. Соединение по варианту осуществления 8, где Het представляет собой 1,2,3-триазол-2-ильную группу, которая необязательно замещена с помощью $-L^2-N(R^{10})_2$ или $L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$.

11. Соединение по варианту осуществления 8, которое представлено формулой



где R^{17} выбирают из $-CH_2-G^1-(CH_2)_{1-4}G^2$ и $-CH_2-G^1-R^x-(CH_2)_{0-2}G^2$,

G^1 выбирают из $-NH-$, $-NMe-$, $-NH-C(=NH)-$ и $-NH-C(=NH)-NH-$,

G^2 выбирают из $-NH_2$, $-NHMe$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, азетидина и пирролидина;

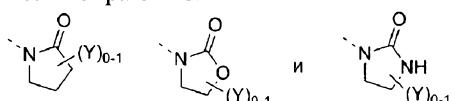
и R^x представляет собой кольцо, выбранное из циклобутила, азетидина и пирролидина.

12. Соединение по варианту осуществления 8, где Het представляет собой 1,2,3-триазол-1-ильную группу, которая необязательно замещена с помощью $-L^2-N(R^{10})_2$ или $L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$.

13. Соединение по варианту осуществления 8, где Het представляет собой 1,2,4-триазол-1-ильную группу, которая необязательно замещена с помощью $-L^2-N(R^{10})_2$ или $L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$.

14. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7, где Het представляет собой насыщенное кольцо, замещенное с помощью оксо, и необязательно дополнительно замещен с помощью Y.

15. Соединение по варианту осуществления 14, где Het выбирают из пирролидин-2-она, оксазолидин-2-она и имидазолидин-2-она, и он необязательно замещен с помощью Y. В конкретных вариантах осуществления этих соединений Het выбирают из:

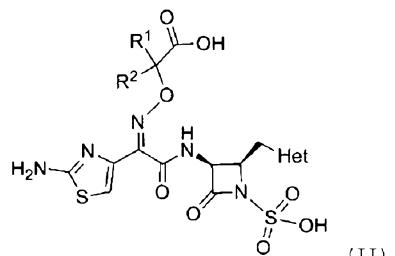


где пунктирное изображение связи указывает место присоединения Het к остальной части соединения формулы (I) или (IA), и $(Y)_{0-1}$ представляет необязательный заместитель Y, который может быть присоединен в любом доступном положении на кольце.

16. Соединение по варианту осуществления 14, где Het представляет собой оксазолидин-2-он и необязательно замещен с помощью $-L^2-N(R^{10})_2$ или $L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$.

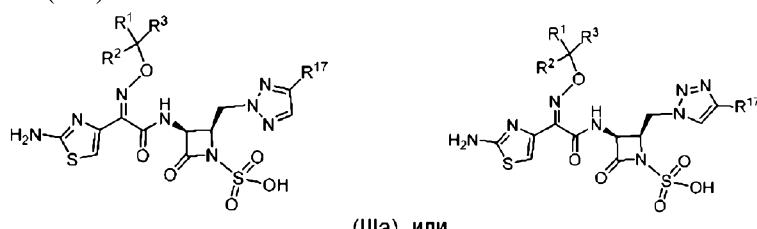
17. Соединение по варианту осуществления 14, где Het представляет собой оксазолидин-2-он, который замещен в 5-положении с помощью $-L^2-N(R^{10})_2$ или $L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$ в R-конфигурации.

18. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления, имеющее структуру формулы (II)



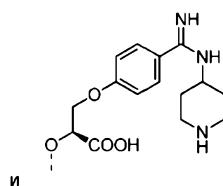
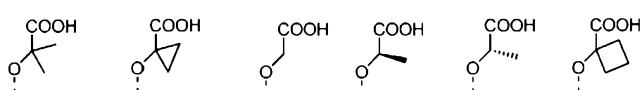
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которое представлено формулой (IIIa) или (IIIb)



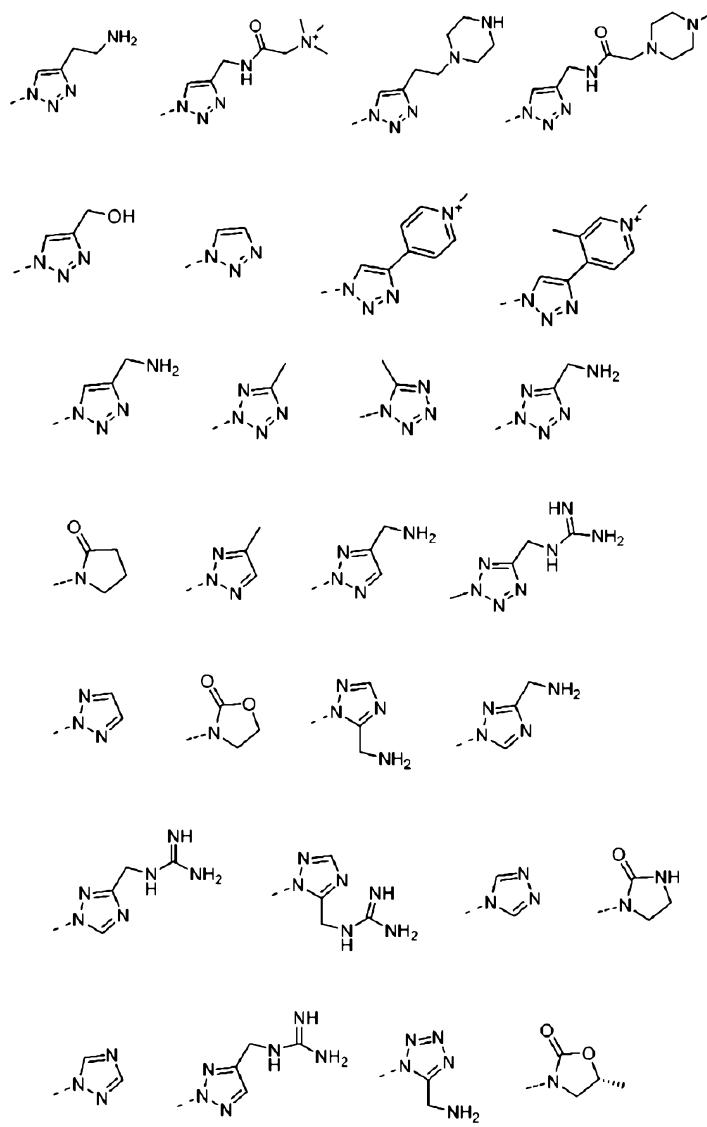
где R^{17} представляет собой Y или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или двух Y.

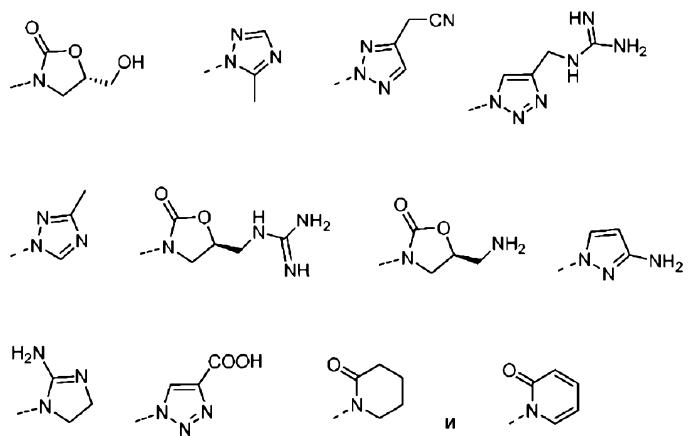
20. Соединение по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где $-O-CR^1R^2R^3$ выбирают из:



и

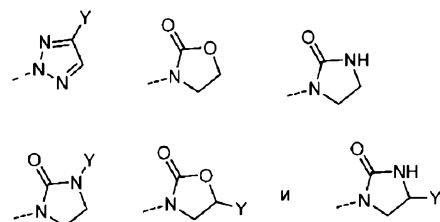
21. Соединение по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 20, где Het выбирают из:



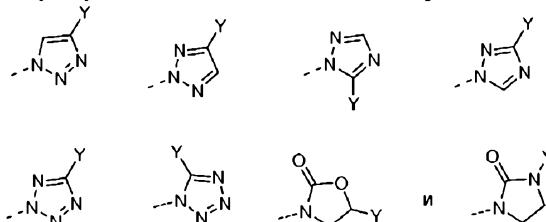


22. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, где L^2 представляет собой $-(CH_2)_{1-3}-$.

23. Соединение по варианту осуществления 18, где Нет выбирают из:



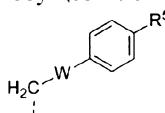
24. Соединение по варианту осуществления 18, где Нет выбирают из:



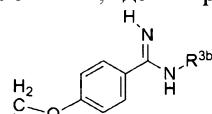
25. Соединение по варианту осуществления 19, 23 или 25, где Y выбирают из Q, $-L^2-OR^{10}$, $-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-N^+(R^{11})_3$, $-L^2-NR^{10}-C(O)R^{10}$, $-L^2-O-C(O)OR^{10}$, $-L^2-O-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-CON(R^{10})_2$, $-L^2-NR_{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$ и $-L^2-NR_{10}-C(=NR^{10})-R^{10}$.

В качестве варианта соединение по варианту осуществления 19, 23 или 24, где Y представлен формулой $-L^2-NR^{10}-L^2-N(R^{10})_2$, например, Y может представлять собой группу, такую как $-CH_2-NR^{10}-(CH_2)_{2-3}-N(R^{10})_2$; в конкретных вариантах осуществления этих соединений R^{10} представляет собой H.

26. Соединение по любому из вариантов осуществления 6-25, где R^3 представлен формулой



27. Соединение по варианту осуществления 26, где R^3 представляет собой



где R^{3b} выбирают из H, азетидина, пирролидина и пиперидина.

28. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления, которое представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

30. Способ лечения инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по любому из вариантов осуществления 1-27, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 29.

31. Способ по варианту осуществления 30, где бактериальная инфекция вызвана бактериями вида Burkholderia, Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Meningitidis, Morganella, Pseudomonas, Proteus, Salmonella, Serratia, Acinetobacter, Bacteroides, Campylobacter, Neisseria или Stenotrophomonas.

32. Способ по варианту осуществления 30, где бактериальная инфекция представляет собой нозо-

комиальную пневмонию, инфекцию брюшной полости или инфекцию мочевыводящих путей, вызванные бактериями вида Enterobacteriaceae.

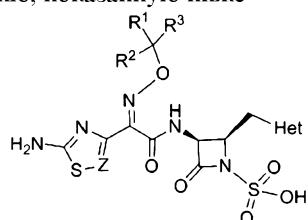
33. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-27 для применения в качестве лекарственного средства.

34. Соединение по варианту осуществления 33, где лекарственное средство представляет собой антибактериальный агент.

35. Соединение по варианту осуществления 33, где антибактериальный агент предназначен для лечения бактериальной инфекции, вызванной гамотрицательными бактериями вида Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella, Pseudomonas, Proteus, Salmonella, Serratia, Acinetobacter, Bacteroides, Burkholderia, Campylobacter, Neisseria или Stenotrophomonas.

36. Фармацевтическая комбинация, включающая соединение по любому из вариантов осуществления 1-27 и второе терапевтическое средство.

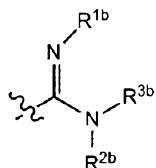
В соединениях формулы (I) и различных вариантах осуществления, описанных выше, предпочтительно, чтобы оксим имел конфигурацию, показанную ниже



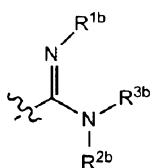
В некоторых случаях любого из вариантов осуществления, описанных выше, если не указано иначе, то один, а не оба из R² и R³ представляет -COOH.

В многих вариантах осуществления соединений, описанных выше, Het не является пиридином. В предпочтительных вариантах осуществления Het представляет собой 5-членный гетероарил или гетероциклическое кольцо.

Когда R³ в любом из приведенных выше вариантах осуществления представлен формулой -L¹-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵, X может представлять собой фенил. В некоторых из этих вариантах осуществления L¹ представляет собой CH₂. В некоторых таких вариантах осуществления W представляет собой O. В некоторых из этих вариантов осуществления R⁵ представляет собой группу формулы



где R^{1b}, R^{2b} и R^{3b} описаны для варианта осуществления 1 выше. В некоторых из этих вариантов осуществления R⁵ представлен формулой



где R^{1b} и R^{2b} каждый представляет H и R^{3b} может представлять собой H или гетероциклическую группу, такую как 4-пиперидинил. Предпочтительно, чтобы в этих вариантах осуществления R¹ представлял собой H и R² представлял собой H или COOH.

В дополнительном аспекте изобретение предлагает фармацевтическую комбинацию, включающую (a) описанное в изобретении первое терапевтическое средство, которое представляет собой соединение изобретения, например, соединение формулы (I) или любой ее субформулы, и (b) описанное выше второе терапевтическое средство, описанный выше способ, включающий совместное введение, например, одновременно или последовательно, терапевтически эффективного количества соединения изобретения, например, соединения формулы (I) или любой ее субформулы, которое описано в изобретении, и описанного выше второго терапевтического средства.

Подразумевается, что термины "совместное введение" или "объединенное введение" или другие подобные термины, применяемые в изобретении, охватывают введение выбранных терапевтических средств одному пациенту, и предполагается, что они включают схемы лечения, в которых терапевтические средства необязательно вводят одним и тем же способом введения или в один и тот же момент времени. Комбинированные препараты также входят в объем настоящего изобретения. Введение фармацевтической комбинации изобретения дает в результате положительный эффект, например синергетический терапевтический эффект по сравнению с монотерапией, при которой используют только один из ее фармацевтически активных ингредиентов.

Каждый компонент комбинации согласно этому изобретению может быть введен раздельно, вместе или в любой их комбинации.

Из соединения изобретения и любого дополнительного средства могут быть приготовлены раздельные лекарственные формы. В качестве варианта для уменьшения числа лекарственных форм, вводимых пациенту, из соединения изобретения и любого дополнительного средства может быть приготовлена одна совместная лекарственная форма в любой комбинации. Например, из соединения изобретения может быть приготовлена одна лекарственная форма, а из дополнительного средства может быть приготовлена другая лекарственная форма. Любые раздельные лекарственные формы могут быть введены в один и тот же момент времени или в различные моменты времени.

В качестве варианта композиция этого изобретения включает описанное в изобретении дополнительное средство. Каждый компонент может присутствовать в индивидуальных композициях, комбинации композиций или в одной единственной композиции.

Соединения изобретения могут быть получены с помощью приведенных ниже общих методов синтеза, конкретные примеры которых описаны более подробно в разделе примеров.

Соединения настоящего изобретения и промежуточные соединения могут быть также превращены друг в друга с помощью методов, хорошо известных специалистам в этой области.

В рамках этого описания, "защитной группой" называют только легко удаляемую группу, которая не входит в структуру конкретно заданного конечного продукта соединений настоящего изобретения, если из контекста не следует иное. Защита функциональных групп с помощью таких защитных групп, защитные группы сами по себе и реакции их разрушения описаны, например, в стандартных справочных изданиях, таких как J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Особенностью защитных групп является то, что они могут быть легко удалены (т.е. без протекания нежелательных вторичных реакций), например, путем сольволиза, восстановления, фотолиза или, в качестве варианта, при физиологических условиях (например, в результате ферментативного расщепления).

Соли соединений настоящего изобретения, имеющих по меньшей мере одну солеобразующую группу, могут быть получены известными для специалистов в этой области методами. Например, соли соединений настоящего изобретения, имеющих кислотные группы, могут быть образованы, например, путем обработки соединений с помощью соединений металлов, таких как соли щелочных металлов с соответствующими органическими карбоновыми кислотами, например, натриевой соли 2-этилгексановой кислоты, с помощью соединений щелочных и щелочноземельных металлов, таких как соответствующие гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты, такие как гидроксид, карбонат или гидрокарбонат натрия или калия, с помощью соответствующих соединений кальция или с помощью аммиака или подходящего органического амина, при этом предпочтительно использовать стехиометрические количества или только небольшой избыток солеобразующего реагента. Соли присоединения кислоты соединений настоящего изобретения получают общепринятыми методами, например, путем обработки соединений с помощью кислоты или подходящего анионита. Внутренние соли соединений настоящего изобретения, содержащих солеобразующие группы с кислотными и щелочными свойствами, например, свободную карбоксильную группу и свободную аминогруппу, могут быть получены, например, путем нейтрализации солей, таких как соли присоединения кислоты, до изоэлектрической точки, например, с помощью слабых оснований, или путем обработки с помощью ионообменников.

Соли могут быть превращены в свободные формы соединений методами, хорошо известными специалистам в этой области. Соли металлов и аммония могут быть превращены, например, путем обработки с помощью соответствующих кислот, а соли присоединения кислоты, например, путем обработки с помощью подходящего реагента с щелочными свойствами.

Смеси изомеров, получаемые согласно изобретению, могут быть обычно разделены на индивидуальные изомеры методами, хорошо известными специалистам в этой области; диастереоизомеры могут быть разделены, например, путем распределения между полифазными смесями растворителей, путем перекристаллизации и/или хроматографического разделения, например, на силикагеле, или, например, путем жидкостной хроматографии среднего давления в колонке с обращенной фазой, и рацематы могут быть разделены, например, путем образования солей с оптически чистыми солеобразующими реагентами и разделения полученной таким образом смеси диастереоизомеров, например, методами дробной кристаллизации или хроматографии в колонках с оптически активными материалами.

Промежуточные соединения и конечные продукты могут быть подвергнуты дополнительной обработке и/или очищены стандартными методами, например, с использованием хроматографических методов, методов распределения, кристаллизации (перекристаллизации) и других подобных методов.

Следующее применимо в целом ко всем процессам синтеза, упомянутым в изобретении.

Все стадии процесса получения соединений изобретения могут быть проведены при реакционных условиях, которые известны специалистам в этой области, в том числе при конкретно указанных условиях, в отсутствии или, обычно, в присутствии растворителей или разбавителей, включающих, например, растворители или разбавители, которые являются инертными в отношении используемых реагентов и которые растворяют их, в отсутствии или присутствии катализаторов, конденсирующих реагентов или нейтрализующих реагентов, например, ионообменников, таких как катионообменники, например, в H^+ форме, в зависимости от природы реакции и/или реагентов, при пониженной, нормальной или повышенной температуре, например, в диапазоне температур от приблизительно -100 до приблизительно 190°C, в том числе, например, от приблизительно -80 до приблизительно 150°C, например при температуре от -80 до -60°C, при комнатной температуре, при температуре от -20 до 40°C или при температуре кипения растворителя с использованием обратного холодильника, при атмосферном давлении или в закрытом сосуде, в соответствующих случаях, при повышенном давлении, и/или в инертной атмосфере, например, в атмосфере аргона или в атмосфере азота.

На всех стадиях реакций, образующиеся смеси изомеров могут быть разделены на индивидуальные изомеры, например, диастереоизомеры или энантиомеры, или на любые требуемые смеси изомеров, например, рацематы или смеси диастереоизомеров.

Растворители, которые подходят для проведения любой конкретной реакции, могут включать растворители, которые указаны конкретно, или, например, воду, сложные эфиры, такие как низший алкил-низшие алканоаты, например, этилацетат, простые эфиры, такие как алифатические простые эфиры, например, диэтиловый эфир, или циклические простые эфиры, например, тетрагидрофуран или диоксан, жидкые ароматические углеводороды, такие как бензол или толуол, спирты, такие как метанол, этанол или 1- или 2-пропанол, нитрилы, такие как ацетонитрил, галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид или хлороформ, амиды кислот, такие как диметилформамид или диметилацетамид, основания, такие как гетероциклические азотистые основания, например, пиридин или N-метилпиридилин-2-он, ангидриды карбоновых кислот, такие как ангидриды низших алкановых кислот, например, уксусный ангидрид, циклические, линейные или разветвленные углеводороды, такие как циклогексан, гексан или изопентан, метилциклогексан, или смеси этих растворителей, например, водные растворы, если при описании процессов не указано иное. Такие смеси растворителей могут быть также использованы при последующей обработке реакционной смеси, например, методом хроматографии или распределения.

Соединения настоящего изобретения, в том числе их соли, могут быть получены в форме гидратов, или, например, их кристаллы могут включать растворитель, используемый для кристаллизации. Могут присутствовать различные кристаллические формы.

Все исходные материалы, компоненты структуры, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений настоящего изобретения, или производятся промышленностью, или могут быть получены методами органического синтеза, известными любому специалисту в этой области.

Термин "оптический изомер" или "стереоизомер" относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения настоящего изобретения, и он включает геометрические изомеры. Следует иметь в виду, что заместитель может быть присоединен к углеродному атому с хиральным центром. Термин "хиральный" относится к молекулам, которые не обладают свойством совместимости с их зеркальным изображением, тогда как термин "ахиральный" относится к молекулам, которые совместимы с их зеркальным изображением. Поэтому, изобретение включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения. "Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые не совместимы с зеркальным изображением друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой "рацемическую" смесь. Этот термин используют в соответствующих случаях для обозначения рацемической смеси. "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными изображениями друг друга. Абсолютную стереохимию указывают в соответствии с R-S системой Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия для каждого хирального углерода может быть указана как или R, или S. Разделенные соединения, для которых абсолютная конфигурация неизвестна, могут быть обозначены как (+) или (-), в зависимости от направления (правостороннего или левостороннего), в котором они врашают плоскополяризованный свет при длине волны D линии натрия. Некоторые соединения, описанные в изобретении, содержат один или более центров или осей асимметрии и, в силу этого, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии как (R)-или (S)-.

В зависимости от выбора исходных материалов и методик, соединения могут присутствовать в форме одного из возможных изомеров или их смесей, например, в форме чистых оптических изомеров или в форме смесей изомеров, таких как рацематы и диастереоизомерные смеси, в зависимости от числа асимметрических углеродных атомов. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие

возможные стереоизомеры, в том числе рацемические смеси, диастереомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены путем использования хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены традиционными методами. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в Е или Z конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или трансконфигурацию. Предполагается, что все таутомерные формы также входят в объем изобретения.

Любые полученные смеси изомеров могут быть разделены в силу физико-химических различий составляющих компонентов на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, хроматографией и/или дробной кристаллизацией.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы известными методами, например, разделением их диастереомерных солей, полученных с оптически активной кислотой или основанием, и выделением оптически активной кислотной или основной формы соединения. В частности, таким образом может быть использован фрагмент со щелочными свойствами для разделения соединений настоящего изобретения на их оптические антиподы, например, дробной кристаллизацией соли, образованной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дibenзоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О,О'-птолуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические продукты могут быть также разделены хиральной хроматографией, например, высокоеффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) с использованием хирального адсорбента.

Более того, соединения настоящего изобретения, в том числе их соли, могут быть также получены в форме их гидратов или включать другие растворители, используемые для их кристаллизации. Соединения настоящего изобретения, по своей природе или по замыслу, могут образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (в том числе с водой); поэтому, предполагается, что изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединений настоящего изобретения (в том числе их фармацевтически приемлемых солей) с одной или более молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой те молекулы растворителя, которые обычно используют в фармацевтике и по поводу которых известно, что они являются безопасными для рецепента, например, вода, этанол и другие подобные растворители. Термин "гидрат" относится к комплексу, в котором молекулой растворителя является вода.

Соединения настоящего изобретения, в том числе их соли, гидраты и сольваты, по своей природе или по замыслу, могут образовывать полиморфы.

Используемые в изобретении термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или соли присоединения основания соединения настоящего изобретения. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений этого изобретения и которые, как правило, не являются нежелательными с биологической или любой другой точки зрения. Во многих случаях, соединения настоящего изобретения способны образовывать соли с кислотами и/или основаниями благодаря присутствию аминогрупп и/или карбоксильных групп или аналогичных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами, например, ацетатные, аспартатные, бензоатные, бензилатные, бромидные/гидробромидные, бикарбонатные/карбонатные, бисульфатные/сульфатные, камфорсульфонатные, хлоридные/гидрохлоридные, хлортрофиллонатные, цитратные, этандисульфонатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глюкуронатные, гиппуратные, гидройодидные/йодидные, изетионатные, лактатные, лактобионатные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, манделатные, мезилатные, метилсульфатные, нафтоатные, напсалатные, никотинатные, нитратные, октадеканоатные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, фосфатные/гидрофосфатные/дигидрофосфатные, полигалактуронатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфосалицилатные, тартратные, тозилатные и трифторацетатные соли.

Неорганические кислоты, из которых могут быть образованы соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и другие подобные неорганические кислоты.

Органические кислоты, из которых могут быть образованы соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малононную кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и другие подобные органические кислоты. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых могут быть образованы соли, включают, например, соли аммония и металлов из I-XII групп Периодической таблицы. В конкретных вариантах осуществления соли образуют с натрием, калием, аммонием, кальцием, магнием, железом, серебром, цинком и медью;

особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых могут быть образованы соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе природные замещенные амины, циклические амины, ионообменные смолы основной природы и другие подобные органические основания. Конкретные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтаноламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из фрагмента со щелочными или кислотными свойствами традиционными химическими методами. Обычно, такие соли могут быть получены реакцией этих соединений в форме свободной кислоты со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg или K или другие подобные основания), или реакцией этих соединений в форме свободного основания со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде или в органическом растворителе, или в смеси воды и органического растворителя. Обычно, по возможности, используют неводную среду, такую как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Дополнительные примеры подходящих солей можно найти, например, в руководствах "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985) и "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Кроме того, предполагается, что любая приведенная в изобретении формула представляет как немеченные формы, так и изотопно меченные формы соединений настоящего изобретения. Изотопно меченные соединения имеют структуры, изображаемые в изобретении формулами, за исключением того, что один или более атомов заменен атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I соответственно. Изобретение включает в себя различные изотопно меченные соединения настоящего изобретения, например соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно меченные соединения применяют при исследовании метаболизма (с помощью ^{14}C), при исследовании кинетики реакций (с помощью, например, ^2H или ^3H), в методах детектирования или визуализации, таких как позитрон-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в исследованиях распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиоактивной терапии. В частности, ^{18}F меченое соединение настоящего изобретения может быть особенно востребовано при исследованиях методами PET или SPECT. Изотопно меченные соединения настоящего изобретения, как правило, могут быть получены традиционными методами, известными специалистам в этой области, или методами, аналогичными тем, которые описаны в приводимых в изобретении примерах и синтезах, используя соответствующий изотопно меченный реагент вместо ранее используемого немеченого реагента.

Кроме того, замещение с помощью более тяжелых изотопов, в частности, с помощью дейтерия (т.е. ^2H или D), может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличением *in vivo* периода полувыведения или уменьшением требуемой дозы или улучшением терапевтического индекса. Следует иметь в виду, что дейтерий в этом контексте рассматривается в качестве заместителя для соединения настоящего изобретения. Концентрацию такого более тяжелого изотопа, в частности, дейтерия, можно охарактеризовать с помощью фактора изотопного обогащения. Используемый в изобретении термин "фактор изотопного обогащения" обозначает отношение содержания изотопа в соединении к распространенности указанного изотопа в природе. Если заместитель в соединении этого изобретения обозначен дейтерием, то такое соединение имеет фактор изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия по меньшей мере 3500 (52,5% введения дейтерия на каждый обозначенный атом дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% введения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% введения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% введения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% введения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% введения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% введения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% введения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% введения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% введения дейтерия).

Фармацевтически приемлемые сольваты согласно изобретению включают сольваты, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещен, например, на D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO.

Соединения настоящего изобретения, которые содержат группы, способные выполнять функции доноров и/или акцепторов для водородных связей, могут образовывать сокристаллы с соответствующими веществами, образующими сокристаллы. Эти сокристаллы могут быть получены из соединений настоящего изобретения известными методами формирования сокристаллов. Такие методы включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или контактирование в растворе соединений настоящего изобретения с веществом, образующим сокристаллы, при условиях кристаллизации и выделение образованных таким способом сокристаллов. Подходящие вещества, образующие сокристаллы, включают вещества, описанные в патентном документе WO 2004/078163. Следовательно,

изобретение дополнительно предлагает сокристаллы, включающие соединение настоящего изобретения.

Все описанные в изобретении методы могут быть осуществлены в любом подходящем порядке, если в изобретении не указано иначе, или же это однозначно не противоречит контексту. Использование в изобретении любых примеров или иллюстративных выражений (например "такой как") имеет своей целью только более подробное объяснение изобретения и не накладывает на объем изобретения или же пункты формулы изобретения никаких ограничений.

Настоящее изобретение предлагает новые соединения, фармацевтические композиции, включающие соединения, и способы лечения грамотрицательных бактериальных инфекций. В частности, соединения могут применяться для лечения инфекций, вызванных бактериями *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Meningitis*, *Morganella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Campylobacter*, *Neisseria* или *Stenotrophomonas*, в том числе названными в изобретении видами.

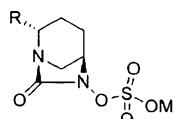
Замещение с помощью более тяжелых изотопов, таких как дейтерий, т.е. ^2H , может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличением *in vivo* периода полувыведения или уменьшением требуемой дозы, и, следовательно, может являться предпочтительным при некоторых обстоятельствах. Например, дейтериевое замещение по необменным углеводородным связям (например, C-H) может замедлять эпимеризацию и/или метаболическое окисление *in vivo*.

Изотопно меченные соединения изобретения, т.е. соединения формулы (I), могут быть, как правило, получены традиционными методами, известными специалистам в этой области, или методами, аналогичными тем, которые описаны в приводимых в изобретении примерах и синтезах, используя соответствующий изотопно меченный реагент вместо ранее используемого немеченого реагента.

В еще одном аспекте изобретение предлагает способ лечения субъекта с бактериальной инфекцией, вызванной грамотрицательными бактериями, где способ включает стадию введения субъекту, если это для него необходимо, антибактериально эффективного количества соединения изобретения, например, соединения формулы I или его соли, с фармацевтически приемлемым носителем.

Соединения изобретения также применяют при лечении пациентов, страдающих или подверженных пневмонии, сепсису, кистозному фиброзу, образованию ран, осложнениям при диабетической стопе или осложнениям при инфекции мочевыводящих путей и заболеваниям, передаваемым половым путем, вызванных грамотрицательными патогенами. Соединения изобретения также применяют при состояниях, которые вызваны видами бактерий *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Neisseria* или *Stenotrophomonas*. В частности, способами изобретения подвергают лечению бактериальную инфекцию, вызванную видами бактерий *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Pseudomonas* или *Acinetobacter*. Конкретные виды бактерий для такого лечения включают *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter faecalis*, *Enterobacter faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella species*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumanii*, а также *Bacteroides bivius*, *Bacteroides fragilis*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Stenotrophomonas maltophilia*.

Соединение настоящего изобретения может также применяться в комбинации с другими лекарственными средствами, например, с дополнительным антибиотиком, который представлен или не представлен формулой I, для лечения бактериальной инфекции у субъекта, или с соединением, которое усиливает антибактериальную активность соединений изобретения, в том числе с потенцирующими средствами, такими как ингибиторы бета-лактамазы (BLIs). Подходящие ингибиторы бета-лактамазы для применения в комбинации с соединениями изобретения, в том числе с соединениями формулы (I) и ее подвидов, включают авибактам, клавулановую кислоту, сульбактам, тазобактам и другие соединения формулы



где М представляет собой H или фармацевтически приемлемый катион, R представляет CN, -C(O)NR¹R² или необязательно замещенную 5-6-членную гетероциклическую или гетероарильную группу. Подходящие амиды включают амиды, где R¹ представляет собой H или C₁₋₄алкил и R² представляет собой необязательно замещенный C₁₋₄алкил, необязательно замещенный C₁₋₄алкокси, необязательно замещенный C₁₋₄алкиламино, необязательно замещенную C₅₋₆гетероциклическую группу или -NH-C(O)-R³, где R³ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₄алкил, необязательно замещенный C₁₋₄алкокси, необязательно замещенный C₁₋₄алкиламино, необязательно замещенную C₅₋₆гетероциклическую группу. Каждая гетероциклическая или гетероарильная группа в этих соединениях содержит 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов, и каждая необязательно замещенная группа может быть замещена с помощью 1-2 групп, выбранных из CN, галогена, OH, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, амино,

C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, -COO(C_{1-4} алкил) и 5-6-членных гетероциклических групп. Подходящие соединения этой формулы описаны в патентных документах WO 2008/039420, WO 2009/091856, WO 2013/122888, WO 2010/126820, WO 2009/091856, WO 2013/038330, US 2013/0225554, WO 2013/149121, WO 2013/149136, WO 2014/141132 и WO 2014/033560.

Под термином "комбинация" подразумеваются или комбинированный препарат в виде лекарственной формы с разовой дозой, или набор или инструкции для совместного введения, при котором соединение настоящего изобретения и второе средство в комбинации могут быть введены независимо в один и тот же момент времени или раздельно через промежутки времени, что, в частности, позволяет лекарственным средствам, входящим в комбинацию, оказывать совместное, например, синергетическое действие, или любую комбинацию их действий.

Вариант осуществления настоящего изобретения предлагает соединения настоящего изобретения в фармацевтической комбинации со вторым терапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой антибактериальное средство. Неограничивающие примеры антибактериальных средств для применения в фармацевтических комбинациях изобретения могут быть выбраны из следующих групп:

(1) макролиды или кетолиды, такие как эритромицин, азитромицин, кларитромицин и телитромицин;

(2) бета-лактамы, в том числе пенициллин, такой как пенициллин G, пенициллин V, метициллин, оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин, нафциллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, тикарциллин, мезлоциллин, пиперациллин, азлоциллин, темоциллин, цефалоспорин, такой как цефалотин, цефапирин, цефрадин, цефалоридин, цефазолин, цефамандол, цефуроксим, цефалексин, цефпрозил, цефаклор, лоракарбеф, цефокситин, цефинетазол, цефотаксим, цефтизоксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефтазидим, цефиксим, цефподоксим, цефтибутен, цефдинир, цефпиром, цефепим, и карбапенемы, такие как дорипенем, имипенем, меропенем и PZ-601;

(3) гликопептиды, такие как ванкомицин и тейкопланин;

(4) хинолоны, такие как налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, норфлоксацин, пефлоксацин, эноксацин, офлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин, темафлоксацин, ломефлоксацин, флероксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин, тровафлоксацин, клинафлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, ситафлоксацин, ганефлоксацин, гемифлоксацин и пазуфлоксацин;

(5) антибактериальные сульфонамиды и антибактериальные сульфаниламиды, в том числе пара-амиnobензойная кислота, сульфадиазин, сульфизоксазол, сульфаметоксазол и сульфаталидин;

(6) аминогликозиды, такие как стрептомицин, неомицин, канамицин, паромицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин, спектиномицин, сизомицин, дикемалин и изепамицин;

(7) тетрациклины, такие как тетрациклин, хлортетрациклин, демеклоциклин, миноциклин, окситетрациклин, метациклин, доксициклин;

(8) рифамицины, такие как рифампицин (также называемый рифампином), рифапентин, рифабутин, безоксазинорифамицин и рифаксимин;

(9) линкозамиды, такие как линкомицин и клиндамицин;

(10) стрептограмины, такие как хинупристин и дафлопристин;

(11) оксазолидиноны, такие как линезолид или тедизолид;

(12) полимиксин, колистин и колимицин;

(13) триметоприм и бацитрацин;

(14) ингибиторы эфлюксного насоса;

(15) ингибиторы бета-лактамазы, в том числе авибактам и его аналоги и ингибиторы бета-лактамазы, описанные выше.

Второе антибактериальное средство может быть введено в комбинации с соединениями настоящего изобретения, где второе антибактериальное средство вводят до, одновременно или после соединения или соединения настоящего изобретения. Когда желательно одновременное введение соединения изобретения со вторым лекарственным средством, и способ введения является одним и тем же, то в этом случае из соединения изобретения и второго лекарственного средства может быть приготовлена только одна единственная лекарственная форма. Примером лекарственной формы, содержащей соединение изобретения и второе лекарственное средство, является внутривенная инъекция. Альтернативным примером является внутримышечная инъекция раствора, включающего соединение изобретения и второе лекарственное средство.

Описанные в изобретении соединения и композиции могут быть использованы или введены в комбинации с одним или более терапевтическими средствами, которые действуют как иммуномодуляторы, например, костимулирующая молекула или ингибитор иммуноингибирующей молекулы или вакцина. Белок запрограммированной гибели клетки (PD-1) представляет собой ингибирующий представитель расширенного CD28/CTLA4 семейства Т-клеточных регуляторов (Okazaki et al. (2002) Curt Opin Immunol 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) J. Immunol. 170:711-8). PD-1 экспрессирует на активированных В-клетках, Т-клетках и моноцитах. PD-1 представляет собой иммуноингибирующий белок, который отрицательно регулирует TCR сигналы (Ishida, Y. et al. (1992) EMBO J. 11:3887-3895; Blank, C et al. (Epub

2006 Dec. 29) *Immunol. Immunother.* 56(5):739-745), и он активирован при хронических инфекциях. Взаимодействие между PD-1 и PD-L1 может выполнять функцию иммунной контрольной точки, которая может приводить, например, к уменьшению инфильтрирующих лимфоцитов, уменьшению пролиферации, опосредованной Т-клеточным рецептором и/или к ускользанию раковых или инфицированных клеток от иммунологического надзора (Dong et al. (2003) *J. Mol. Med.* 81:281-7; Blank et al. (2005) *Cancer Immunol. Immunother.* 54:307-314; Konishi et al. (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:5094-100). Подавление иммунитета может быть направлено в обратную сторону путем ингибиования локального взаимодействия PD-1 с PD-L1 или PD-L2; эффект является аддитивным, когда также блокируется взаимодействие PD-1 с PD-L2 (Iwai et al. (2002) *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 99:12293-7; Brown et al. (2003) *J. Immunol.* 170:1257-66). Иммуномодуляция может быть достигнута путем связывания или иммуноингибирующего белка (например, PD-1), или связывающих белков, которые модулируют ингибирующий белок (например, PD-L1, PD-L2).

В одном варианте осуществления комбинированные терапии изобретения включают иммуномодулятор, который представляет собой ингибитор или антагонист ингибирующей молекулы в молекуле иммунной контрольной точки. В другом варианте осуществления иммуномодулятор связывает белок, который в норме ингибирует иммуноингибирующую молекулу контрольной точки. При использовании в комбинации с антибактериальными соединениями, эти иммуномодуляторы могут усиливать противомикробную ответную реакцию, и, следовательно, повышать эффективность по сравнению с лечением только одним антибактериальным соединением.

Термин "иммунная контрольная точка" относится к группе молекул на клеточной поверхности CD4 и CD8 Т-клеток. Эти молекулы могут эффективно служить в качестве "тормозов" с целью понижающего модулирования или ингибиования адаптивной иммунной реакции. Молекулы иммунной контрольной точки включают, но этим не ограничивая, молекулу запрограммированной гибели клетки 1 (PD-1), антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40 и LAG3, которые непосредственно ингибируют иммunoциты. Иммунотерапевтические средства, которые могут действовать в качестве ингибиторов иммунной контрольной точки, применяемые в способах настоящего изобретения, включают, но этим не ограничивая, ингибиторы PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGFR бета. Ингибиование ингибирующей молекулы может быть осуществлено путем ингибиования на уровне ДНК, РНК или белка. В некоторых вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота (например, двухцепочечная РНК, короткая интерферирующая РНК или короткая шпилечная РНК) может быть использована для ингибиования экспрессии ингибирующей молекулы. В других вариантах осуществления ингибитор ингибирующего сигнала представляет собой полипептид, например, растворимый лиганд, или антитело или его антиген-связывающий фрагмент, который связывает ингибирующую молекулу.

Использование выражения "в комбинации с" не означает, что терапия должна быть проведена или терапевтические средства должны быть введены в один и тот же момент времени, и/или терапевтические средства должны быть приготовлены для доставки в виде одной общей лекарственной формы, хотя эти способы доставки являются частью изобретения. Иммуномодулятор может быть введен одновременно, до или после одного или более соединений изобретения, и, необязательно, одной или более дополнительных терапий или одного или более дополнительных терапевтических средств. Терапевтические средства в комбинации могут быть введены в любом порядке. Обычно, каждое средство будет вводиться при дозе и/или по временной схеме, определенным для этого лекарственного средства. Следует также иметь в виду, что терапевтические средства, используемые в этой комбинации, могут быть введены вместе в одной единственной композиции или введены раздельно в разных композициях. Обычно, предполагается, что каждое из терапевтических средств, используемых в комбинации, будет применяться в дозах, которые не превышают дозы, при которых эти терапевтические средства применяют индивидуально. В некоторых вариантах осуществления дозы, применяемые в комбинации, будут ниже, чем дозы при индивидуальном применении терапевтического средства.

В конкретных вариантах осуществления описанные в изобретении антибактериальные соединения вводят в комбинации с одним или более иммуномодуляторами, которые представляют собой ингибиторы PD-1, PD-L1 и/или PD-L2. Каждый такой ингибитор может представлять собой антитело, антиген-связывающий фрагмент антитела, иммуноадгезин, гибридный белок или олигопептид. Примеры таких иммуномодуляторов хорошо известны.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой антитело против PD-1, выбранное из MDX-1106, Metck 3475 или CT-011.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой иммуноадгезин (например, иммуноадгезин, включающий внеклеточную или PD-1 связывающую часть PD-L1 или PD-L2, слитых с константной областью (например, Fc областью последовательности иммуноглобулина).

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор PD-1, такой как AMP-224.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор PD-L1, такой как антитело против PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой антагонист связыва-

ния анти-PD-L1, выбранный из YW243,55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C или MDX-1105. MDX-1105, также известный как BMS-936559, представляет собой антитело против PD-L1, описанное в патентном документе WO 2007/005874. Антитело YW243,55.S70 представляет собой анти-PD-L1, описанный в патентном документе WO 2010/077634.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ниволумаб (CAS Registry Number: 946414-94-4). Другие названия для ниволумаба включают MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538 или BMS-936558. Ниволумаб представляет собой полноразмерное человеческое IgG4 моноклональное антитело, которое специфически блокирует PD-1. Ниволумаб (клон 5C4) и другие человеческие моноклональные антитела, которые специфически связывают PD-1, раскрыты в патентных документах US 8008449, EP2161336 и WO 2006/121168.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой антитело против PD-1 пембролизумаб. Пембролизумаб (также называемый ламброзумабом, MK-3475, MK03475, SCH-900475 или KEYTRUDA®; Merck) представляет собой гуманизированное IgG4 моноклональное антитело, которое связывает PD-1. Пембролизумаб и другие гуманизированные антитела против PD-1 раскрыты в публикации Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44, в патентных документах US 8354509, WO 2009/114335 и WO 2013/079174.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой пидализумаб (CT-011; Cure Tech), гуманизированное IgG1k моноклональное антитело, которое связывает PD1. Пидализумаб и другие гуманизированные моноклональные антитела против PD-1 раскрыты в патентном документе WO 2009/101611.

Другие антитела против PD-1, используемые в качестве иммуномодуляторов для применения в раскрытых в изобретении способах, включают AMP 514 (амплиммун) и антитела против PD1, раскрытые в патентных документах US 8609089, US 2010028330, и/или US 20120114649. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой MSB0010718C. MSB0010718C (также называемое как A09-246-2; Merck Serono) представляет собой моноклональное антитело, которое связывает PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой MDPL3280A (Genentech/Roche), человеческое Fc оптимизированное IgG1 моноклональное антитело, которое связывает PD-L1. MDPL3280A и другие человеческие моноклональные антитела для PD-L1 раскрыты в патентных документах US Patent № 7943743 и U.S Publication № 20120039906. Другие анти-PD-L1 связывающие средства, применяемые в качестве иммуномодуляторов для способов изобретения, включают YW243,55.S70 (см. патентный документ WO 2010/077634), MDX-1105 (также называемый как BMS-936559), и анти-PD-L1 связывающие средства, раскрытые в патентном документе WO 2007/005874.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой AMP-224 (B7-DCIg; амплиммун; например, раскрытый в патентных документах WO 2010/027827 и WO 2011/066342), PD-L2 Fc гибридный растворимый рецептор, который блокирует взаимодействие между PD1 и B7-H1.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой антитело против LAG-3, такое как BMS-986016. BMS-986016 (также называемое как BMS986016) представляет собой моноклональное антитело, которое связывает LAG-3. BMS-986016 и другие гуманизированные антитела против LAG-3 раскрыты в патентных документах US 2011/0150892, WO 2010/019570 и WO 2014/008218.

В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении комбинированные терапии включают модулятор костимулирующей молекулы или ингибирующей молекулы, например, к-онгибирующего лиганда или рецептора.

В одном варианте осуществления костимулирующий модулятор, например, агонист, костимулирующей молекулы выбирают из агониста (например, агонистического антитела или антиген-связывающего фрагмента антитела, или растворимого слияния) OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CDlla/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или CD83 лиганда.

В другом варианте осуществления раскрытые в изобретении комбинированные терапии включают иммуномодулятор, который представляет собой костимулирующую молекулу, например, агонист, ассоциированный с положительным сигналом, который включает костимулирующий домен CD28, CD27, ICOS и/или GITR.

Примеры агонистов GITR включают, например, GITR гибридные белки и антитела против GITR (например, двухвалентные антитела против GITR), такие как GITR гибридный белок, описанный в патентных документах US Patent № 6111090, European Patent № 090505B1, U.S Patent № 8586023, PCT Publication Nos. WO 2010/003118 и 2011/090754, или антитело против GITR, описанное, например, в патентных документах US Patent № 7025962, European Patent № 1947183B1, US Patent № 7812135, US Patent № 8388967, US Patent № 8591886, European Patent № EP 1866339, PCT Publication № WO 2011/028683, PCT Publication № WO 2013/039954, PCT Publication № WO 2005/007190, PCT Publication № WO 2007/133822, PCT Publication № WO 2005/055808, PCT Publication № WO 99/40196, PCT Publication № WO 2001/03720, PCT Publication № WO99/20758, PCT Publication № WO 2006/083289, PCT Publication № WO 2005/115451, US Patent № 7618632 и PCT Publication № WO 2011/051726.

В одном варианте осуществления используемый иммуномодулятор представляет собой растворимый лиганд (например, CTLA-4-Ig), или антитело или фрагмент антитела, которые связывают PD-L1, PD-L2 или CTLA4. Например, молекула антитела против PD-1 может быть введена в комбинации с антителом против CTLA-4, например, ипилимумабом. Примеры антител против CTLA4 включают тремелимумаб (IgG2 моноклональное антитело фирмы Pfizer, ранее называемое как тицилимумаб, CP-675,206); и ипилимумаб (CTLA-4 антитело, также известный как MDX-010, CAS № 477202-00-9).

В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-1 вводят после обработки с помощью описанного в изобретении соединение изобретения.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-1 или PD-L1 вводят в комбинации с антителом против LAG-3 или его антиген-связывающим фрагментом. В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-1 или PD-L1 вводят в комбинации с антителом против TIM-3 или его антиген-связывающим фрагментом. В еще одних вариантах осуществления молекулу антитела против PD-1 или PD-L1 вводят в комбинации с антителом против LAG-3 и TIM-3 или его антиген-связывающим фрагментом. Комбинация перечисленных в изобретении антител может быть введена раздельно, например, в виде отдельных антител, или связано, например, в виде молекулы биспецифического или триспецифического антитела. В одном варианте осуществления вводят биспецифическое антитело, которое включает молекулу антитела против PD-1 или PD-L1 и антитела против TIM-3 или против LAG-3, или его антиген-связывающий фрагмент. В конкретных вариантах осуществления комбинацию перечисленных в изобретении антител применяют для лечения рака, например, описанного в изобретении рака (например, солидной опухоли). Эффективность указанных выше комбинаций может быть испытана на хорошо известных моделях на животных. Например, модели на животных для изучения синергетического эффекта антител против PD-1 и против LAG-3 описаны, например, в публикации Woo et al. (2012) Cancer Res. 72 (4):917-27).

Примеры иммуномодуляторов, которые могут применяться в комбинированных терапиях, включают, но этим не ограничивая, например, афутузумаб (фирмы Roche); пэгфилграстим (неуласта®); леналидомид (CC-5013, ревлимид®); талидомид (таломид®), актимид (CC4047); и цитокины, например, IL-21 или IRX-2 (смесь человеческих цитокинов, включающая интерлейкин 1, интерлейкин 2, и интерферон γ, CAS 951209-71-5, фирмы IRX Therapeutics).

Примерные дозы таких иммуномодуляторов, которые могут быть использованы в комбинации с антибактериальными соединениями изобретения, включают дозу молекулы антитела против PD-1 от приблизительно 1 до 10 мг/кг, например, 3 мг/кг, и дозу антитела против CTLA-4, например, ипилимумаба, приблизительно 3 мг/кг.

Примеры вариантов осуществления способов применения антибактериальных соединений изобретения в комбинации с иммуномодулятором включают следующие.

i. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту описанного в изобретении соединения формулы (I) и иммуномодулятора.

ii. Способ по варианту осуществления i, где иммуномодулятор представляет собой активатор костимулирующей молекулы или ингибитор молекулы иммунной контрольной точки.

iii. Способ по обоим вариантам осуществления i и ii, где активатор костимулирующей молекулы представляет собой агонист одного или более из OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CDlla/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 и CD83 лигандов.

iv. Способ по любому из вариантов осуществления i-iii, где ингибитор молекулы иммунной контрольной точки выбирают из PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета.

v. Способ по любому из вариантов осуществления i-ii, где ингибитор молекулы иммунной контрольной точки выбирают из ингибитора PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 или CTLA4, или любой их комбинации.

vi. Способ по любому из вариантов осуществления i-v, где ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой растворимый лиганд или антитело или его антиген-связывающий фрагмент, которые связывают молекулы иммунной контрольной точки.

vii. Способ по любому из вариантов осуществления i-vi, где антитело или его антиген-связывающий фрагмент относятся к IgG1 или IgG4 (например, человеческому IgG1 или IgG4).

viii. Способ по любому из вариантов осуществления i-vii, где антитело или его антиген-связывающий фрагмент подвергают изменениям, например, мутируют, для увеличения или уменьшения одного или более из следующих показателей: связывание с Fc рецептором, гликозилирование антитела, число цистеиновых остатков, функция клетки-эффектора или функция комплемента.

ix. Способ по любому из вариантов осуществления i-vii, где молекула антитела представляет собой молекулу биспецифического или мультиспецифическое антитело, которое обладает специфичностью связывания в отношении PD-1 или PD-L1 и второй специфичностью связывания в отношении TIM-3, LAG-3 или PD-L2.

x. Способ по любому из вариантов осуществления i-ix, где иммуномодулятор представляет собой антитело против PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба или пидилизумаба.

xi. Способ по любому из вариантов осуществления i-x, где иммуномодулятор представляет собой антитело против PD-L1, выбранное из YW243,55,S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C или MDX-1105.

xii. Способ по любому из вариантов осуществления 1-х, где иммуномодулятор представляет собой молекулу антитела против LAG-3.

xiii. Способ по варианту осуществления xii, где молекула антитела против LAG-3 представляет собой BMS-986016.

xiv. Способ по любому из вариантов осуществления i-x, где иммуномодулятор представляет собой молекулу антитела против PD-1, вводимую путем инъекции (например, подкожно или внутривенно) в дозе приблизительно от 1 до 30 мг/кг, например, приблизительно от 5 до 25 мг/кг, приблизительно от 10 до 20 мг/кг, приблизительно от 1 до 5 мг/кг, или приблизительно 3 мг/кг, например, от одного раза в неделю до одного раза каждые 2, 3 или 4 недели.

xv. Способ по варианту осуществления xiv, где молекулу антитела против PD-1 вводят в дозе приблизительно от 10 до 20 мг/кг раз в две недели.

xvi. Способ по варианту осуществления xv, где молекулу антитела против PD-1, например, ниволумаб, вводят внутривенно в дозе приблизительно от 1 мг/кг до 3 мг/кг, например, приблизительно 1 мг/кг, 2 мг/кг или 3 мг/кг, каждые две недели.

xvii. Способ по варианту осуществления xv, где молекулу антитела против PD-1, например, ниволумаб, вводят внутривенно в дозе приблизительно 2 мг/кг с интервалами в 3 недели.

Термин "эффективное количество" соединения обозначает такое количество, которое необходимо или достаточно для лечения или предотвращения описанных в изобретении бактериальной инфекции и/или заболевания или состояния. В качестве примера, эффективное количество соединения составляет количество, достаточное для лечения бактериальной инфекции у субъекта. В качестве другого примера, эффективное количество соединения составляет количество, достаточное для лечения бактериальной инфекции, такой как, но этим не ограничивая, *Pseudomonas aeruginosa* и других подобных видов, у субъекта. Эффективное количество может изменяться в зависимости от таких факторов, как размер и масса субъекта, тип заболевания или конкретное соединение изобретения. Например, выбор соединения изобретения может влиять на определение "эффективного количества". Любой специалист в этой области способен проанализировать упомянутые выше факторы и определить эффективное количество соединений изобретения без проведения излишних экспериментов.

На определение эффективного количества может влиять схема введения лекарственного средства. Соединение изобретения может быть введено субъекту или до, или после возникновения бактериальной инфекции. Обычно, соединение вводят субъекту, у которого диагностировали наличие бактериальной инфекции и который, поэтому, нуждается в лечение. Кроме того, могут быть введены ежедневно или последовательно несколько разделенных доз, а также разнесенные по времени дозы, или доза может быть непрерывно вводиться инфузионно, или может представлять собой болюсную инъекцию. Кроме того, дозы соединения (соединений) изобретения могут быть пропорционально увеличены или уменьшены в зависимости от возникающих терапевтических или профилактических ситуаций. Обычно, соединение изобретения может быть введено на протяжении по меньшей мере 5 дней, в большинстве случаев, по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 14 дней.

Соединения изобретения могут применяться при лечении описанных в изобретении состояний, нарушений или заболеваний или для производства фармацевтических композиций, применяемых при лечении этих заболеваний. Изобретение предлагает способы применения соединений настоящего изобретения при лечении этих заболеваний или фармацевтические препараты, содержащие соединения настоящего изобретения, для лечения этих заболеваний.

Термин "фармацевтическая композиция" включает средства, подходящие для введения млекопитающим, например людям. При введении соединений настоящего изобретения в виде лекарственных средств млекопитающим, например, людям, они могут быть введены в чистом виде или в форме фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно, от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" является общепринятым в фармацевтике и включает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду, подходящие для введения соединения настоящего изобретения млекопитающим. Носители включают жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, экстрапортальный растворитель или герметизирующий материал, принимающие участие в переносе или транспортировке или заданного средства из одного органа или части организма в другой орган или часть организма. Каждый носитель должен быть "приемлемым" с точки зрения его совместимости с другими ингредиентами композиции и отсутствия вредного воздействия на пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал, целлюлозу и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и аце-

тат целлюлозы; порошковую трагакантовую камедь; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, сезамовое масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; agar; буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; растворы фосфатного буфера; и другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических композициях. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель стерилизуют перед смешением с соединением изобретения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция изобретения включает соединение по любому из перечисленных вариантов осуществления и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципIENT. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция изобретения включает соединение по любому из перечисленных вариантов осуществления и по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя или эксципIENTов.

В композициях могут также присутствовать увлажняющие средства, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также окрашивающие вещества, присадки для облегчения выемки изделий из форм, вещества для нанесения покрытий, подсластители, вещества, корrigирующие вкус и запах лекарственного средства, ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и другие подобные соединения; растворимые в маслах антиоксиданты, такие как аскорбильпальмитат, бутилированный гидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолул (BHT), лецитин, пропилгаллат, α -токоферол и другие подобные соединения; и вещества, образующие хелаты с металлами, такие как лимонная кислота, этилендиамин-тетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и другие подобные соединения.

Лекарственные формы настоящего изобретения включают лекарственные формы, подходящие для перорального, назального, ингаляционного, местного, трансдермального, буккального, сублингвального, ректального, вагинального и/или парентерального введения. Обычно, соединения изобретения могут быть введены внутривенно, в форме раствора, который является часто изотоническим, такого как физиологический раствор или раствор глюкозы. Лекарственные формы могут с целью удобства представлять собой лекарственную форму с однократной дозировкой и могут быть приготовлены любыми хорошо известными в фармацевтике методами. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для приготовления лекарственной формы с однократной дозировкой, обычно, будет составлять такое количество соединения, которое вызывает терапевтический эффект. Обычно, в расчете на 100%, это количество будет составлять от приблизительно 1 до приблизительно 99% активного ингредиента, предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 70%, наиболее предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 30%.

Методы приготовления этих лекарственных форм или композиций включают стадию смешения соединения настоящего изобретения с носителем и, необязательно, одним или более эксципIENTами. Обычно, лекарственные формы приготавливают путем однородного и тщательного смешения соединения настоящего изобретения с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями, или и с теми и другими, и затем, если требуется, формования продукта.

Лекарственные формы изобретения, подходящие для перорального введения, могут представлять собой капсулы, крахмальные капсулы, пилюли, таблетки, таблетки для рассасывания (в которых используют ароматную основу, обычно, сахарозу и аравийскую камедь или трагакантовую камедь), порошки, гранулы, или раствор или суспензию в водной или неводной жидкости, или жидкую эмульсию типа "масло в воде" или "вода в масле", или эликсир или сироп, или пастилки (в которых используют инертную основу, такую как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь) и/или жидкости для полоскания рта и другие подобные формы, каждая из которых содержит заданное количество соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента. Соединение настоящего изобретения может быть также введено в виде болюса, электуария или пасты.

В твердых лекарственных формах изобретения для перорального введения (капсулах, таблетках, пилюлях, драже, порошках, гранулах и других подобных формах), активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или с любым из следующих компонентов: наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмал, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремневая кислота; связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; смачивающими средствами, такими как глицерин; разрыхлителями, такими как agar-agar, карбонат кальция, картофельный или кукурузный крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; замедляющими растворение средствами, такими как парафин; ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония; увлажняющими средствами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеролмоностеарат; абсорбентами, такими как каolin и бентонитовая

глина; смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурисульфат натрия и их смеси; и окрашивающими веществами. В случае капсул, таблеток и пилюль, фармацевтические композиции могут также включать буферные вещества. Твердые композиции аналогичного типа могут также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых заполняемых желатиновых капсулах, с использованием таких эксципиентов как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полимерные полимеры.

Таблетка может быть изготовлена прессованием или формованием, необязательно, с одним или более эксципиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозу), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолата натрия или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного вещества или диспергирующего средства. Формованные таблетки могут быть приготовлены формованием на соответствующей установке смеси порошкообразного соединения, увлажненной с помощью инертного жидкого разбавителя.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций настоящего изобретения, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут необязательно иметь надрез или покрытия и оболочки, такие как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в фармацевтике. Они могут также быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечивать замедленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента в требуемом месте, используя для создания требуемого профиля высвобождения, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в различных пропорциях, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросфера. Они могут быть стерилизованы, например, фильтрацией через задерживающий бактерии фильтр или введением стерилизующих средств в формы стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или в некоторых других стерильных средах для инъекции непосредственно перед применением. Эти композиции могут также необязательно содержать затемняющие вещества, и они могут представлять собой композицию, которая высвобождает активный ингредиент (ингредиенты) только или преимущественно в конкретной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры композиций для капсулирования, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент может также быть в микроинкапсулированной форме, если это целесообразно, с одним или более из описанных выше эксципиентов.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения соединений изобретения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмulsionи, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента, жидкие лекарственные формы могут содержать инертный разбавитель, обычно используемый в фармацевтике, такой как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из проросших семян пшеницы, оливковое, касторовое и сезамовое масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот и сorbitана и их смеси.

Кроме инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать эксципиенты, такие как увлажняющие средства, эмульгаторы и супендирующие средства, подсластители, вещества, корrigирующие вкус и запах, окрашивающие вещества, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать супендирующие средства, такие, например, как этоксилированные изостеариловые спирты, поликисиленсорбитол и эфиры сorbitана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакантовую камедь и их смеси.

Лекарственные формы фармацевтических композиций изобретения для ректального или вагинального введения могут представлять собой суппозитории, которые могут быть приготовлены смешением одного или более соединений изобретения с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включающими, например, масло какао, полимеры гликогена, воск для суппозиториев или салицилат, и которые являются твердыми при комнатной температуре, и жидкими при температуре тела и, поэтому, расплавляются в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

Лекарственные формы настоящего изобретения, которые подходят для вагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пени или спреи, содержащие известные в фармацевтике соответствующие носители.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения этого изобретения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и лекарственные формы для ингаляции. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами, или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения этого изобретения, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакантовую камедь, производные целлюлозы, полимеры гликогена, силиконы, бентониты, кремневую кислоту, тальк

и оксид цинка, или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо соединения этого изобретения, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремневая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси этих веществ. Сpreи могут дополнительно содержать традиционные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластиры имеют дополнительное преимущество, связанное с возможностью осуществления регулируемой доставки соединения настоящего изобретения в организм. Такие лекарственные формы могут быть приготовлены путем растворения или диспергирования соединения в соответствующей среде. Для увеличения проникновения соединения через кожу могут быть также использованы усилители абсорбции. Скорость такого проникновения может регулироваться или применением регулирующей скорость мембранны, или диспергированием активного соединения в полимерной матрице или геле.

Предполагается, что офтальмологические лекарственные формы, глазные мази, порошки, растворы и другие подобные формы также входят в объем этого изобретения.

Фармацевтические композиции этого изобретения, применяемые для парентерального введения, включают одно или более соединений изобретения в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или со стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильные инъецируемые растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства, растворенные компоненты, которые придают композиции изотоничность с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие средства или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях изобретения, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и другие подобные полиолы) и подходящие их смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъецируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Соответствующая текучесть может быть обеспечена, например, путем использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий, и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать эксципиенты, такие как консерванты, увлажнители, эмульгаторы и диспергирующие средства. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено путем введения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенолсorбиновой кислоты и других подобных веществ. Может быть также желательно вводить в композиции изотонические вещества, такие как сахара, хлорид натрия и другие подобные вещества. Кроме того, может быть осуществлена пролонгированная абсорбция инъецируемой фармацевтической формы в результате добавления веществ, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, для пролонгирования действия лекарственного средства, требуется замедлить абсорбцию лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно достичь в результате использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего низкую растворимость в воде. В этом случае, скорость абсорбции зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размеров кристаллов и кристаллической формы. В качестве варианта замедленная абсорбция парентерально вводимой лекарственной формы достигается путем растворения или суспензирования лекарственного средства в масляной среде.

Инъецируемые депо-формы приготавливают путем формирования микрокапсулльных матриц требуемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретно используемого полимера, можно контролировать высвобождение лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают полиортрафиры и полиангидриды. Инъецируемые депо-формы часто готовят путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмulsionи, которые совместимы с тканями организма.

Препараты настоящего изобретения могут быть введены перорально, парентерально, местно или ректально. Разумеется, что их вводят в той форме, которая подходит для каждого способа введения. Например, их вводят в форме таблетки или капсулы, инъекции, ингаляционного препарата, глазной примочки, мази, суппозитория и других формах, путем введения с помощью инъекции, инфузии или ингаляции; местно в форме лосьона или мази; и ректально в форме суппозиториев. Внутривенное введение является предпочтительным.

Используемые в изобретении фразы "парентеральное введение" и "вводимое парентерально" обычно означают способы введения путем инъекции, а не энтеральное и местное введение, и они включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, интраартериальную, интратекальную, интракапсуллярную, интраорбитальную, интракардиальную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, внутрикожную, внутрисуставную, подкапсуллярную, субарахноидальную, интрас-

пинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

Используемые в изобретении фразы "системное введение", "вводимое системно", "периферическое введение" и "вводимое периферически", примером которых является подкожное введение, означают введение соединения, лекарственного средства или другого материала, но не непосредственно в центральную нервную систему, в результате чего они попадают в систему пациента и, следовательно, подвергаются метаболизму и другим подобным процессам.

Эти соединения могут быть введены людям и другим животным с целью лечения любым подходящим способом, в том числе перорально, назально, так, например, в форме спрея, ректально, интравагинально, парентерально, интрацистернально и местно, в форме порошков, мазей или капель, в том числе букально и сублингвально.

Независимо от выбранного способа введения, соединения настоящего изобретения, которые могут быть применены в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции настоящего изобретения приготавливают в виде фармацевтически приемлемых лекарственных форм традиционными методами, хорошо известными специалистам в этой области.

Реальные величины доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях настоящего изобретения могут варьировать таким образом, чтобы обеспечивать количество активного ингредиента, которое позволяет эффективно достигать требуемой терапевтической ответной реакции в случае конкретного пациента, композиции и способа введения, при этом не оказывая токсического действия на пациента.

Выбранные величины доз будут зависеть от разнообразных факторов, в том числе от активности конкретно используемого соединения настоящего изобретения или его эфира, соли или амида, способа введения, времени введения, скорости экскреции конкретно используемого соединения, продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, применяемых в комбинации с конкретно используемым соединением, возраста, пола, массы, состояния, общего состояния здоровья и анамнеза пациента, подвергаемого лечению, и от других подобных факторов, хорошо известных специалистам в области медицины.

Обычно, подходящая суточная доза соединения изобретения будет составлять такое количество соединения, которое является эффективной дозой для достижения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза будет, как правило, зависеть от упомянутых выше факторов. Обычно, дозы соединений этого изобретения для пациента при внутривенным и подкожном введении, применяемые для достижения указанных антибактериальных эффектов, будут составлять от приблизительно 5 до приблизительно 150 мг на килограмм массы тела в сутки, более предпочтительно, от приблизительно 15 до приблизительно 115 мг на килограмм в сутки, и еще более предпочтительно, от приблизительно 20 до приблизительно 85 мг на килограмм в сутки. Эффективное количество представляет собой то количество, которое позволяет лечить бактериальную инфекцию.

При необходимости, эффективная суточная доза активного соединения может быть введена в форме двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых раздельно через соответствующие интервалы времени в течение суток, необязательно, в виде лекарственных форм с однократной дозировкой, или в форме непрерывной инфузии.

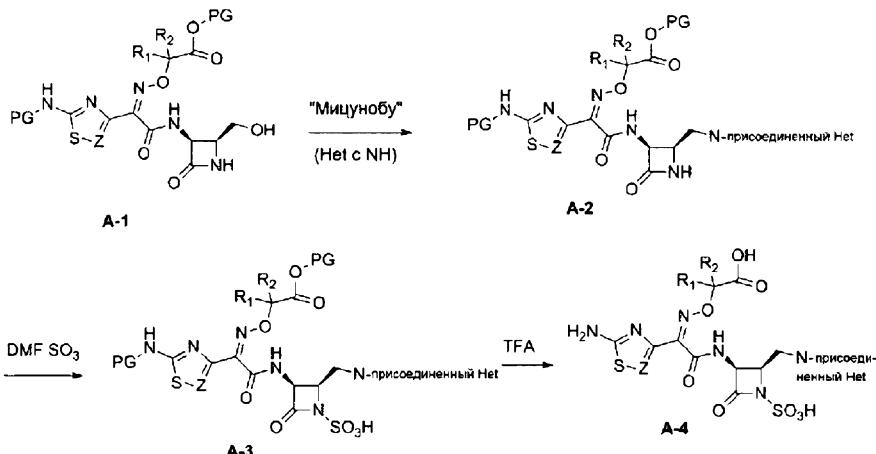
Несмотря на то что соединение настоящего изобретения может быть введено в чистом виде, тем не менее, предпочтительно вводить соединение в форме фармацевтической композиции.

Определяемые в вариантах осуществления соединения могут быть синтезированы с помощью приведенных ниже общих методов синтеза, конкретные примеры которых описаны более подробно в разделе примеров изобретения.

Общие схемы синтеза

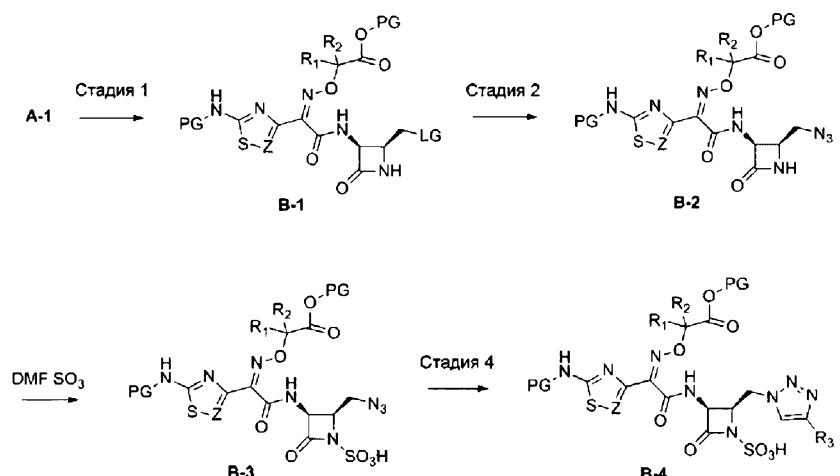
Один метод синтеза соединений с формулой (I) описан на схеме A. Спирт A-1 может быть превращен в соединение A-2 с помощью реакции Мицунобу, при условии, что гетероцикл обладает достаточными кислотными свойствами для того, чтобы участвовать в реакции Мицунобу. Сульфонилирование соединения A-2 дает соединение A-3, с которого может быть удалена защита с помощью TFA или муравьиной кислоты с получением соединения A-4.

Схема А



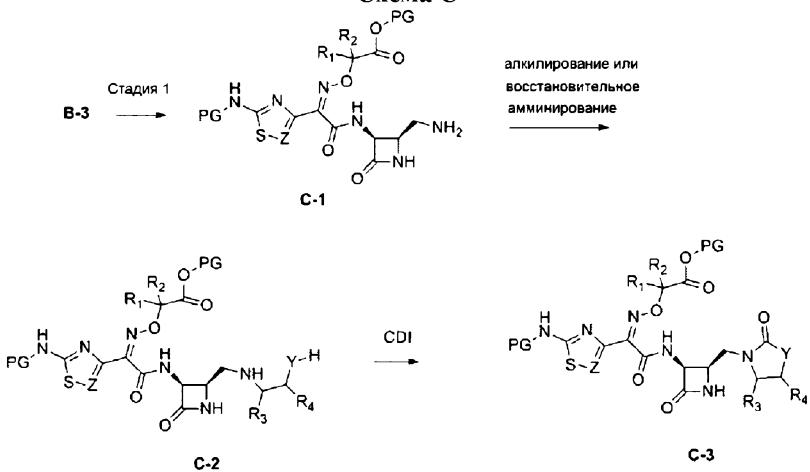
Присоединенные в 1-положении 1,2,3-триазольные аналоги промежуточного соединения A-3 могут быть получены, как показано на схеме В. Спиртовую группу в соединении A-1 превращают в уходящую группу, и уходящую группу заменяют на азид с получением соединения B-2, которое может быть сульфонилировано и подвергнуто реакции с алкином при условиях "клик-химии" в соответствии с методом Шарплесса с получением соединения B-4. В качестве варианта реакция "клик-химии" может быть проведена с соединением B-2 перед сульфонированием.

Схема В



Гетероциклические промежуточные соединения A-2 могут быть также получены, как показано на схеме С, путем алкилирования амина, такого как соединение C-1. Подходящие алкилирующие реагенты включают алкилгалогениды или эпоксиды. Алкилирование соединения C-1 может быть также осуществлено путем восстановительного аминирования соответственным образом функционализированного и защищенного альдегида. Циклизация C-2 может быть проведена, используя карбонилирующий реагент, такой как CDI. Примеры группы Y в этих соединениях включают кислород или NR⁵, например, NH.

Схема С

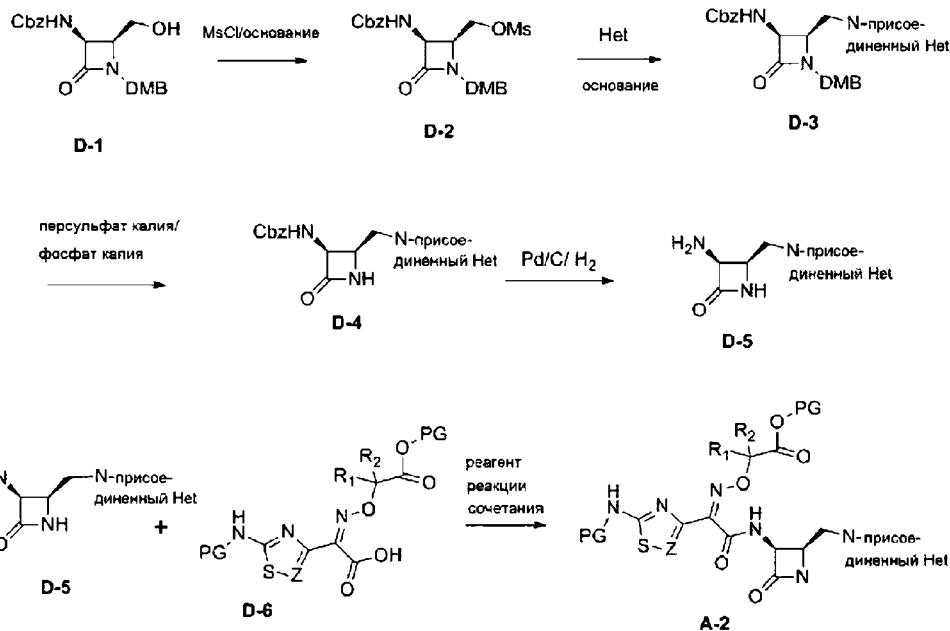


Функционализированные амины C-2 альтернативно получали из соединения B-1 алкилированием с

помощью функционализированного амина. Лактамный гетероцикл может быть аналогично получен алкилированием соединения C-1 с помощью бромированных карбоновых эфиров с последующей циклизацией, катализируемой основанием.

Может быть введен гетероциклический с присоединением промежуточного соединения A-2 путем замещения уходящей группы в защищенным соответствующим образом промежуточном соединении азетидинона. Подходящие защитные группы включают Cbz для амина и DMB для азетидинона. Удаление защитной группы Cbz с последующим ацилированием с помощью соответствующим образом функционализированными и защищенными кислотами D-6 давало соединение A-2, как показано на схеме D.

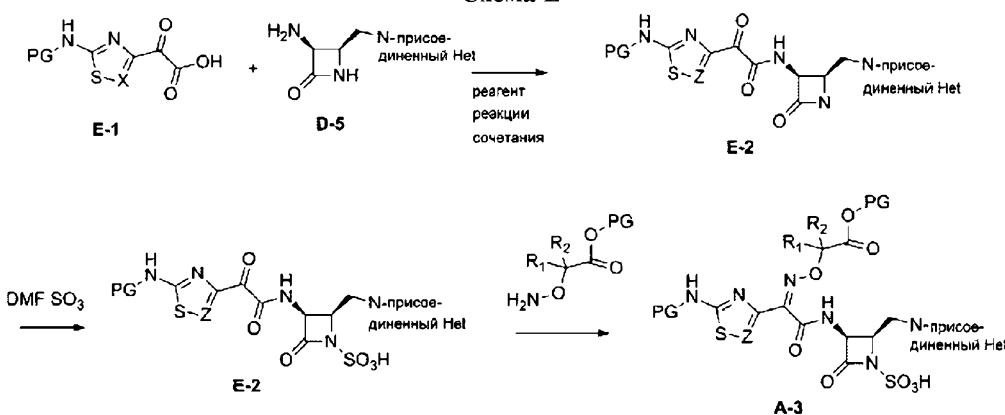
Схема D



Защищенные промежуточные соединения, такие как D-1, использовали также для введения гетероцикла с помощью реакции Мицунобу, как показано на схеме А. Соединение D-1 также превращали в соответствующий азид, который использовали в реакции "клик - химии" для введения присоединенных в 1-положении 1,2,3-триазолов, следуя аналогичной последовательности, показанной на схеме В. Соединение D-1 может быть также использовано для получения функционализированных производных амина, которые могут быть превращены в гетероциклы, как это показано на схеме С.

Промежуточные соединения типа A-3 могут также быть получены с помощью последовательности реакций, показанной на схеме Е, в результате чего оксиминный фрагмент вводят после стадии сочетания.

Схема Е



Соединения формулы (I) получают из широко доступных соединений, используя эти общие схемы и методики, известные специалистам в этой области, а также приведенные в изобретении методы и примеры.

Примеры

Изобретение дополнительно иллюстрируется следующими далее примерами, которые не следует рассматривать в качестве дополнительных ограничений. Приведены результаты проводимых в примерах исследований. Демонстрация эффективности соединениями изобретения при проведении этих исследований позволяет ожидать проявление эффективности этих соединений и в случае их применения на пациентах.

Общие условия.

Масс-спектры регистрировали с помощью систем LC-MS (жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией), SFC-MS (сверхкритической флюидной хроматографии с масс-спектрометрией) или GC-MS (газовой хроматографии с масс-спектрометрией), используя методы электрораспыления, химической ионизации и ионизации электронным ударом, на ряде приборов со следующей конфигурацией: система Waters ACQUITY UPLC и оборудованная детектором ZQ 2000 или SQD масс-спектрометрическая система, где ($M+1$) относится к протонированному молекулярному иону химического фрагмента, (M^+) относится к непротонированному катиону четвертичного аммония, ($M+Na$) относится к иону с введенным натрием, и ($M-1$) относится к депротонированному молекулярному иону химического фрагмента.

Спектры ЯМР регистрировали на ЯМР-спектрометрах Bruker AVANCE 500 МГц или Varian 400 МГц, используя интерфейс ICON-NMR с программным обеспечением TopSpin. Спектры регистрировали при 298°К, если не указано иначе, относительно резонанса растворителя.

Приборы.

Метод масс-спектроскопии: системы высокоэффективной жидкостной хроматографии Agilent 1100 HPLC с масс-спектрометром Agilent 6110.

Метод 2m acidic:

Колонка	Kinetex C18 50×2,1 мм, 2,6 мкм
Температура колонки	50°C
Элюенты	A: H ₂ O, B: ацетонитрил, содержащие оба 0,1% TFA
Расход	1,2 мл/мин
Градиент	от 2% до 88% B через 1,30 минуты, 0,15 минуты 95% B

Метод 2m acidic polar:

Колонка	Kinetex C18 50×2,1 мм, 2,6 мкм
Температура колонки	50°C
Элюенты	A: H ₂ O, B: ацетонитрил, содержащие оба 0,1% TFA
Расход	1,2 мл/мин
Градиент	от 1% до 30% B через 1,30 минуты, 0,15 минуты 98% B

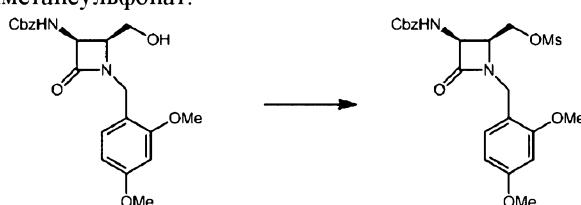
Условные сокращенные обозначения:

ACN	ацетонитрил
вод.	водный
каж.	кажущийся
АТФ	аденозин-5'-трифосфат
BINAP	рацемический 2,2'-бис(дифенилfosфино)-1,1'-бинафтил
Вос	трет-бутилкарбокси
ус.	усиленный
ус.с	усиленный синглет
BSA	альбумин бычьей сыворотки
CDI	1,1'-карбонилдиimidазол
д	дуплет
дд	двойной дуплет
DCM	дихлорметан
DCE	1,2-дихлорэтан
DIAD	дизопропилазодикарбоксилат
DIPEA	дизопропилэтиламин
DME	1,4-диметоксиэтан
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
ESI	ионизация методом электрораспыления
EtOAc	этилацетат
г	грамм
ч	час (часы)

HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиния 3-оксида гексафторfosfat
HBTU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-бензотриазолия гексафторfosфата (1-) 3-оксид
HCl	хлористоводородная кислота
HOEt	1-гидроксибензотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
LCMS	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
М	мультиплет
m-CPBA	3-хлорпербензойная кислота
MeOH	метанол
MS	масс-спектрометрия
мг	миллиграмм
мин	минуты
мл	миллилитр
ммоль	миллимоль
m/z	отношение массы к заряду
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
п	пентет
PdCl ₂ (dppf)-	комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)-
CH ₂ Cl ₂	ферроценпалладий(II) дихлорида с дихлорметаном
PPh ₃	трифенилфосфин
ч/млн	частей на миллион
PyBOP	бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония гексафторfosfat
кв	квартет
рац	рациемический
rt	комнатная температура
R _t	время удерживания
с	синглет
насыщ.	насыщенный
т	триплет
TBAF	тетрабутиламмония фторид
TBME	метилтретбутиловый эфир
TFA	трифтормукусная кислота
THF	тетрагидрофуран
Tris·HCl	аминотрис(гидроксиметил)метана гидрохлорид

Синтез промежуточных соединений

Промежуточное соединение А. ((2S,3S)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-2-ил)метилметансульфонат.



К раствору бензил ((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (5,37 г, 13,41 ммоль) и TEA (3,72 мл, 26,8 ммоль) в DCM при 0°C добавляли MsCl (1,15 мл, 14,75 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, раствор разбавляли смесью вода/DCM и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2x), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток растворяли в толуоле и концентрировали (2x), получая названное соединение в виде желтоватобелого твердого вещества. Его использовали без дополнительной очистки в следующих реакциях. LCMS: R_t=0,86 мин, m/z=479,2 (M+1). Метод 2m acidic.

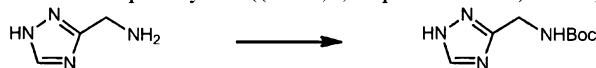
Промежуточное соединение В. трет-Бутил ((2Н-тетразол-5-ил)метил)карбамат.



В колбу, загруженную (2Н-тетразол-5-ил)метиламином (1,67 г, 16,85 ммоль), Вос-ангидридом (3,86, 17,70 ммоль) и водой (16,85 мл), добавляли NaOH (4N, 4,42 мл, 17,70 ммоль). Полученную суспензию

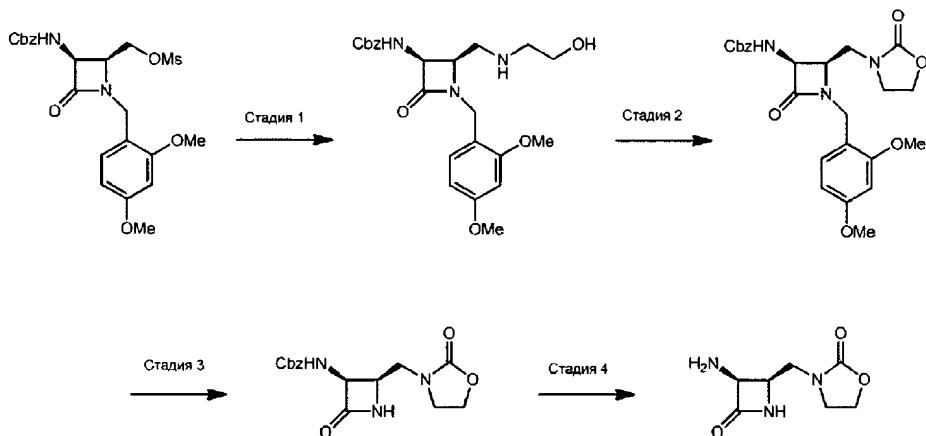
перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем охлаждали до 0°C, после чего добавляли HCl (1N) до pH 4-5. Осадок собирали фильтрацией и маточный раствор охлаждали до 0°C и повторно подкисляли с помощью HCl (1N) до pH 4-5. Собирали дополнительное количество осадка и объединяли его с первой партией, промывая большим количеством гептана с получением названного соединения (2,74 г, 82%) в виде белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,38$ мин, $m/z=200,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Промежуточное соединение C. трет-Бутил ((1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)карбамат.



К раствору 2Н-[1,2,4]триазол-3-илметиламина гидрохлорида (583 мг, 4,33 ммоль) и Вос-ангидрида (993 мг, 4,55 ммоль) в воде (5,78 мл) добавляли NaOH (4N, 1,137 мл, 4,55 ммоль). После перемешивания в течение 48 ч, белый осадок собирали фильтрацией. Твердое вещество суспендировали в гептане, подвергали обработке ультразвуком, затем фильтровали, промывая осадок на фильтре гептаном. LCMS: $R_t=0,41$ мин, $m/z=199,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Промежуточное соединение D. 3-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)оксазолидин-2-он.



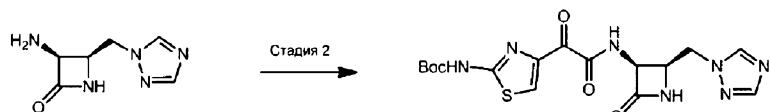
Стадия 1. Бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору ((2S,3S)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-2-ил)метилметансульфоната (6,43 г, 13,4 ммоль) в ацетонитриле (44,8 мл) добавляли этиanolамин (8,13 мл, 134 ммоль), затем DIPEA (7,0 мл, 40 ммоль). Раствор нагревали до 80°C в течение 20 ч, после чего его охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (4,47 г, 75%) в виде белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,60$ мин, $m/z=444,2$ ($M+1$).

Стадия 2. Бензил ((3S,4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (4,47 г, 10,08 ммоль) в хлороформе (50 мл) добавляли CDI (4,90 г, 30,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, его концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM , 0-5%), получая названное соединение (3,84 г, 81%) в виде белой пены. LCMS: $R_t=0,76$ мин, $m/z=470,1$ ($M+1$).

Стадия 3. Бензил ((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)карбамат. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 2, используя бензил ((3S,4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)карбамат (3,84 г, 8,18 ммоль), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (3,10 г, 11,5 ммоль) и K_2HPO_4 (1,852 г, 10,6 ммоль) в смеси ACN:вода (2:1, 136 мл) при нагревании в течение 40 мин при 90°C. Добавляли еще $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (663 г, 2,45 ммоль) и K_2HPO_4 (370 мг, 2,13 ммоль) и нагревали в течение еще 3 ч. Добавляли еще $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (332 мг, 1,23 ммоль) и K_2HPO_4 (185 мг, 1,06 ммоль) и нагревали в течение еще 2 ч, после чего концентрировали под вакуумом, удаляя большую часть ACN. Смесь разбавляли солевым раствором/EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-100%, затем MeOH-DCM , 10%) с получением названного соединения (1,61 г, 62%) в виде бежевой пены. LCMS: $R_t=0,51$ мин, $m/z=320,0$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 4. 3-((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)оксазолидин-2-он. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 3, используя бензил ((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)карбамат (96 мг, 0,30 ммоль) и Pd/C 10% type 101 фирмы Degussa (10%, 64 мг) в EtOH:MeOH (4:1, 1,5 мл) в течение 1 ч. Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без очистки. LCMS: $R_t=0,11$ мин, $m/z=186,0$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

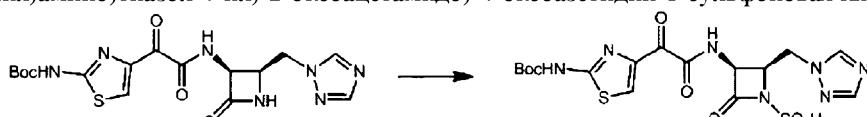
Промежуточное соединение E. трет-Бутил (4-(2-((2R,3S)-2-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)тиазол-2-ил)карбамат.



К суспензии 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоуксусной кислоты (2,72 г, 9,99 ммоль) и НАТУ (3,80, 10,0 ммоль) в DCM:DMF (3:1, 33,3 мл) при 0°C добавляли DIPEA (2,91 мл, 16,7 ммоль). Добавляли раствор (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-аминоазетидин-2-она (1,39 г, 8,33 ммоль) в DCM:DMF (1:1, 32 мл), затем DMF (3 мл) для промывки. После перемешивания в течение 48 ч, темный раствор разбавляли смесью EtOAc (150 мл)/солевой раствор (140 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (70 мл). Промывку солевым раствором повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-10%), получая названное соединение (2,38 г, 68%) в виде красного твердого вещества. LCMS: R_t=0.59 мин. m/z=422.0 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,85 (с, 1H), 9,70 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,28 (дд, J=9,3, 5,2, 1,5 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=14,2, 5,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J=14,1, 7,6 Гц, 1H), 4,18 (дт, J=7,6, 5,3 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H).

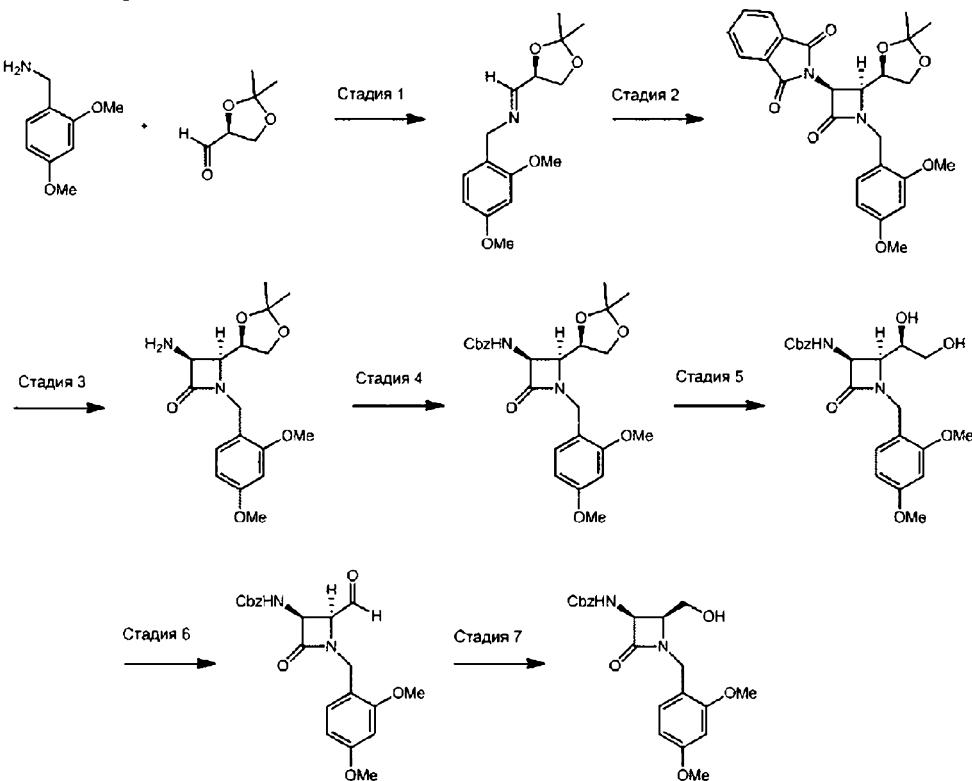
Промежуточное соединение F. $(2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-(2-(2-((трет-бутилсикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоацетамидо)-4-оксозетидин-1-сульфоновая кислота.$



К раствору трет-бутил (4-(2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)тиазол-2-ил)карбамата (200 мг, 0,475 ммоль) в DMF (4,75 мл) при 0°C добавляли $\text{SO}_3\cdot\text{DMF}$ (367 мг, 2,40 ммоль). После 16 ч перемешивания смесь концентрировали под вакуумом и очищали на смоле HP21 (ACN-вода, 0-50%), получая названное соединение (110 мг, 46%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS: R_f =0,54 мин, m/z =501,9 ($M+1$). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,87 (с, 1H), 9,75 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 5,25 (дд, J=9,1, 5,4 Гц, 1H), 4,75 (дд, J=14,3, 4,9 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=14,4, 7,6 Гц, 1H), 4,43 (дт, J=7,6, 5,2 Гц, 1H), 1,49 (с, 9H).

Промежуточное соединение G. Бензил ((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат.



Стадия 1. (R,E)-1-(2,4-диметоксифенил)-N-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метилен)метанамин. Проводили синтез в соответствии с методикой, описанной в Hubschwerlen, C. and Schmid, G. *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 2206-2209, с добавлением MgSO₄. К суспензии (S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-

карбальдегида (Carbosynth LLC, 346 г, 43% в DCM, 1,143 моль) и $MgSO_4$ (278 г) в DCM (1,5 л) при 0°C добавляли 2,4-диметоксибензиламин (193 г, 1,154 моль) в течение 20 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, фильтровали, промывая осадок на фильтре с помощью DCM (2×250 мл). Маточный раствор непосредственно использовали на стадии 2.

Стадия 2. 2-((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-4-оксоазетидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион. Проводили синтез в соответствии с методикой, описанной в Hubschwerlen, C. и Schmid, G. Helv. Chim. Acta 1983, 66, 2206-2209. После добавления TEA (322 мл, 2,31 моль) к неочищенному маточному раствору со стадии 1, охлаждали до 0°C, затем добавляли раствор 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)ацетила хлорида (284,3 г, 1,272 моль) в DCM (1 л) в течение 30 мин. Смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 16 ч, после чего промывали водой (2×1 л), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (1 л), солевым раствором (1 л), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, получая названное неочищенное соединение (631 г, количественно) в виде бледно-желтого твердого вещества. Данные 1H ЯМР очищенного образца (EtOAc-гептан, 40-60%) совпадали с литературными данными.

Стадия 3. (3S,4S)-3-амино-1-(2,4-диметоксибензил)-4-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)азетидин-2-он. К раствору неочищенного 2-((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-4-оксоазетидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (631 г, 1,143 моль, количественный выход, со стадии 2) в EtOH (8,2 л) добавляли гидрат гидразина (235 мл, 50-60%, ~4 моль) в течение 20 мин. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, промывали с помощью EtOH и концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в EtOAc (4 л), фильтровали и промывали водой (2×1 л).

Стадия 4. Бензил ((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К неочищенному органическому раствору со стадии 3 (EtOAc, 4 л), охлажденному до 0°C, добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (2,05 л), затем по каплям бензилхлорформиат (205 мл, 1,43 моль) в течение 1 ч. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток обрабатывали с помощью MeOH (2 л), фильтровали и промывали, используя MeOH (2×200 мл), с получением чистого названного соединения (155 г) в виде белого твердого вещества. Маточный раствор охлаждали до -20°C в течение 12 ч и полученный осадок собирали фильтрацией, получая дополнительное количество названного соединения (90 г) с суммарным выходом 45% за 4 стадии. LCMS: m/z=471,1 (M+1).

Стадия 5. Бензил ((2S,3S)-2-((R)-1,2-дигидроксиэтил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (267 г, 0,567 моль) в THF (3 л) добавляли раствор $TsOH \cdot H_2O$ (43,6 г, 0,229 моль) в воде (0,75 л). Двухфазную систему нагревали до 70°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовывали до pH 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и концентрировали под вакуумом. Полученную смесь фильтровали, промывали водой и сушили с получением названного соединения (240 г, 98%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS: m/z=431,1 (M+1).

Стадия 6. Бензил ((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-формил-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2S,3S)-2-((R)-1,2-дигидроксиэтил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (240 г, 0,557 моль) в EtOAc (4,5 л) добавляли раствор пербората натрия (132 г, 0,617 моль) в воде (1,125 л), и двухфазную систему нагревали до 50°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл), и объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (218 г, 98%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS: m/z=399,0 (M+1).

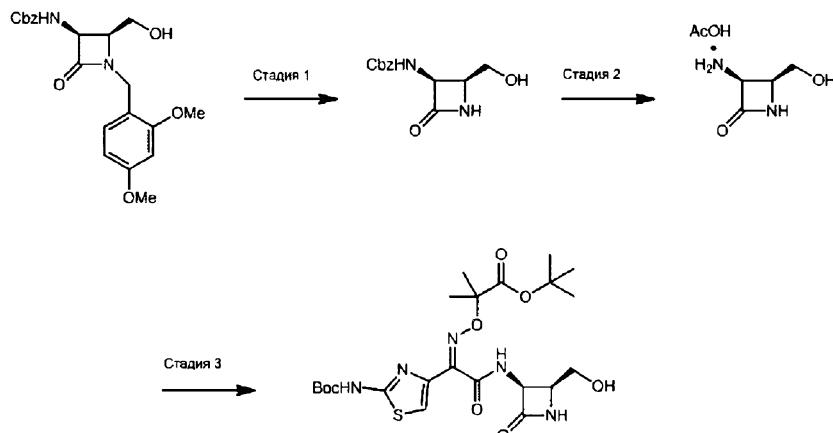
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,32 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39-7,23 (м, 5H), 7,16 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,53 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,47 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,00-4,96 (м, 2H), 4,90 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 4,38 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,29 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,05 (дд, J=5,9, 3,3 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,70 (с, 3H).

Стадия 7. Бензил ((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-формил-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (218 г, 0,546 моль) в смеси DCM:MeOH (4:1, 2,25 л) при 0°C добавляли порциями боргидрид натрия (41,3 г, 1,09 моль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего гасили холодной воды (1 л) в течение 30 мин и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×200 мл), и объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (208 г, 95%) в виде желтовато-белого твердого вещества. LCMS: m/z=401,2 (M+1).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37-7,29 (м, 5H), 7,21-7,18 (м, 1H), 6,46-6,49 (м, 2H), 5,82 (ущ.д, J=9,6 Гц, 1H), 5,18-5,08 (м, 3H), 4,45 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,28 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,76-

3,72 (м, 1H), 3,63-3,52 (м, 2H), 1,87 (дд, J=9, 6, 4,0 Гц, 1H).

Промежуточное соединение Н. трет-Бутил 2-((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2S,3S)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат.



Стадия 1. Бензил ((2S,3S)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. Синтезировали в соответствии с Mastalerz et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 1190. К раствору промежуточного соединения G (208 г, 0,529 моль) в ACN (4 л) добавляли персульфат калия (243 г, 0,899 моль), затем раствор дикалия фосфата (147,4 г, 0,846 моль) в воде (2 л). Полученную смесь нагревали до 90°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом, удаляя большую часть ACN. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (1 л, 2×200 мл), и объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексаны, 50-100%), получая названное соединение (86 г, 65%) в виде белого твердого вещества. Данные анализа совпадали с литературными данными.

Стадия 2. (2S,3S)-2-(Гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-аммония ацетат. К раствору бензил ((2S,3S)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (25 г, 100 ммоль) в MeOH (350 мл) добавляли Pd на C (10%, содержащий влагу, 2,5 г), затем AcOH (11,4 мл, 200 ммоль). Колбу вакуумировали и заполняли с помощью H₂ (3х), доводя конечное давление до 0,35 МПа. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем извлекали, фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом, получая названное неочищенное соединение (22 г) в виде светло-коричневого масла, которое непосредственно использовали на стадии 3.

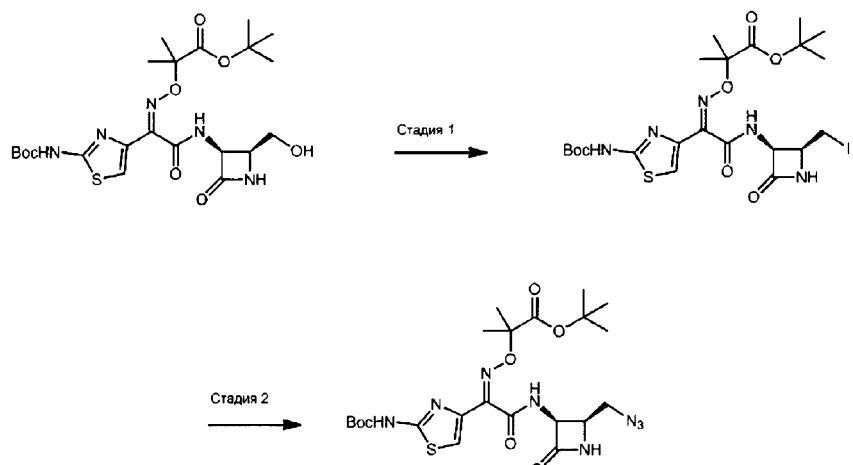
Стадия 3. трет-Бутил 2-((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2S,3S)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. К раствору (Z)-трет-бутил 2-((2-(бензо[d]тиазол-2-илтио)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноата (85 г, 116,4 ммоль) в DMF (200 мл) при 0°C добавляли раствор (2S,3S)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-аммония ацетата (22 г, 100 ммоль, количественно со стадии 2) в DMF (100 мл), затем DIPEA (52,2 мл, 300 ммоль). Смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 16 ч, после чего концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексаны, 25-100%), получая названное неочищенное соединение (44 г, 83%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS: m/z=526,1 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,94 (с, 1H), 8,02 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,43 (дд, J=7,4, 4,7 Гц, 1H), 4,25 (м, 1H), 4,02 (дд, J=8,6, 4,3 Гц, 1H), 3,86 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,52 (с, 9H), 1,44 (9H, с).

Промежуточное соединение I. (Z)-трет-бутил 2-((2-(бензо[d]тиазол-2-илтио)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат.

К суспензии (Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксолопан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (50 г, 116,4 ммоль) и 2,2'-дибензотиазолила дисульфида (54,2 г, 163 ммоль) в DCM (1 л) добавляли трифенилfosфин (44,3 г, 168,8 ммоль), затем по каплям добавляли TEA (22,7 мл, 163 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч смесь концентрировали и непосредственно использовали для синтеза промежуточного соединения Н. LCMS: m/z=579,0 (M+1).

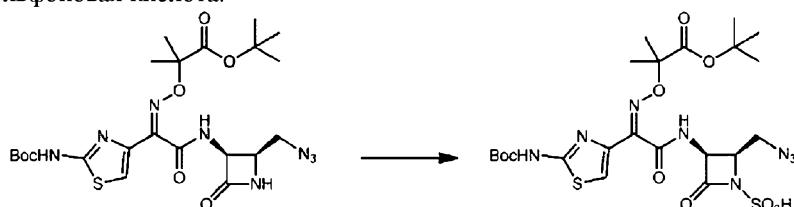
Промежуточное соединение J. трет-Бутил 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-(азидометил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метил пропаноат.



Стадия 1. трет-Бутил 2-((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2S,3S)-2-(йодметил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. К раствору промежуточного соединения H (44,0 г, 83,4 ммоль), трифенилfosфина (43,7 г, 166,8 ммоль) и имидазола (11,4 г, 166,8 ммоль) в DCM добавляли порциями йод (42,3 г, 166,8 ммоль) в течение 5 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, раствор разбавляли с помощью DCM (300 мл), промывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200 мл), водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (EtOAc-гексаны, 25-75%), получая названное соединение (33 г, 62%) в виде желтого твердого соединения. LCMS: m/z=638,0 (M-1). Данные ^1H ЯМР совпадали с данными, приведенными в патентном документе WO 2012073138 (A1).

Стадия 2. трет-Бутил 2-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(азидометил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2S,3S)-2-(йодметил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. К раствору трет-бутил 2-((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2S,3S)-2-(йодметил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноата (24,0 г, 37,6 ммоль) в THF (200 мл) при 0°C добавляли TEA (10,5 мл, 75,2 ммоль), затем тетрабутиламмония азид (13,9 г, 48,9 ммоль). Смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 16 ч, после чего выливали в смесь воды и льда (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая названное соединение (17,0 г, 82%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS: m/z=551,0 (M-1). Данные ^1H ЯМР совпадали с данными, приведенными в патентном документе WO 2012073138 (A1).

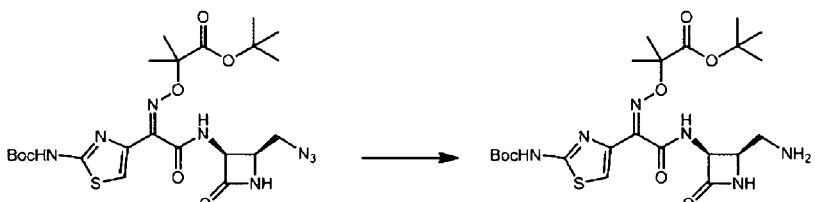
Промежуточное соединение K. (2R,3S)-2-(азидометил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота.



К раствору промежуточного соединения J (500 мг, 0,905 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли $\text{SO}_3\text{-DMF}$ (1,38 г, 9,05 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч, раствор разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали водой, затем солевым раствором до pH 7. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (500 мг, 87%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: m/z=629,85 (M-1).

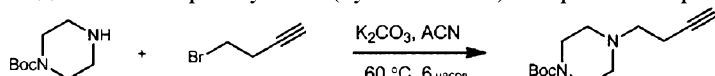
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,85 (с, 1H), 9,10 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,27 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,37-5,13 (м, 1H), 3,83-3,54 (м, 2H), 1,46-1,41 (м, 4H), 1,43-1,35 (м, 7H).

Промежуточное соединение L. трет-Бутил 2-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(аминометил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат.



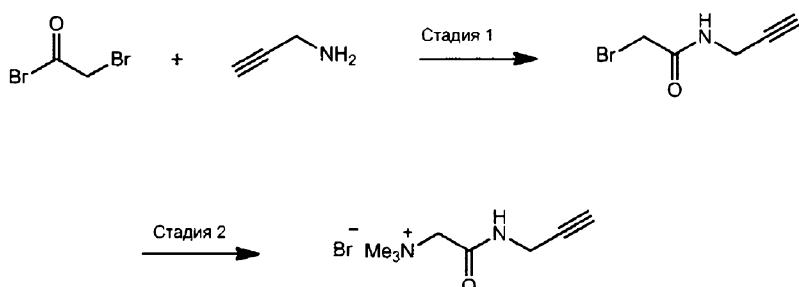
К раствору промежуточного соединения J (17,0 г, 30,8 ммоль) в EtOH (300 мл) добавляли Pd на С (10%, содержащий влагу, 2,0 г) в атмосфере азота. Колбу вакуумировали и заполняли с помощью H_2 (3х), доводя конечное давление до 0,35 МПа. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем извлекали, фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом, получая названное неочищенное соединение (15,5 г, 96%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS: m/z=527,1 (M+1). Данные 1H ЯМР соответствовали данным, приведенным в патентном документе WO 2012073138(A1).

Промежуточное соединение M. трет-Бутил 4-(бут-3-ин-1-ил)пiperазин-1-карбоксилат.



К раствору 1-Вос-пиперазина (0,5 г, 2,68 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,55 г, 4,02 ммоль), затем 4-бром-1-бутина (0,39 г, 2,95 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 6 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (0,55 г, 86%); LCMS: m/z=239,10 (M+1). Метод 2minLowP.

Промежуточное соединение N. N,N,N-тrimетил-2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)этанаминия бромид.



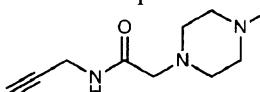
Стадия 1. 2-Бром-N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамид. К раствору бромацетилбромида (2,1 г, 10,34 ммоль) и триэтиламина (1,5 мл, 10,34 ммоль) в DCM (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли по каплям раствор пропаргиламина (0,57 г, 10,34 ммоль) в DCM (10 мл) в течение 5 мин, продолжая перемешивать. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего твердое вещество фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния 60-120 меш, 50% EtOAc:гексан), получая названное соединение (1,3 г, 72%) в виде желтоватобелого твердого вещества; LCMS: m/z=176,2 (M+1).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,68 (уш.c, 1H), 4,09 (дд, $J=5,4, 2,6$ Гц, 2H), 3,90 (с, 2H), 2,28 (т, $J=2,6$ Гц, 1H).

Стадия 2. N,N,N-тrimетил-2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)этанаминия бромид. К раствору 2-бром-N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамида (0,6 г, 3,4 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли trimethylamin (30% в MeOH, 5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растирали с эфиром, получая названное соединение (780 мг, 97%); LCMS: m/z=155,1 (M+1).

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,03 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,95 (дд, $J=5,4, 2,6$ Гц, 2H), 3,23 (с, 9H), 2,09 (с, 1H).

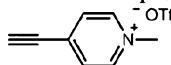
Промежуточное соединение O. 2-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамид.



К раствору 2-бром-N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамида (0,7 г, 3,98 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли по каплям N-метилпиперазин (0,66 мл, 5,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, разбавляли с помощью DCM и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток растирали со смесью эфир-пентан, получая названное соединение (0,38 г, 49%); LCMS: m/z=196,15 (M+1).

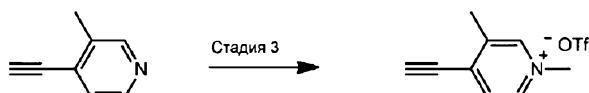
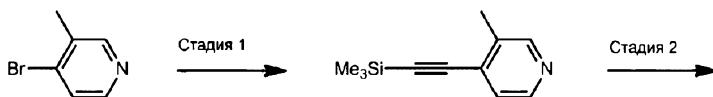
1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,06 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,86 (дд, $J=5,9, 2,5$ Гц, 2H), 3,07 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,47-2,25 (м, 8H), 2,15 (с, 3H).

Промежуточное соединение Р. 4-Этинил-1-метилпиридин-1-ия трифторметансульфонат.



Синтезировали в соответствии с Rubinsztajn et al. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 14, 1821-1824. К суспензии 4-этинилпиридина гидрохлорида (500 мг, 3,58 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C медленно добавляли водный насыщенный раствор NaHCO₃ (10 мл). После перемешивания в течение 5 мин, слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом и подвергали воздействию глубокого вакуума в течение 10 мин. Неочищенный остаток растворяли в DCM (10 мл), охлаждали до 0°C и добавляли по каплям метилтрифлат (450 мкл, 3,94 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при 0°C, добавляли эфир, осадок собирали и сушили, получая названное соединение (870 мг, 91%) в виде светло-коричневого твердого вещества. Данные анализа совпадали с литературными данными.

Промежуточное соединение Q. 4-Этинил-1,3-диметилпиридин-1-ия трифторметансульфонат.



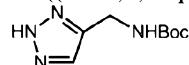
Стадия 1. 3-Метил-4-((триметилсилил)этинил)пиридин. К раствору 4-бром-3-метилпиридина гидрохлорида (5,0 г, 24,0 ммоль) в THF (дегазированном, 80 мл) добавляли йодид меди (450 мг, 2,40 ммоль) и триэтиламин (20,0 мл, 143,9 ммоль). После дегазации в течение 15 мин, добавляли тетракис(трифенилfosфин)пallадий (830 мг, 0,72 ммоль) и триметилсилилацетилен (6,10 мл, 43,16 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексаны, 10%) с получением названного соединения (3,95 г, 87%) прозрачного темного масла.

Стадия 2. 4-Этинил-3-метилпиридин. Синтезировали в соответствии с методом, описанным в патентном документе WO 2013/028590. К раствору 4-этинил-3-метилпиридина (3,79 г, 20 ммоль) в THF (50 мл) добавляли TBAF (1 М в THF, 40 мл, 40 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, раствор концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексаны, 20-40%), получая названное соединение (1,70 г, 72%) в виде желтовато-белого твердого вещества.

Стадия 3. 4-Этинил-1,3-диметилпиридин-1-ия трифторметан-сульфонат.

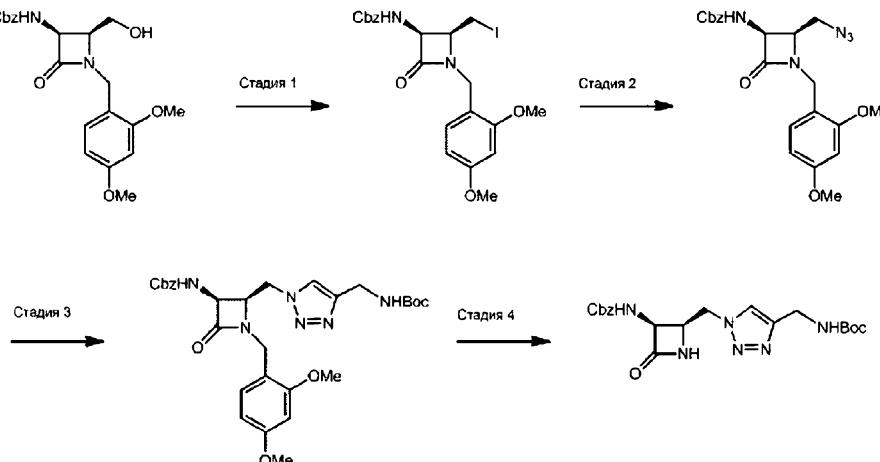
Синтезировали в соответствии с Rubinsztajn et al. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 14, 1821-1824. К раствору 4-этинил-3-метилпиридина (420 мг, 3,58 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли по каплям метилтрифлат (450 мкл, 3,94 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при 0°C, добавляли эфир и осадок собирали и сушили, получая названное соединение (863 мг, 86%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение R. трет-Бутил ((2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)карбамат.



К раствору N-Boc-пропаргиламина (1,60 г, 10,3 ммоль) в смеси DMF:MeOH (4:1, 10 мл) добавляли триметилсилазид (2,0 мл, 15,2 ммоль) и CuI (95 мг, 0,50 ммоль). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч, после чего концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле, получая названное соединение (2,0 г, 99%) в виде светло-желтого масла; LCMS: m/z=196,9 (M-1).

Промежуточное соединение S.



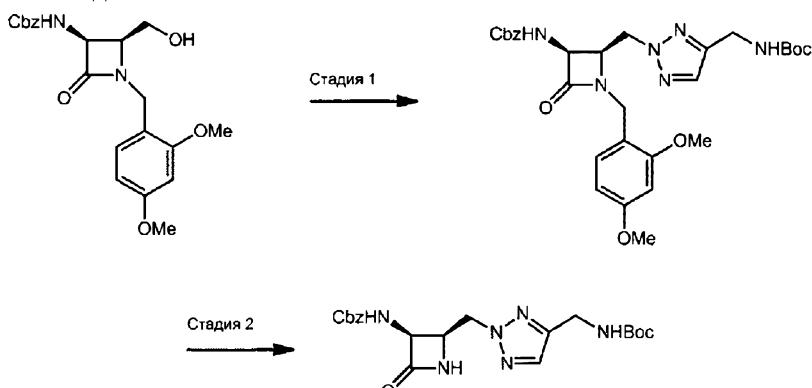
Стадия 1. Бензил ((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(йод-метил)-4 -оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору промежуточного соединения G (10 г, 25 ммоль), трифенилfosфина (19,6 г, 75 ммоль) и имидазола (5,1 г, 75 ммоль) в DCM (150 мл) при 0°C добавляли порциями йод (19 г, 75 ммоль) в течение 10 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч, промывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток суспендировали в EtOAc (150 мл) и перемешивали в течение 16 ч, после чего фильтровали, затем промывали ацетоном и MeOH, получая названное соединение (9,8 г, 77%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=510,8 (M+1).

Стадия 2. Бензил ((2R,3S)-2-(азидометил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(йодметил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (5,00 г, 9,80 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C добавляли TEA (2,73 г, 19,6 ммоль), затем раствор тетрабутиламмония азода (3,62 г, 12,7 ммоль) в THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 2%), получая названное соединение (3,4 г, 81%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. К раствору бензил ((2R,3S)-2-(азидометил)-1-(2, 4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (3,00 г, 7,06 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли смесь DMSO:вода:трет-бутиanol (1:1:1, 6 мл), трет-бутил бут-3-ин-1-илкарбамат (2,19 г, 14,1 ммоль), CuSO_4 (56 мг, 0,35 ммоль) и L-аскорбат натрия (2,01 мг, 10,6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, смесь частично концентрировали и добавляли воду, после чего твердые вещества собирали фильтрацией. Осадок на фильтре суспендировали в DCM, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая названное соединение (каль量ственно) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 4. К раствору продукта со стадии 3 (7,06 ммоль) в ACN (50 мл) добавляли персульфат калия (3,82 г, 14,1 ммоль), затем раствор дикалия фосфата (3,08 г, 17,7 ммоль) в воде (25 мл). Полученную смесь нагревали до 90°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали под вакуумом, удаляя большую часть ACN. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток промывали гексанами и ацетоном, получая названное соединение (1,72 г, 57% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=431,1 (M+1).

Промежуточное соединение T.

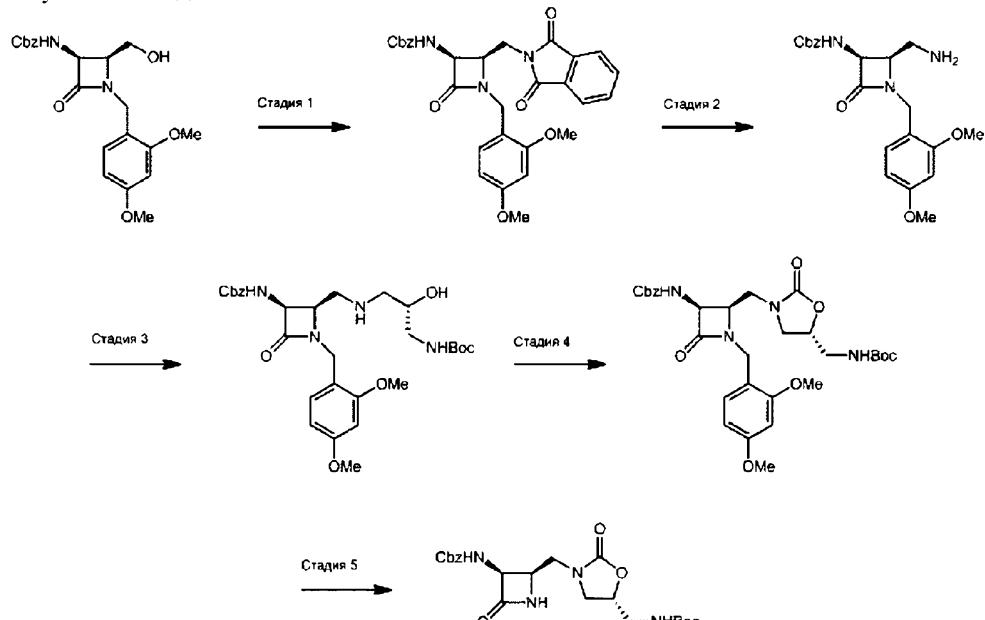


Стадия 1. Проводили реакцию Мицунобу в соответствии с общей методикой, используя раствор промежуточного соединения G (5,00 г, 12,5 ммоль), трет-бутил ((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)карбамат (2,97 мг, 15,0 ммоль), трифенилfosфин (3,93 мг, 15,0 ммоль) и DIAD (3,0 мл, 15 ммоль) в THF (100 мл).

Очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 2-5%), получая названное соединение (12,6 г, загрязненное трифенилfosфиноксидом) в виде белой пены.

Стадия 2. К раствору продукта со стадии 1 (12,5 ммоль) в ACN (150 мл) добавляли раствор персульфата калия (6,76 г, 25,0 ммоль) и дикалия фосфата (5,44 г, 31,2 ммоль) в воде (75 мл). Полученную смесь нагревали до 90°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали под вакуумом, и неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая названное соединение (2,23 г, 41% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=428,9 (M-1).

Промежуточное соединение U.



Стадия 1. Бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат.

Проводили реакцию Мицуобу в соответствии с общей методикой, используя промежуточное соединение G (5,00 г, 12,5 ммоль), фталимид (1,83 г, 12,5 ммоль), трифенилфосфин (3,93 г, 15,0 ммоль), DIAD (3,03 г, 15,0 ммоль) и THF (150 мл). После перемешивания в течение 16 ч, образовавшийся осадок фильтровали, получая названное соединение (5,67 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

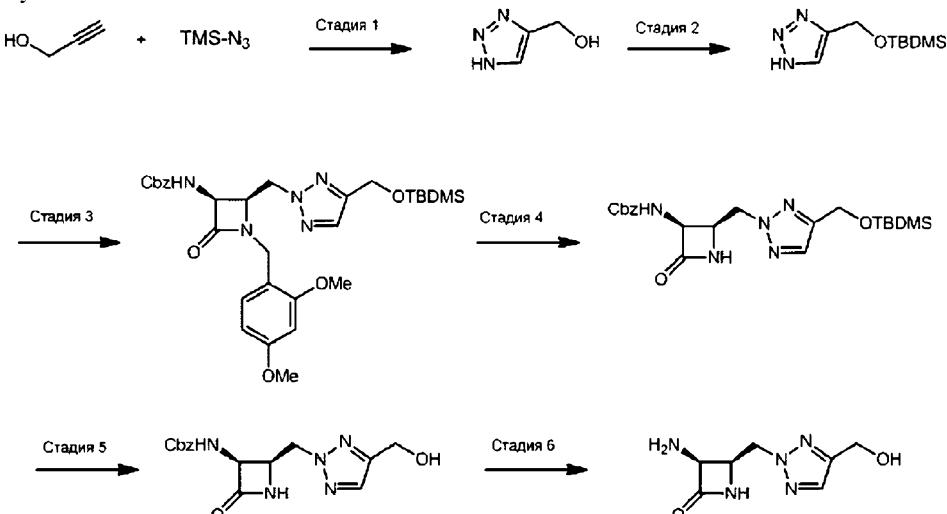
Стадия 2. Бензил ((2R,3S)-2-(аминометил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (4,40 г, 8,31 ммоль) в смеси DCM:MeOH (5:1, 60 мл) добавляли гидрат гидразина (1,50 г, 25,0 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч, осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали, получая названное соединение (количественно) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. К раствору бензил ((2R,3S)-2-(аминометил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (8,31 ммоль) в смеси DCM:MeOH (13:1, 43 мл) добавляли (R)-трет-бутил (оксиран-2-илметил)карбамат. После перемешивания в течение 16 ч смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 2-10%), получая названное соединение (2,2 г, 46%) в виде белой пены.

Стадия 4. К раствору продукта со стадии 3 (2,20 г, 3,85 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C добавляли CDI (1,12 г, 6,92 ммоль). После перемешивания при 15°C в течение 2 ч, раствор концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 1-5%) с получением названного соединения (2,10 г, 91%) в виде белой пены.

Стадия 5. К раствору продукта со стадии 4 (2,10 г, 3,51 ммоль) в ACN (40 мл) добавляли раствор персульфата калия (1,89 г, 7,02 ммоль) и дикалия фосфата (1,52 г, 8,75 ммоль) в воде (20 мл). Полученную смесь нагревали до 90°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали, экстрагировали с помощью EtOAc, и органический слой концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 2-5%), получая названное соединение (660 мг, 42%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS: m/z=449,09 (M+1).

Промежуточное соединение V.



Стадия 1. (1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанол. К раствору пропаргилового спирта (11,2 г, 200 ммоль) в DMF (160 мл) и MeOH (40 мл) добавляли CuI (1,9 г, 10 ммоль) и триметилсилил азид (34,6 г, 300 ммоль). После нагревания до 100°C в течение 16 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (предположительно, количественно). Неочищенное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. 4-(((трет-Бутилдиметилсилокси)метил)-1Н-1,2,3-триазол. К раствору (1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (30 г, 200 ммоль) в DCM (160 мл) добавляли имидазол (20,4 г, 300 ммоль), затем порциями TBDMSCl (33,3 г, 220 ммоль) в твердом виде. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в EtOAc (500 мл) и промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексаны, 5-30%) с получением названного соединения (30,2 г, 71%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия 3. Бензил ((2R,3S)-2-(((трет-бутилдиметилсилокси)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (0,94 г, 2,34 ммоль), 4-(((трет-бутилдиметилсилокси)метил)-1Н-1,2,3-триазола (0,5 г, 2,34 ммоль) и PPh₃ (0,74 г, 2,81 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C медленно добавляли DIAD (0,57 г, 2,81 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексаны, 20-30%) с получением названного соединения (1,25 г, 89%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS: m/z=594,3 (M-1).

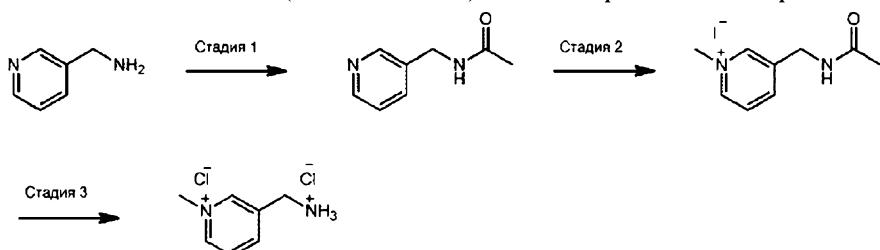
Стадия 4. Бензил ((2R,3S)-2-(((трет-бутилдиметилсилокси)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2R,3S)-2-(((трет-бутилдиметилсилокси)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (1,25 г, 2,1 ммоль) в CH₃CN (20 мл) добавляли K₂S₂O₈ (0,73 г, 2,7 ммоль), затем раствор K₂HPO₄ (0,84 г, 4,8 ммоль) в воде (10 мл). После перемешивания при 90°C в течение 1 ч, добавляли еще K₂S₂O₈ (0,23 г, 0,84 ммоль). После нагревания при 90°C в течение еще 2 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 1-3%) с получением названного соединения (0,44 г, 47%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS: m/z=446,2 (M+1).

Стадия 5. Бензил ((2R,3S)-2-(((гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2R,3S)-2-(((трет-бутилдиметилсилокси)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (10,8 г, 24,4 ммоль) в THF (100 мл) добавляли медленно TBAF (1 М в THF, 26,6 мл, 26,6 ммоль) в течение 15 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 1-5%) с получением названного соединения (6,8 г, 85%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS: m/z=330,0 (M+1).

Стадия 6. (3S,4R)-3-амино-4-(((гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)азетидин-2-он. К раствору бензил ((2R,3S)-2-(((гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (1,54 г, 4,65 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли Pd/C (10%, 0,51 г, 4,65 ммоль). После пере-

мешивания при комнатной температуре в течение 4 ч, реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (предположительно, количественно). Неочищенное вещество непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. LCMS: $R_t=0,12$ мин, $m/z=198,0$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Промежуточное соединение W. 3-(Аммониометил)-1-метилпиридин-1-ия хлорид.



Стадия 1. N-(пиридин-3-илметил)ацетамид. Синтезировали в соответствии с Plater et al. Org. Biomol. Chem. 2009, 7, 1633. К раствору пиридин-3-илметанамина (9,42 мл, 92 ммоль) в воде (103 мл) при 10°C добавляли уксусный ангидрид (10,47 мл, 111 ммоль), перемешивали при скорости, при которой внутренняя температура не поднималась выше 25°C. После перемешивание в течение еще 18 ч, раствор концентрировали под вакуумом, затем совместно испаряли с толуолом (3x) с получением названного соединения (14,22 г, количественно) в виде прозрачного масла. LCMS: $R_t=0,12$ мин, $m/z=151,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,49 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 7,65 (дд, $J=7,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 6,59-6,49 (м, 1H), 4,43 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,02 (с, 3H).

Стадия 2. 3-(Ацетамидометил)-1-метилпиридин-1-ия йодид. К раствору N-(пиридин-3-илметил)ацетамида (13,89 г, 92 ммоль) в DCM при 0°C добавляли метилийодид (8,10 мл, 129 ммоль). Охлаждающую баню удаляли через 10 мин и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч, после чего его концентрировали под вакуумом и использовали без очистки на стадии 3. LCMS: $R_t=0,18$ мин, $m/z=164,9$ ($M+$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,91-8,87 (м, 2H), 8,58 (ущ.с, 1H), 8,42 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,09 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,43 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,35 (с, 3H), 1,92 (с, 3H).

Стадия 3. 3-(Аммониометил)-1-метилпиридин-1-ия хлорид. Суспензию 3-(ацетамидометил)-1-метилпиридин-1-ия йодида (26,9 г, 92 ммоль) в HCl (6N, 307 мл, 1,84 моль) нагревали до 100°C в течение 3 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении (температура бани 80°C). Полученное красное масло отверждали в течение ночи и растирали с MeOH и фильтровали с получением названного соединения (8,76 г, 49%) в виде желтовато-белого твердого вещества. Фильтрат концентрировали до красного масла, которое после стояния в течение 4 дней превращалось в твердое вещество, которое собирали и промывали холодным MeOH, получая вторую партию (6,5 г, 36%). LCMS: $R_t=0,11$ мин, $m/z=123,0$ ($M+$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,18 (с, 1H), 9,03 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,45 (ущ.с, 3H), 8,24 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,38 (с, 3H), 4,30 (с, 2H).

Описанные выше промежуточные соединения и аналогичные соединения, полученные такими же способами, могут быть использованы для получения соединений формулы (I) в соответствии с приведенными в изобретении схемами синтезов. Следующие далее примеры иллюстрируют синтез выбранных соединений формулы (I) и предлагают методы, которые могут быть адаптированы для синтеза других соединений формулы (I).

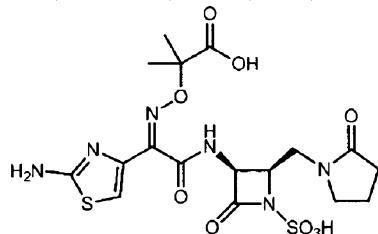
Пример 1. 2-(((Z)-(1-(2-аминоизол-4-ил)-2-оксо-2-((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат. Раствор промежуточного соединения L (100 мг, 0,190 ммоль), метил-4-бромбутират (25 мкл, 0,194 ммоль) и TEA (27 мкл, 0,194 ммоль) в DMF (1,3 мл) нагревали до 70°C в течение 16 ч при перемешивании, после чего температуру поднимали до 90°C. После 6 ч дополнительного нагревания, раствор разбавляли с помощью HCl (1N) и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x), и объединенные органические слои промывали водным 5% раствором LiCl, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 50-100%, затем MeOH-EtOAc, 0-7%), получая названное соединение (21 мг, 18%) в виде пены. LCMS: $R_t=0,88$ мин, $m/z=595,4$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 2. (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-оксо-4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-

метилпропаноат (43 мг, 0,072 ммоль) в DMF (725 мкл) обрабатывали с помощью $\text{SO}_3\cdot\text{DMF}$ (111 мг, 0,725 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем разбавляли с помощью EtOAc и выливали в водный раствор LiCl (5%). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, получая названное неочищенное соединение (55 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,77$ мин, $m/z=675,3$ ($M+1$). Метод 2m acidic. Неочищенное соединение использовали на стадии 3 без дополнительной очистки.

Стадия 3. 2-(((Z)-(1-(2-аминоизол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Следовали общей методике удаления защитной группы с помощью кислоты, используя (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)амино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-оксо-4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-сульфоновую кислоту (55 мг, 0,072 ммоль), DCM (720 мкл) и TFA (333 мкл, 4,32 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (6 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,35$ мин, $m/z=519,0$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (400 МГц, $D_2\text{O}$): δ 7,17 (с, 1H), 5,46 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,71-4,64 (м, 1H), 3,92 (дд, $J=14,7, 8,7$ Гц, 1H), 3,71-3,55 (м, 2H), 3,49 (дд, $J=14,7, 4,1$ Гц, 1H), 2,42 (тд, $J=8,0, 4,8$ Гц, 2H), 2,08 (п, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,54 (с, 3H).

Пример 2. 2-(((Z)-(1-(2-аминоизол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксоксазолидин-3-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((2-((трет-бутилдиметилсил)окси)этил)амино)метил)-4-оксаазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. Раствор промежуточного соединения L (500 мг, 0,949 ммоль) и (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (204 мкл, 0,949 ммоль) в ACN (3,2 мл) нагревали при 80°C в микроволновой печи в течение 30 мин, затем выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. Повторно нагревали до 100°C в течение 45 мин в микроволновой печи, затем выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч, после чего раствор разбавляли с помощью EtOAc и промывали водным раствором карбоната натрия (2 M), сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-100% затем MeOH-DCM, 10%) с получением названного соединения (111 мг, 17%). LCMS: $R_t=1,03$ мин, $m/z=685,4$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,30 (ущ.с, 1H), 5,57-5,50 (м, 1H), 4,09-4,01 (м, 1H), 3,77-3,61 (м, 3H), 3,09 (дд, $J=12,6, 3,7$ Гц, 1H), 2,87-2,71 (м, 3H), 1,56 (с, 6H), 1,53 (с, 9H), 1,44 (с, 9H), 0,86 (с, 9H), 0,03 (с, 3H), 0,03 (с, 3H).

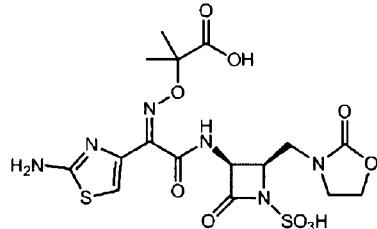
Стадия 2. трет-Бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-4-оксаазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. Синтезировали в соответствии с Seki et al. Synlett 1995, 609-611. К раствору трет-бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((2-((трет-бутилдиметилсил)окси)этил)амино)метил)-4-оксаазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноата (111 мг, 0,162 ммоль) в DMF:NMP (2,7:1, 1,62 мл) добавляли гидрофторид фторида аммония (37,0 мг, 0,648 ммоль). После перемешивания в течение 65 ч, раствор разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного названного соединения (92 мг, 99%). Неочищенный материал непосредственно использовали на стадии 3. LCMS: $R_t=0,76$ мин, m/z 571,3 ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 3. трет-Бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксоксазолидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. Синтезировали в соответствии с патентным документом PCT Int. Appl. 2011061760. Раствор трет-бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-4-оксаазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноата (92 мг, 0,161 ммоль) в хлороформе (806 мкл) обрабатывали с помощью CDI (131 мг, 0,806 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, раствор разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хро-

матографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-10%), получая названное соединение (91 мг, 95%) в виде оранжевого масла. LCMS: R_t=0,86 мин, m/z=597,2 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-1-сульфоновая кислота. Раствор трет-бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат (91 мг, 0,153 ммоль) в DMF (объем 763 мкл) обрабатывали с помощью SO₃-DMF (234 мг, 1,525 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, раствор разбавляли с помощью EtOAc, промывали солевым раствором (3x), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (100 мг, 97%) в виде оранжевого твердого вещества. LCMS: R_t=0,78 мин, m/z=677,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Следовали общей методике удаления защитной группы с помощью кислоты, используя (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-1-сульфоновую кислоту (100 мг, 0,148 ммоль), DCM (1,5 мл) и TFA (569 мкл, 7,39 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом preparative ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода и модификатор 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (10 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. LCMS: R_t=0,32 мин, m/z=521,0 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,33 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,22 (дд, J=8,8, 5,7 Гц, 1H), 4,23-4,11 (м, 3H), 3,75-3,62 (м, 2H предположительно; перекрывается пиком воды), 3,60-3,51 (м, 1H предположительно; перекрывается пиком воды), 3,34 (дд, J=14,6, 5,5 Гц, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,40 (с, 3H).

Пример 3. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)этил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. Раствор промежуточного соединения L (650 мг, 1,234 ммоль) и (9Н-флуорен-9-ил)метил (2-оксоэтил)карбамата (365 мг, 1,234 ммоль) в DCE (12,3 мл) обрабатывали с помощью триацетоксиборгидрида натрия (1,377 г, 6,17 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч, смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-10%), получая названное соединение (435 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. LCMS: R_t=1,00 мин, m/z=792,3 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,11 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,89 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,67 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,41 (т, J=7,2 Гц, 2H), 7,32 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,19 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,20 (дд, J=9,1, 5,0 Гц, 1H), 4,30 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,24-4,17 (м, 1H), 3,76 (дд, J=8,8, 5,3, 3,7 Гц, 1H), 3,11-2,97 (м, 2H), 2,76 (дд, J=12,5, 3,7 Гц, 1H), 2,63-2,52 (м, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,42 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

Стадия 2. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((2-аминоэтил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-

метилпропаноат. Раствор трет-бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)этил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноата (435 мг, 0,549 ммоль) в DMF (2,75 мл) обрабатывали пиperiдином (1,1 мл, 11 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, раствор разбавляли толуолом и концентрировали (3x). Неочищенный остаток очищали методом preparative ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (238 мг, 64%) в виде белого порошка. LCMS: R_t=0,68 мин, m/z=570,3 (M+1). Метод 2m acidic.

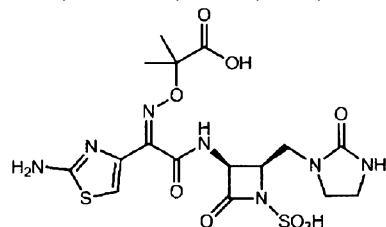
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,12 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,17 (дд, J=8,3, 4,9 Гц, 1H), 3,76 (дт, J=8,7, 4,7 Гц, 1H), 2,81-2,51 (м, 6H), 1,44 (с, 9H), 1,41 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

Стадия 3. трет-Бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-

оксо-4-((2-оксоимидазо-лидин-1-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат. К раствору трет-бутил 2-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((2-аминоэтил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноата (100 мг, 0,151 ммоль) в хлороформе (756 мкЛ) добавляли CDI (98 мг, 0,604 ммоль), затем TEA (105 мкЛ, 0,756 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, раствор разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (73 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. Это неочищенное вещество использовали на стадии 4. LCMS: $R_t=0,70$ мин, $m/z=596,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 4. (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-оксо-4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)азетидин-1-сульфоновая кислота. Раствор трет-бутил 2-((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропаноата (73 мг, 0,123 ммоль) в DMF (613 мкЛ) обрабатывали с помощью $\text{SO}_3\cdot\text{DMF}$ (94 мг, 0,613 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, раствор разбавляли с помощью EtOAc, промывали солевым раствором (3x), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (99 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,74$ мин, $m/z=676,3$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 5. 2-((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-оксо-4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)азетидин-1-сульфоновую кислоту (99 мг, 0,147 ммоль), DCM (1,47 мл) и TFA (566 мкЛ, 7,35 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (4,8 мг) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,31$ мин, $m/z=520,0$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,25 (дд, $J=9,0, 5,0$ Гц, 1Н), 6,83 (с, 1Н), 5,21 (дд, $J=9,0, 5,8$ Гц, 1Н), 4,06-4,00 (м, 1Н), 3,65 (дд, $J=14,5, 4,7$ Гц, 1Н), 3,33-3,30 (м, 1Н предположительно; перекрывается пиком воды), 3,25 (дд, $J=14,5, 6,9$ Гц, 2Н предположительно; перекрывается пиком воды), 3,17 (ddd, $J=16,7, 8,6, 6,7$ Гц, 2Н), 1,43 (с, 3Н), 1,42 (с, 3Н).

Пример 4. 2-((Z)-2-((2R,3S)-2-((5-(аминометил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. В сосуд для проведения реакций при повышенном давлении объемом 75 мл загружали промежуточное соединение А (1,50 г, 3,13 ммоль), промежуточное соединение В (1,108 г, 4,70 ммоль), K_2CO_3 (1,733 г, 12,54 ммоль), NaI (564 мг, 3,76 ммоль) и DMF (10 мл), затем нагревали до 70°C при перемешивании. Через 3 ч добавляли еще промежуточного соединения В (1,108 г, 4,70 ммоль), K_2CO_3 (1,733 г, 12,54 ммоль) и NaI (394 мг, 2,63 ммоль) и продолжали нагревание. После суммарно 8 ч нагревания, смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли, используя EtOAc/солевой раствор и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (3x), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток объединяли с другим образцом, полученным по такой же методике и с такими же количествами реагентов, и очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM, 0-30%), получая изомер 2Н-тетразола (2,15 г, 60%) и изомер 1Н-тетразола (443 мг, 12%) в виде белых твердых веществ. A-LCMS: $R_t=0,97$ мин, $m/z=582,3$ ($M+1$). Метод 2m acidic. B-LCMS: $R_t=0,93$ мин, $m/z=582,3$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 2. Синтезировали в соответствии с Mastalerz et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 1190. К раствору изомера 2Н-тетразола (2,15 г, 3,70 ммоль) со стадии 1 в ACN:вода (2:1, 61,5 мл) добавляли $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,40 г, 5,18 ммоль), затем K_2HPO_4 (837 мг, 4,81 ммоль). Полученную смесь нагревали до 90°C в течение 1,5 ч, после чего добавляли еще $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (300 мг, 1,11 ммоль) и K_2HPO_4 (167 мг, 0,961 ммоль). После 3,5 ч дополнительного нагревания при 90°C, реакционную смесь разбавляли с помощью ACN и концентрировали под вакуумом, удаляя большую часть ACN. Смесь разбавляли, используя воду/EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5x), и объединенные органические слои сушили над

Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM, 50%) с получением названного соединения (785 мг, 49%). LCMS: $R_t=0,77$ мин, $m/z=432,3$ (M+1). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (500 МГц, ACN-d₃) δ 7,49-7,30 (м, 5H), 6,76 (уш.с, 1H), 6,55-6,41 (м, 1H), 5,85 (уш.с, 1H), 5,03-5,21 (м, 3H), 4,88-4,71 (м, 2H), 4,52-4,43 (м, 3H), 4,39-4,24 (м, 1H), 1,50-1,35 (м, 9H).

Стадия 3. трет-Бутил ((2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2Н-тетразол-5-ил)метил)карбамат. Синтезировали в соответствии с методикой, описанной в Malmstrom et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 5293. Колбу с раствором соединения со стадии 2 (785 мг, 1,819 ммоль) в EtOAc:MeOH (5:1, 65 мл) вакуумировали и заполняли аргоном (2x), затем добавляли Pd на C (10%, 581 мг). Систему вакуумировали и заполняли H_2 (3x). После 21 ч перемешивания смесь фильтровали через целит, промывая с помощью MeOH, концентрировали под вакуумом, растворяли в толуоле и повторно концентрировали (3x). Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без очистки. LCMS: $R_t=0,37$ мин, $m/z=298,3$ (M+1). Метод 2m acidic.

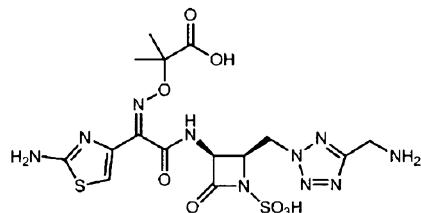
Стадия 4. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат.

К раствору (Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (938 мг, 2,18 ммоль) в DCM:DMF (5:1, 8,5 мл) при 0°C добавляли DIPEA (953 мкЛ, 5,46 ммоль), затем НАТУ (830 мг, 2,18 ммоль). К полученному раствору добавляли раствор трет-бутил ((2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2Н-тетразол-5-ил)метил)карбамата (541 мг, 1,82 ммоль) в DCM:DMF (5:1, 8,5 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали под вакуумом, растворяли в EtOAc и промывали солевым раствором. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором (3x), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM, 30-50%), получая названное соединение (897 мг, 70%) в виде пурпурного твердого вещества. LCMS: $R_t=1,01$ мин, $m/z=709,3$ (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота.

трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат (200 мг, 0,282 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали с помощью $\text{SO}_3\text{-DMF}$ (432 мг, 2,82 ммоль). Пурпурный раствор мгновенно становился зеленым. После 20 мин перемешивания добавляли еще $\text{SO}_3\text{-DMF}$ (432 мг, 2,82 ммоль). Через еще 20 мин добавляли еще $\text{SO}_3\text{-DMF}$ (432 мг, 2,82 ммоль). Через 20 мин раствор разбавляли смесью EtOAc/солевой раствор и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (185 мг, 83%). LCMS: $R_t=0,91$ мин, $m/z=789,1$ (M+1). Метод 2m acidic.

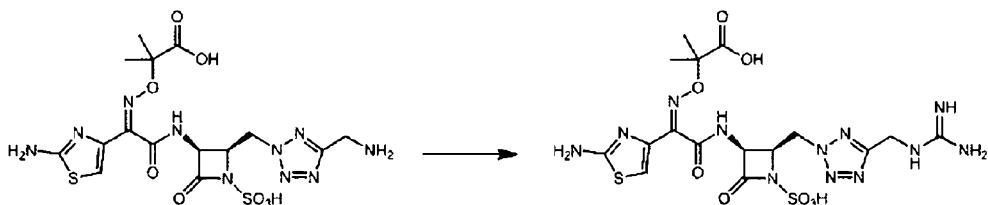
Стадия 6. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-(аминометил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (185 мг, 0,234 ммоль), DCM (2,34 мл) и TFA (1,08 мл, 14,06 ммоль), в течение 1,5 ч. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (55,5 мг, 45%) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,30$ мин, $m/z=533,0$ (M+1). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,34 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,55 (уш.с, 3H), 7,34 (уш.с, 2H), 6,73 (с, 1H), 5,37 (дд, $J=8,7, 5,5$ Гц, 1H), 5,19-5,13 (м, 1H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,62-4,57 (м, 1H), 4,43-4,37 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Пример 5. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((5-(гуанидинометил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



К раствору 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-(аминометил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановой кислоты (20 мг, 0,038 ммоль) и пиразол-1-карбоксамидина гидрохлорида (11,6 мг, 0,079 ммоль) в DMF (376 мкЛ) добавляли DIPEA (26,2 мкЛ, 0,150 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч, раствор концентрировали под вакуумом. Добавляли толуол и повторно концентрировали (3x). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (11 мг, 45%) в виде белого порошка. LCMS: R_t=0,31 мин, m/z=575,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,49-7,04 (м, 5H), 6,74 (уш.с, 1H), 5,26 (уш.с, 1H), 5,14-5,07 (м, 1H), 4,98-4,90 (м, 1H), 4,65 (уш.с, 2H), 4,59-4,52 (м, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Пример 6. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-(аминометил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 2, используя соответствующий изомер 1Н-тетразола, полученный на стадии 1 в примере 4 (442 мг, 0,760 ммоль), K₂S₂O₈ (288 мг, 1,064 ммоль) и K₂HPO₄ (172 мг, 0,988 ммоль) в ACN:вода (2:1, 12,6 мл) при 90°C в течение 1,5 ч. Добавляли еще K₂S₂O₈ (62 мг, 0,228 ммоль) и K₂HPO₄ (42 мг, 0,198 ммоль) и нагревали в течение еще 3,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью ACN и концентрировали под вакуумом, удаляя большую часть ACN. Смесь разбавляли водой/EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5x), и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM, 50%), с получением названного соединения (179 мг, 54%). LCMS: R_t=0,72 мин, m/z=432,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. трет-Бутил ((1-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-1Н-тетразол-5-ил)метил)карбамат. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 3, используя продукт со стадии 1 (179 мг, 0,415 ммоль) и Pd на C (10%, 132 мг) в EtOAc:MeOH (10:1, 13,8 мл), в течение 21 ч. Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без очистки. LCMS: R_t=0,37 мин, m/z=298,3 (M+1). Метод 2m acidic.

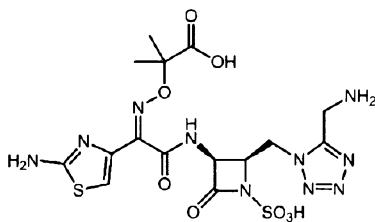
Стадия 3. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат.

Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 3, используя (Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусную кислоту (214 мг, 0,498 ммоль), DIPEA (953 мкЛ, 5,46 ммоль) и HATU (830 мг, 2,18 ммоль) в DCM:DMF (5:1, 3,6 мл) при 0°C, затем раствор трет-бутил ((1-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-1Н-тетразол-5-ил)метил)карбамата (123 мг, 0,415 ммоль) в DCM:DMF (4,3:1, 3,7 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь подвергали аналогичной обработке, затем очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM), получая названное соединение (174 мг, 59%) в виде светло-пурпурного твердого вещества. LCMS: R_t=1,03 мин, m/z=709,2 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)acetамидо)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота.

Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 4, используя трет-бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат (100 мг, 0,141 ммоль) и SO₃-DMF (216 мг, 1,41 ммоль) в DMF (1,4 мл), в течение 20 мин при комнатной температуре. Подвергали аналогичной обработке с получением названного соединения (100 мг, 89%). LCMS: R_t=0,91 мин, m/z=789,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-(аминометил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутил)окси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((5-(((трет-бутилкарбонил)амино)метил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (100 мг, 0,126 ммоль), DCM (1,26 мл) и TFA (584 мкЛ, 7,58 ммоль), в течение 1,5 ч. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (18,7 мг, 28%) в виде белого порошка. LCMS: Rt=0,31 мин, m/z=533,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (с, 2H), 6,79 (с, 1H), 5,35 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 4,79-4,61 (м, 2H), 4,59-4,53 (м, 1H), 4,47-4,35 (м, 2H), 1,36 (уш.с, 6H).

Пример 7. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1, соединение 1. Бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат.

Стадия 1, соединение 2. Бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((5-метил-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат.

Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 1, используя промежуточное соединение А (1,0 г, 2,1 ммоль), 5-метил-2Н-тетразол (527 мг, 6,27 ммоль), K₂CO₃ (1,44 г, 10,5 ммоль), NaI (470 мг, 3,13 ммоль) в DMF (10 мл), при 70°C в течение 4 ч. Дополнительного введения реагента не требовалось. После охлаждения до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM), получая названное соединение 1 (680 мг, 70%) и названное соединение 2 (221 мг, 23%) в виде твердых веществ. 1-LCMS: R_f=0,87 мин, m/z=467,2 (M+1). Метод 2m acidic. 2-LCMS: R_f=0,80 мин, m/z=467,2 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. Бензил ((2R,3S)-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 2, используя бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((5-метил-2Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат (202 мг, 0,433 ммоль), K₂S₂O₈ (164 мг, 0,606 ммоль) и K₂HPO₄ (98 мг, 0,563 ммоль) в ACN:вода (2:1, 7,4 мл), при 90°C в течение 1,5 ч. Добавляли еще K₂S₂O₈ (35 мг, 0,13 ммоль) и K₂HPO₄ (20 мг, 0,11 ммоль) и нагревали в течение еще 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали под вакуумом. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-10%), с получением названного соединения (111 мг, 81%). LCMS: R_f=0,58 мин, m/z=317,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,43-7,30 (м, 5H), 6,34 (уш.с, 1H), 6,01 (уш.с, 1H), 5,28-5,21 (м, 1H), 5,20-5,12 (м, 3H), 4,92 (дд, J=14,3, 3,9 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=14,2, 7,9 Гц, 1H), 4,48-4,27 (м, 2H), 2,53 (с, 3H).

Стадия 3. (3S,4R)-3-амино-4-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)азетидин-2-он. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 3, используя бензил ((2R,3S)-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат (111 мг, 0,351 ммоль) и Pd на C (10%, 50 мг) в EtOAc:MeOH (5:1, 7,0 мл), в течение 3 ч. Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без очистки. LCMS: Rt=0,14 мин, m/z=183,2 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. трет-Бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 3, используя (Z)-2-(((1-(трет-бутил)окси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусную кислоту (130 мг, 0,302 ммоль), DIPEA (158 мкЛ, 0,906 ммоль) и HATU (138 мг, 0,362 ммоль) в DCM:DMF (2:1, 3,0 мл) при 0°C, затем раствор (3S,4R)-3-амино-4-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)азетидин-2-она (55 мг, 0,30 ммоль) в DCM:DMF (2:1, 3,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали под вакуумом, растворяли в EtOAc, промывали водой, затем солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM), получая названное соединение (179 мг, 99%) в виде твердого вещества. LCMS: R_f=0,93 мин, m/z=594,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутил)окси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота.

Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 4, используя трет-бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-

бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат (179 мг, 0,302 ммоль) и $\text{SO}_3\cdot\text{DMF}$ (462 мг, 3,02 ммоль) в DMF (3,0 мл), в течение 1 ч при комнатной температуре. Раствор разбавляли с помощью EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (количество). LCMS: $R_t=0,80$ мин, $m/z=674,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 6. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((5-метил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (203 мг, 0,302 ммоль), DCM (3,0 мл) и TFA (1,39 мл, 18,1 ммоль), в течение 2 ч. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (37 мг, 24%) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,35$ мин, $m/z=518,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,03 (с, 1H), 5,37 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,08-4,97 (м, 1H), 4,90-4,80 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).

Пример 8. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((5-метил-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

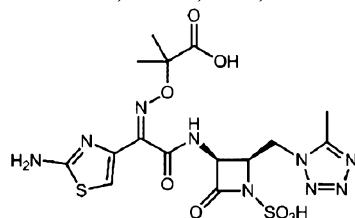
Стадия 1. Бензил ((2R,3S)-2-((5-метил-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 2, используя бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((5-метил-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат (221 мг, 0,474 ммоль), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (179 мг, 0,663 ммоль) и K_2HPO_4 (107 мг, 0,616 ммоль) в ACN:вода (2:1, 7,9 мл), при 90°C в течение 1,5 ч. Добавляли еще $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (38,4 мг, 0,142 ммоль) и K_2HPO_4 (21,5 мг, 0,123 ммоль) и нагревали в течение еще 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали под вакуумом. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM , 0-10%), с получением названного соединения (97 мг, 65%). LCMS: $R_t=1,00$ мин, $m/z=317,3$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 2. (3S,4R)-3-амино-4-((5-метил-1Н-тетразол-1-ил)метил)азетидин-2-он. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 3, используя бензил ((2R,3S)-2-((5-метил-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат (97 мг, 0,31 ммоль) и Pd на C (10%, 50 мг) в EtOH:MeOH (5:1, 3,0 мл) в течение 3 ч. Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без очистки. LCMS: $R_t=0,11$ мин, $m/z=183,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 3. трет-Бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((5-метил-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 3, используя (Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусную кислоту (130 мг, 0,302 ммоль), DIPEA (158 мкЛ, 0,906 ммоль) и НАТУ (115 мг, 0,302 ммоль) в DCM:DMF (2:1, 3,0 мл) при 0°C, затем раствор (3S,4R)-3-амино-4-((5-метил-1Н-тетразол-1-ил)метил)азетидин-2-она (55 мг, 0,30 ммоль) в DCM:DMF (2:1, 3,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали под вакуумом, растворяли в EtOAc, промывали водой, затем солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM), получая названное соединение (133 мг, 74%) в виде твердого вещества. LCMS: $R_t=0,92$ мин, $m/z=594,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 4. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((5-метил-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 4, используя трет-бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((5-метил-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат (133 мг, 0,224 ммоль) и $\text{SO}_3\cdot\text{DMF}$ (343 мг, 2,24 ммоль) в DMF (2,24 мл), в течение 1 ч при комнатной температуре. Раствор разбавляли с помощью EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (количество). LCMS: $R_t=0,85$ мин, $m/z=674,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 5. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((5-метил-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((5-метил-1Н-тетразол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (151 мг, 0,224 ммоль), DCM (2,24 мл) и TFA (1,04 мл, 13,45 ммоль) в течение 2 ч. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (14,4 мг, 11%) в виде белого порошка. LCMS: R_t=0,55 мин, m/z=518,1 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,04 (с, 1H), 5,37 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,83-4,77 (м, 1H), 4,76-4,54 (м, 2H предположительно; перекрывается пиком растворителя), 2,48 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Пример 9. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. Бензил ((2R,3S)-2-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. В колбу объемом 20 мл для проведения реакций при микроволновом излучении загружали промежуточное соединение А (250 мг, 0,522 ммоль), 1,2,4-триазол (54 мг, 0,784 ммоль), K₂CO₃ (215 мг, 1,56 ммоль), NaI (94 мг, 0,63 ммоль) и DMF (2 мл), затем нагревали до 70°C при перемешивании. Через 4 ч добавляли еще 1,2,4-триазол (54 мг, 0,784 ммоль), K₂CO₃ (215 мг, 1,56 ммоль) и NaI (94 мг, 0,63 ммоль) и продолжали нагревание. После нагревания суммарно в течение 7 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли смесью DCM/солевой раствор и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Добавляли толуол и концентрировали под вакуумом (баня 40°C). Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-гептан, 50%) с получением названного соединения (156 мг, 66%). LCMS: R_t=0,77 мин, m/z=452,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. Бензил ((2R,3S)-2-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 2, используя бензил ((2R,3S)-2-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат (101 мг, 0,224 ммоль), K₂S₂O₈ (85 мг, 0,313 ммоль) и K₂HPO₄ (50,7 мг, 0,291 ммоль) в смеси ACN:вода (2:1, 61,5 мл), при нагревании в течение 2 ч при 90°C. Добавляли еще K₂S₂O₈ (18,1 мг, 0,067 ммоль) и K₂HPO₄ (10,1 мг, 0,058 ммоль) и нагревали в течение еще 1,5 ч. Добавляли еще K₂S₂O₈ (18,1 мг, 0,067 ммоль) и K₂HPO₄ (10,1 мг, 0,058 ммоль) и нагревали в течение еще 1 ч. Разбавляли с помощью ACN и концентрировали под вакуумом, удаляя большую часть ACN. Смесь разбавляли смесью вода/DCM, затем добавляли EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5x), и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 10%) с получением названного соединения (38 мг, 56%). LCMS: R_t=0,50 мин, m/z=302,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (500 МГц, ACN-d₃) δ 8,17 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,49-7,31 (м, 4H), 6,82-6,74 (м, 1H), 6,67 (ущ.с, 1H), 5,18-5,01 (м, 3H), 4,49-4,42 (м, 1H), 4,37-4,30 (м, 1H), 4,21 (кв., J=5,4 Гц, 1H).

Стадия 3. (3S,4R)-4-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-аминоазетидин-2-он. К раствору бензил ((2R,3S)-2-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (38 мг, 0,126 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли палладиевую чернь (6,7 мг, 0,063 ммоль), затем муравьиную кислоту (339 мкл, 8,83 ммоль). После 1 ч перемешивания смесь фильтровали через целит, промывая с помощью MeOH, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Раствор лиофилизировали, и неочищенный материал непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=0,14 мин, m/z=168,1. (M+1). Метод 2m acidic.

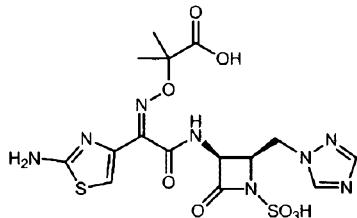
Стадия 4. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. К суспензии (Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (81 мг, 0,19 ммоль) в DCM (800 мкл) при 0°C добавляли DIPEA (88 мкл, 0,504 ммоль), затем HATU (72 мг, 0,190 ммоль). Для гомогенизирования смеси добавляли несколько капель DMF. К полученному раствору добавляли раствор (3S,4R)-4-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-аминоазетидин-2-она (21 мг, 0,126 ммоль) в DCM (1 мл). После 1,5 ч перемешивания разбавляли смесью вода/DCM и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM) с получением названного соединения (47 мг, 65%). LCMS: R_t=0,88 мин, m/z=579,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. (2R,3S)-2-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота.

трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат (44 мг, 0,076 ммоль) в DMF (760 мкл) обрабатывали с помощью SO₃·DMF (116 мг, 0,760 ммоль). После 1 ч перемешивания раствор разбавляли смесью EtOAc/солевой раствор и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (количественно) в виде белого твердого вещества.

LCMS: R_t=0,81 мин, m/z=659,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 6. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутил)оксипропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутил)оксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (50,1 мг, 0,076 ммоль), DCM (760 мкЛ) и TFA (351 мкЛ, 4,56 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (14,8 мг, 34%) в виде белого порошка. LCMS: R_t=0,31 мин, m/z=503,1 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (д, J=8,83 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,28 (дд, J=8,8, 5,4 Гц, 1H), 4,74-4,64 (м, 1H), 4,58 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,32 (д, J=5,7 Гц, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,41 (с, 3H).

Пример 10. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((3-(аминометил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. ((2S,3S)-3-((benziloksi)karbonil)amino)-1-(2,4-dimetoksybenzil)-4-oxoazetidin-2-ил)metilmetsansulfonat (3,10 г, 6,48 ммоль), трет-бутил ((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)карбамат (1,926 г, 9,72 ммоль), K₂CO₃ (1,35 г, 9,72 ммоль) и NaI (1,165 г, 7,78 ммоль) суспендировали в DMF (20 мл) и нагревали до 70°C при перемешивании. Через 3 ч добавляли еще трет-бутил ((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)карбамата (1,926 г, 9,72 ммоль), K₂CO₃ (1,35 г, 9,72 ммоль) и NaI (777 мг, 8,10 ммоль) и нагревали в течение еще 4 ч, после чего разбавляли с помощью смеси EtOAc/вода и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (3x), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-гептан, 0-70%) с получением 3-замещенного изомера (1,16 г, 31%) вместе с 5-замещенным изомером (375 мг, 10%). А-LCMS: R_t=0,87 мин, m/z=581,2 (M+1). Метод 2m acidic. В-LCMS: R_t=0,94 мин, m/z=581,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,86 (с, 1H), 7,44-7,31 (м, 4H), 7,29 (с, 3H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,49-6,37 (м, 2H), 5,25-5,04 (м, 3H), 4,54-4,43 (м, 2H), 4,43-4,22 (м, 3H), 4,13 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,90-3,71 (м, 7H), 1,36-1,51 (м, 9H).

Стадия 2. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 2, используя 3-замещенный изомер со стадии 1 (1,16 г, 2,00 ммоль), K₂S₂O₈ (756 мг, 2,80 ммоль) и K₂HPO₄ (452 мг, 2,60 ммоль) в смеси ACN:вода (2:1, 33,3 мл) при нагревании в течение 1,5 ч при 90°C. Добавляли еще K₂S₂O₈ (162 мг, 0,599 ммоль) и K₂HPO₄ (90 мг, 0,52 ммоль) и нагревали в течение еще 3,5 ч, после чего концентрировали под вакуумом, удаляя большую часть ACN. Смесь разбавляли смесью вода/EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5x), и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM, 0-100%) с получением названного соединения (416 мг, 48%). LCMS: R_t=0,71 мин, m/z=431,3 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (500 МГц, ACN-d₃) δ 8,08 (с, 1H), 7,49-7,25 (м, 5H), 6,82-6,60 (м, 2H), 5,81-5,62 (м, 1H), 5,21-5,03 (м, 3H), 4,48-4,07 (м, 6H), 1,46-1,33 (м, 9H).

Стадия 3. трет-Бутил ((1-((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)карбамат. Синтезировали в соответствии с методикой, описанной в Malmstrom et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 5293. Колбу с раствором продукта со стадии 2 (416 мг, 0,966 ммоль) в EtOAc:MeOH (5:1, 32,2 мл) вакуумировали и заполняли аргоном (2x), затем добавляли Pd на C (10%, 103 мг). Систему вакуумировали и заполняли H₂ (3x). После 21 ч перемешивания добавляли MeOH (282 мкЛ). После еще 4 ч перемешивания смесь фильтровали через целит, промывая с помощью MeOH, концентрировали под вакуумом, растворяли в толуоле и повторно концентрировали (3x). Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без очистки. LCMS: R_t=0,33 мин, m/z=297,2 (M+1). Метод 2m acidic.

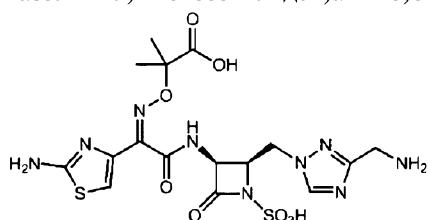
Стадия 4. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((3-((трет-бутил)оксикарбонил)амино)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутил)оксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат.

К суспензии (Z)-2-(((1-(трет-бутил)оксикарбонил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)амино)-2-((трет-бутил)оксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (47 мг, 0,109 ммоль) в DCM:DMF (12:1, 6,5 мл) при 0°C добавляли DIPEA (505 мкЛ, 2,89 ммоль), затем HATU (440 мг, 1,16 ммоль). К полученному рас-

твому добавляли раствор трет-бутил ((1-((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)карбамата (286 мг, 0,964 ммоль) в DCM:DMF (14:1, 7,5 мл). После 1 ч перемешивания разбавляли смесью вода/EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором (3x), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM, 70%) с получением названного соединения (428 мг, 63%). LCMS: $R_t=0,99$ мин, $m/z=708,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 5. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z))-2-(((2R,3S)-2-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат (200 мг, 0,283 ммоль) в DMF (2,0 мл) обрабатывали с помощью SO·DMF (433 мг, 2,83 ммоль). После 20 мин перемешивания раствор разбавляли смесью EtOAc/солевой раствор и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (предположительно, количественно) в виде белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,91$ мин, $m/z=788,4$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

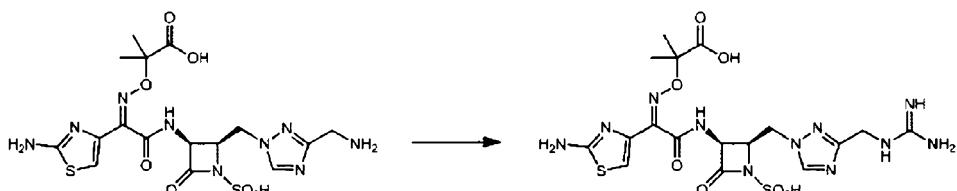
Стадия 6. 2-(((Z))-2-(((2R,3S)-2-((3-(аминометил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-(((Z) -2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (223 мг, 0,283 ммоль), DCM (2,89 мл) и TFA (1,31 мл, 16,98 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом preparative ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (99 мг, 65%) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,31$ мин, $m/z=532,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,45 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,39 (уш.с, 3H), 7,32 (с, 2H), 6,74 (с, 1H), 5,23 (дд, $J=8,5, 5,7$ Гц, 1H), 4,76-4,65 (м, 1H), 4,62-4,55 (м, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 4,16-4,08 (м, 2H), 1,36 (с, 3H), 1,43 (с, 3H).

Пример 11. 2-(((Z))-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((3-(гуанидинометил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метил пропановая кислота.



К раствору 2-(((Z))-2-(((2R,3S)-2-((3-(аминометил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановой кислоты (25 мг, 0,047 ммоль) и пиразол-1-карбоксамицина гидрохлорида (10,9 мг, 0,099 ммоль) в DMF (470 мкл) добавляли DIPEA (33 мкл, 0,188 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч, раствор концентрировали под вакуумом. Добавляли толуол и повторно концентрировали (3x). Неочищенный остаток очищали методом preparative ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (16 мг, 52%) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,31$ мин, $m/z=574,3$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,45 (уш.с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,86 (уш.с, 1H), 7,31 (уш.с, 3H), 6,74 (уш.с, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,22 (уш.с, 1H), 4,69-4,59 (м, 1H), 4,60-4,50 (м, 1H), 4,45-4,36 (м, 2H), 4,34-4,26 (м, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,41 (с, 3H).

Пример 12. 2-(((Z))-2-(((2R,3S)-2-((5-(аминометил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 2, используя 5-замещенный изомер со

стадии 1 примера 10 (361 мг, 0,622 ммоль), $K_2S_2O_8$ (235 мг, 0,870 ммоль) и K_2HPO_4 (115 мг, 0,808 ммоль) в смеси ACN:вода (2:1, 10,4 мл), при нагревании в течение 1,5 ч при 90°C. Добавляли еще $K_2S_2O_8$ (50 мг, 0,187 ммоль) и K_2HPO_4 (23 мг, 0,162 ммоль) и нагревали в течение еще 3,5 ч, после чего концентрировали под вакуумом, удаляя большую часть ACN. Смесь разбавляли водой/EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5x), и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM, 0-100%) с получением названного соединения (155 мг, 58%). LCMS: $R_t=0,71$ мин, $m/z=431,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

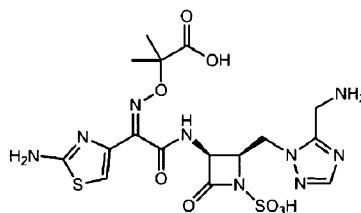
Стадия 2. трет-Бутил ((1-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил)карбамат. Синтезировали в соответствии с примером 7, стадия 3. Колбу с раствором продукта со стадии 1 (134 мг, 0,311 ммоль) в EtOAc:MeOH (5:1, 10,4 мл) вакуумировали и заполняли аргоном (2x), затем добавляли Pd на C (10%, 33 мг). Систему вакуумировали и заполняли H_2 (3x). После 21 ч перемешивания добавляли MeOH (282 мкл). После еще 4 ч перемешивания смесь фильтровали через целит, промывая с помощью MeOH, концентрировали под вакуумом, растворяли в толуоле и повторно концентрировали (3x). Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без очистки. LCMS: $R_t=0,38$ мин, $m/z=297,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 3. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат.

К суспензии (Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (160 мг, 0,373 ммоль) в DCM:DMF (30:1, 3,1 мл) при 0°C добавляли DIPEA (163 мкл, 0,933 ммоль), затем НАТУ (142 мг, 0,373 ммоль). К полученному раствору добавляли раствор трет-бутил ((1-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил)карбамат (92 мг, 0,311 ммоль) в DCM:DMF (30:1, 3,1 мл). После 1 ч перемешивания раствор концентрировали под вакуумом и помещали в EtOAc/солевой раствор. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3x), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM, 70%) с получением названного соединения (128 мг, 58%). LCMS: $R_t=0,97$ мин, $m/z=708,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 4. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат (128 мг, 0,181 ммоль) в DMF (1,3 мл) обрабатывали с помощью $SO_3\cdot DMF$ (277 мг, 1,81 ммоль). После 20 мин перемешивания раствор разбавляли смесью EtOAc/солевой раствор и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (предположительно, количественно) в виде белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,90$ мин, $m/z=788,3$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

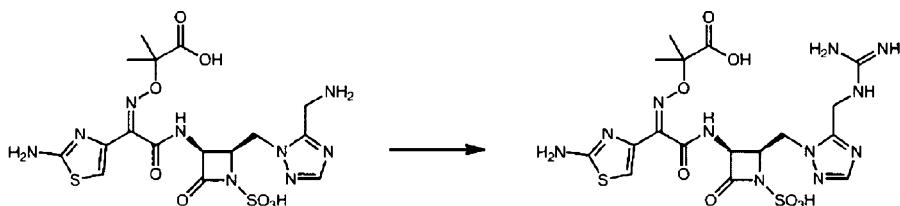
Стадия 5. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-(аминометил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (143 мг, 0,181 ммоль), DCM (1,81 мл) и TFA (837 мкл, 10,9 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (60 мг, 62%) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,28$ мин, $m/z=532,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,23 (d, J=9,1 Гц, 1H), 8,40 (ущ.с, 3H), 8,06 (с, 1H), 7,59-7,27 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 5,37 (dd, J=9,0, 5,5 Гц, 1H), 4,61-4,51 (м, 1H), 4,49-4,34 (м, 3H), 4,25 (dd, J=15,3, 5,8 Гц, 1H), 1,37 (с, 6H).

Пример 13. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((5-(гуанидинометил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



К раствору 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(аминометил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановой кислоты (25 мг, 0,047 ммоль) и пиразол-1-карбоксамидина гидрохлорида (10,9 мг, 0,099 ммоль) в DMF (470 мкл) добавляли DIPEA (33 мкл, 0,188 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч, раствор концентрировали под вакуумом. Добавляли толуол и повторно концентрировали (3x). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (13 мг, 42%) в виде белого порошка. LCMS: R_t=0,29 мин, m/z=574,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,96-7,78 (м, 1Н), 7,41-6,96 (м, 5Н), 6,80-6,71 (м, 1Н), 6,55 (с, 1Н), 5,42-5,32 (м, 1Н), 4,75-4,63 (м, 1Н), 4,62-4,42 (м, 1Н), 4,39-4,28 (м, 1Н), 1,38 (с, 3Н), 1,34 (с, 3Н).

Пример 14. 2-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. Бензил ((3S,4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)азетидин-3-ил)карбамат. ((2S,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-2-ил)метилметансульфонат (860 мг, 1,80 ммоль), пиридин-2(1Н)-он (855 мг, 8,99 ммоль), K₂CO₃ (1,74 г, 12,6 ммоль) и NaI (746 мг, 4,49 ммоль) суспендировали в DMF (6,9 мл) и нагревали до 80°C при перемешивании. Через 4 ч охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM) с получением названного соединения (304 мг, 35%). LCMS: R_t=0,79 мин, m/z=478,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,28 (м, 6Н), 7,07 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 6,93-6,85 (м, 1Н), 6,55 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 6,40 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 6,35 (дд, J=8,2, 2,4 Гц, 1Н), 6,10-6,02 (м, 1Н), 5,87 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 5,10 (с, 2Н), 4,93 (ущ.с, 1Н), 4,63 (д, J=14,5 Гц, 1Н), 4,27-4,10 (м, 1Н), 3,97 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 3,88 (д, J=14,5 Гц, 1Н), 3,78 (с, 3Н), 3,76 (с, 3Н).

Стадия 2. Бензил ((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)азетидин-3-ил)карбамат. Продуцили синтез так же, как в примере 4, стадия 2, используя бензил ((3S,4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)азетидин-3-ил)карбамат (361 мг, 0,622 ммоль), K₂S₂O₈ (225 мг, 0,833 ммоль) и K₂HPO₄ (135 мг, 0,773 ммоль) в ACN:вода (2:1, 9,9 мл) при нагревании в течение 1,5 ч при 90°C. Добавляли еще K₂S₂O₈ (45 мг, 0,17 ммоль) и K₂HPO₄ (26,9 мг, 0,155 ммоль) и нагревали в течение еще 30 мин, после чего концентрировали, повторно растворяли в EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-10%) с получением названного соединения (157 мг, 81%). LCMS: R_t=0,56 мин, m/z=328,2 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3, соединение 1. 1-((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)пиридин-2(1Н)-он.

Стадия 3, соединение 2. 1-((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)пиперидин-2-он. Синтезировали в соответствии с примером 7, стадия 3. Колбу с раствором бензил ((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)азетидин-3-ил)карбамата (157 мг, 0,480 ммоль) в EtOH:MeOH (5:1, 4,8 мл) вакуумировали и заполняли аргоном (2x), затем добавляли Pd на С (10%, 33 мг). Систему вакуумировали и заполняли H₂ (3x). Через 3 ч перемешивания смесь фильтровали через целит, промывая с помощью MeOH, и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 4, соединение 1. трет-Бутил 2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоуксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат.

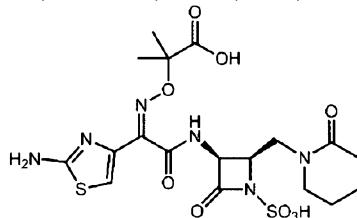
Стадия 4, соединение 2. трет-Бутил 2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоуксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат.

К суспензии (Z)-2-(((1-(трет-бутоуксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (60 мг, 0,14 ммоль) в DCM:DMF (1:1, 1,4 мл) при 0°C добавляли DIPEA (73 мкл, 0,42 ммоль), затем HATU (63,7 мг, 0,168 ммоль). К полученному раствору, через 20 мин, добавляли раствор смеси 1-((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)пиридин-2(1Н)-она и 1-((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)пиперидин-2-она (90 мг, ~0,46 ммоль) в DCM (200 мкл). После 1 ч перемешивания, концентрировали под вакуумом и растворяли в EtOAc, про-

мывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM) с получением названного соединения 1 (54 мг) и названного соединения 2 (30 мг). 1-LCMS: $R_t=0,88$ мин, $m/z=605,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic. 2-LCMS: $R_t=0,90$ мин, $m/z=609,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 5. $(3S,4R)$ -3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1-ил)метил)азетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилен)амино)окси)-2-метилпропаноат (30 мг, 0,049 ммоль) в DMF (493 мкл) обрабатывали с помощью $\text{SO}_3\cdot\text{DMF}$ (151 мг, 0,986 ммоль). После 1 ч перемешивания раствор разбавляли с помощью EtOAc , промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (предположительно, количественно) в виде белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,78$ мин, $m/z=689,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

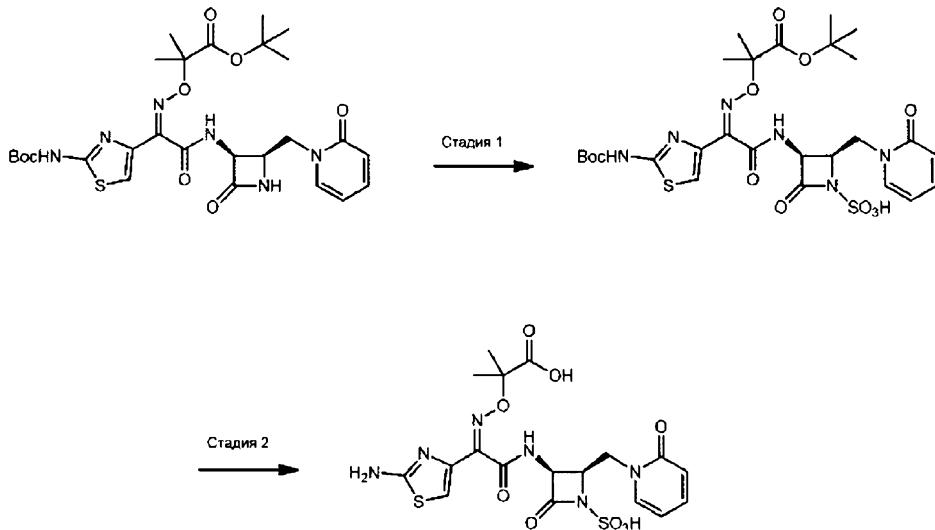
Стадия 6. 2-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя $(3S,4R)$ -3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1-ил)метил)азетидин-1-сульфоновую кислоту (34 мг, 0,049 ммоль), DCM (494 мкл) и TFA (228 мкл, 2,96 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (5,2 мг, 17%) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,63$ мин, $m/z=533,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic polar.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,02 (с, 1Н), 5,27 (д, $J=5,5$ Гц, 1Н), 4,59-4,48 (м, 1Н), 3,61 (д, $J=4,7$ Гц, 2Н), 3,48-3,37 (м, 1Н), 3,32 (д, $J=5,9$ Гц, 1Н), 2,34-2,13 (м, 2Н), 1,78-1,57 (м, 4Н), 1,39 (ущ.с, 6Н).

Пример 15. 2-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Стадия 1. $(3S,4R)$ -3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)азетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилен)амино)окси)-2-метилпропаноат (54 мг, 0,089 ммоль) в DMF (893 мкл) обрабатывали с помощью $\text{SO}_3\cdot\text{DMF}$ (205 мг, 1,34 ммоль). После 1 ч перемешивания раствор разбавляли с помощью EtOAc , промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (количественно) в виде белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,76$ мин, $m/z=685,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 2. 2-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота. Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя $(3S,4R)$ -3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-

оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-оксо-4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)азетидин-1-сульфоновую кислоту (61 мг, 0,089 ммоль), DCM (891 мкл) и TFA (412 мкл, 5,35 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (9,6 мг, 19%) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,57$ мин, $m/z=529,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic polar.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,59 (д, $J=6,7$ Гц, 1Н), 7,56-7,48 (м, 1Н), 7,05 (с, 1Н), 6,50 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 6,39 (т, $J=6,7$ Гц, 1Н), 5,30 (д, $J=5,9$ Гц, 1Н), 4,47 (дд, $J=14,5, 2,7$ Гц, 1Н), 4,07 (дд, $J=14,5, 8,6$ Гц, 1Н), 1,37 (с, 3Н), 1,36 (с, 3Н).

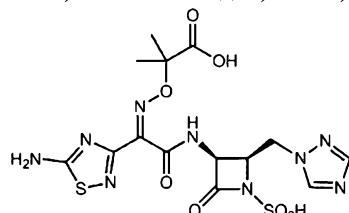
Пример 16. 2-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-аминоазетидин-2-он. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 3, используя бензил ((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксаазетидин-3-ил)карбамат (250 мг, 0,830 ммоль) и Pd на С (10%, 125 мг) в EtOH:MeOH (4:1, 8,3 мл) в течение 3 ч. Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без очистки. LCMS: $R_t=0,13$ мин, $m/z=168,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 2. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксаазетидин-3-ил)амино)-1-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат. К суспензии (Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)уксусной кислоты (129 мг, 0,299 ммоль) в DCM:DMF (1:1, 3 мл) при 0°C добавляли DIPEA (157 мкл, 0,897 ммоль), затем НАТУ (136 мг, 0,359 ммоль). К полученному раствору через 20 мин добавляли раствор (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-аминоазетидин-2-она (50 мг, 0,299 ммоль) в DCM. После 2 ч перемешивания, концентрировали под вакуумом и растворяли в EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM) с получением названного соединения (100 мг, 58%). LCMS: $R_t=0,82$ мин, $m/z=580,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 3. (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)ацетамидо)-4-оксаазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксаазетидин-3-ил)амино)-1-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат (100 мг, 0,173 ммоль) в DMF (1,7 мл) обрабатывали с помощью SO₃·DMF (396 мг, 2,59 ммоль). После 1 ч перемешивания раствор разбавляли с помощью EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (количественно) в виде белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,74$ мин, $m/z=660,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 4. 2-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)ацетамидо)-4-оксаазетидин-1-сульфоновую кислоту (114 мг, 0,173 ммоль), DCM (1,7 мл) и TFA (800 мкл, 10,4 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (46 мг, 46%) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,42$ мин, $m/z=504,0$ ($M+1$). Метод 2m acidic polar.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,42 (д, $J=8,6$ Гц, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 8,21 (ущ.с, 2Н), 8,10 (с, 1Н), 5,22 (дд, $J=8,6, 5,5$ Гц, 1Н), 4,67-4,58 (м, 1Н), 4,56-4,47 (м, 1Н), 4,28 (кв., $J=5,5$ Гц, 1Н), 1,39 (с, 3Н), 1,34 (с, 3Н).

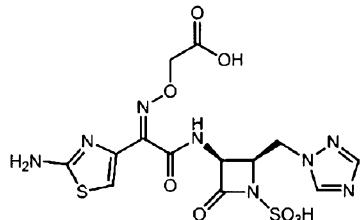
Пример 17. 2-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)уксусная кислота.

Стадия 1. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксаазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)ацетат. К раствору (Z)-2-((2-((трет-бутокси)-2-оксоэтокси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (108 мг, 0,269 ммоль) в DCM (2,7 мл) при 0°C добавляли DIPEA (141 мкл, 0,808

ммоль), затем НАТУ (113 мг, 0,296 ммоль). К полученному раствору, через 20 мин, добавляли раствор (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-аминоазетидин-2-она (50 мг, 0,299 ммоль) в DCM. После 1 ч перемешивания разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM) с получением названного соединения (106 мг, 72%). LCMS: $R_t=0,78$ мин, $m/z=551,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 2. (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтокси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)ацетат (100 мг, 0,182 ммоль) в DMF (1,8 мл) обрабатывали с помощью $\text{SO}_3\text{-DMF}$ (278 мг, 1,82 ммоль). После 1 ч перемешивания раствор разбавляли с помощью EtOAc, промывали ледяной водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (количественно) в виде белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,71$ мин, $m/z=631,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 3. 2-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)уксусная кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтокси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (97 мг, 0,154 ммоль), DCM (1,54 мл) и TFA (711 мкЛ, 9,23 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (22,7 мг, 22%) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,28$ мин, $m/z=475,0$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

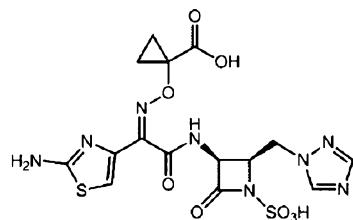
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,50 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,25 (дд, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 4,69-4,49 (м, 4H), 4,36 (дт, $J=7,4, 4,9$ Гц, 1H).

Пример 18. 1-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1. Бензидрил 1-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоксилат. К раствору (Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексопокси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (синтезированной в соответствии с Yamawaki et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 15, 6716-6732) (150 мг, 0,279 ммоль) в DCM:DMF (1:1, 2,8 мл) при 0°C добавляли DIPEA (146 мкЛ, 0,837 ммоль), затем НАТУ (127 мг, 0,335 ммоль). К полученному раствору, через 20 мин, добавляли раствор (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-аминоазетидин-2-она (51 мг, 0,31 ммоль) в DCM. После 1 ч перемешивания разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM) с получением названного соединения (147 мг, 77%). LCMS: $R_t=0,98$ мин, $m/z=687,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 2. (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексопокси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. Бензидрил 1-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоксилат (147 мг, 0,214 ммоль) в DMF (2,14 мл) обрабатывали с помощью $\text{SO}_3\text{-DMF}$ (328 мг, 2,14 ммоль). После 1 ч перемешивания раствор разбавляли с помощью EtOAc, промывали ледяной водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (количественно) в виде белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,89$ мин, $m/z=767,0$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 3. 1-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (164 мг, 0,214 ммоль), DCM (2,14 мл) и TFA (989 мкл, 12,8 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (50 мг, 41%) в виде белого порошка. LCMS: $R_f=0,29$ мин, $m/z=501,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,31 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,09 (с, 1Н), 6,83 (с, 1Н), 5,26 (дд, $J=9,0, 5,5$ Гц, 1Н), 4,67 (дд, $J=14,5, 4,3$ Гц, 1Н), 4,49-4,39 (м, 1Н), 4,33 (дд, $J=7,4, 5,5, 4,3$ Гц, 1Н), 1,34-1,27 (м, 4Н).

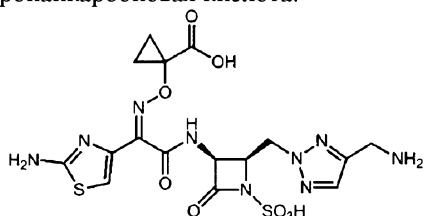
Пример 19. 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексокарбоновая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил ((2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)карбамат. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 3, используя промежуточное соединение Т (1,20 г, 2,79 ммоль) и Pd на С (10%, 830 мг) в EtOAc:MeOH (5:1, 24 мл), в течение 19 ч. Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без очистки. LCMS: $R_f=0,41$ мин, $m/z=297,0$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 2. Бензгидрил 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексокарбоксилат. К раствору (Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (синтезированной в соответствии с Yamawaki et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 15, 6716-6732) (1,50 г, 2,79 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C добавляли DIPEA (1,22 мл, 6,98 ммоль) и НА-TU (1,11 г, 2,93 ммоль). После подогревания до комнатной температуры, добавляли раствор трет-бутил ((2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)карбамата (827 мг, 2,79 ммоль) в DCM:DMF (1,7:1, 12,7 мл). После 1 ч перемешивания разбавляли с помощью DCM и промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-90%), с получением названного соединения (1,92 г, 84%) в виде пурпурного масла. LCMS: $R_f=1,08$ мин, $m/z=816,5$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 3. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. Бензгидрил 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексокарбоксилат (1,92 г, 2,35 ммоль) в DMF (20 мл) обрабатывали с помощью $\text{SO}_3\cdot\text{DMF}$ (3,60 г, 23,5 ммоль). После 30 мин перемешивания раствор разбавляли смесью EtOAc/вода и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (1,98 г, 94%) в виде пурпурной пены. LCMS: $R_f=0,99$ мин, $m/z=896,4$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 4. 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексокарбоновая кислота.

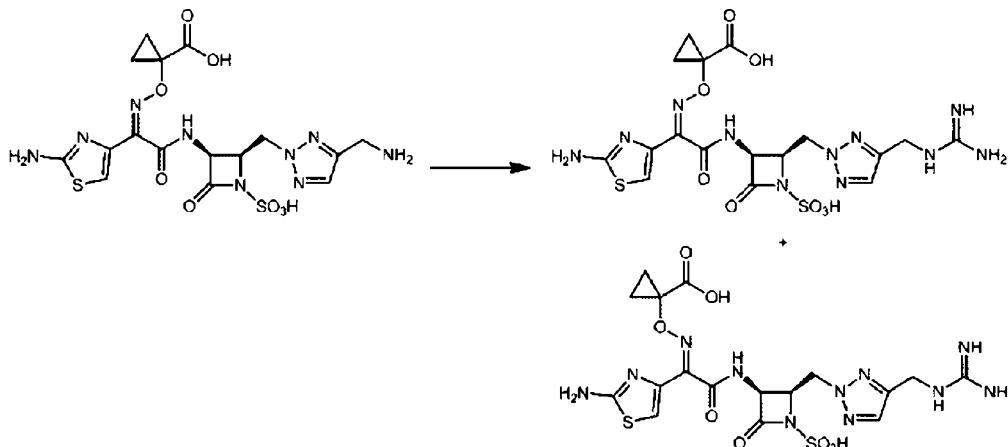


Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (1,98 г, 2,21 ммоль), DCM (18,4 мл) и TFA (10,2 мл, 133 ммоль).

Половину количества неочищенного остатка очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (300 мг, са 50%) в виде желтовато-белого порошка. LCMS: R_t=0,29 мин, m/z=530,1 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,69 (с, 1H), 7,04 (уш.с, 1H), 5,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,93-4,78 (м, 2H), 4,74-4,67 (м, 1H), 4,22-4,12 (м, 2H), 1,36-1,20 (м, 2H), 1,20-1,00 (м, 2H).

Пример 20. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-(гуанидинометил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтиленамино)оксициклогептакарбоновая кислота.



К раствору 1-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтиленамино)оксициклогептакарбоновой кислоты (582 мг, 1,10 ммоль) в DMF (12 мл) при 0°C добавляли пиразол-1-карбоксамидина гидрохлорид (322 мг, 2,20 ммоль) и DIPEA (1,54 мл, 8,80 ммоль). После 16 ч перемешивания при комнатной температуре раствор разбавляли толуолом (60 мл), что приводило к выделению густого масла. Верхний слой деканттировали, и оставшееся масло очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (240 мг, 37%) в виде желтовато-белого порошка. LCMS: R_t=0,31 мин, m/z=572,2 (M+H). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,59 (с, 1H), 6,99 (уш.с, 1H), 5,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,91-4,75 (м, 2H предположительно; перекрывает пиком остаточного растворителя), 4,70 (дд, J=8,2, 6,3 Гц, 1H), 4,41-4,34 (м, 2H), 1,20 (уш.с, 2H), 1,05 (уш.с, 2H). По-видимому, также образовывался Е-изомер. LCMS: R_t=0,33 мин, m/z=572,2 (M+H). Метод 2m acidic.

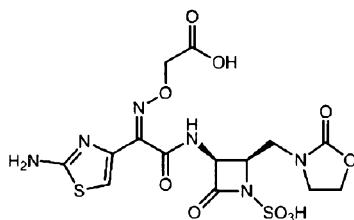
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,58 (с, 1H), 7,46 (уш.с, 1H), 5,45 (уш.с, 1H), 4,84 (с, 3H), 4,37 (с, 2H), 1,33-1,08 (м, 4H).

Пример 21. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этиленамино)оксиуксусная кислота.

Стадия 1. трет-Бутил 2-((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этиленамино)окси)ацетат. К раствору (Z)-2-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтокси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,249 ммоль), промежуточного соединения D (51 мг, 0,27 ммоль) и HATU (123 мг, 0,324 ммоль) в DMF (1,25 мл) добавляли DIPEA (131 мкл, 0,747 ммоль). Через 4 ч перемешивания разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH-DCM) с получением названного соединения (118 мг, 83%). LCMS: R_t=0,81 мин, m/z=569,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. (3S,4R)-3-((Z)-2-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтокси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этиленамино)окси)ацетат (118 мг, 0,208 ммоль) в DMF (2,14 мл) обрабатывали с помощью SO₃·DMF (159 мг, 1,04 ммоль). После 30 мин перемешивания раствор разбавляли с помощью EtOAc, промывали ледяным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (количественно) в виде белого твердого вещества. LCMS: R_t=0,72 мин, m/z=649,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этиленамино)окси)уксусная кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (3S,4R)-3-((Z)-2-((2-(трет-бутилкислого)оксигенометил)амино)тиазол-4-ил)ацетамило-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-1-сульфоновую кислоту (135 мг, 0,208 ммоль), DCM (1,04 мл) и TFA (801 мкЛ, 10,4 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (25 мг, 23%) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,25$ мин, $m/z=493,0$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

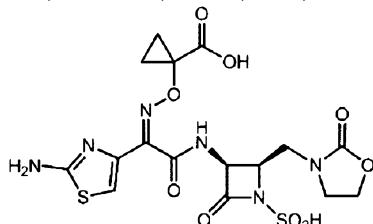
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,41 (д, $J=9,1$ Гц, 1Н), 6,86 (с, 1Н), 5,24 (дд, $J=9,0, 5,8$ Гц, 1Н), 4,62 (с, 2Н), 4,20-4,11 (м, 3Н), 3,72-3,63 (м, 2Н), 3,40-3,31 (м, 2Н предположительно; перекрывается пиком воды).

Пример 22. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилен)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1. Бензидрил 1-((Z)-(1-(2-((трет-бутилкислого)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилен)амино)оксициклогексанкарбоксилат. К раствору (Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-((трет-бутилкислого)амино)тиазол-4-илуксусной кислоты (854 мг, 1,59 ммоль), промежуточного соединения D (324 мг, 1,75 ммоль) и НАТУ (785 мг, 2,07 ммоль) в DMF (7,9 мл) добавляли DIPEA (832 мкЛ, 4,77 ммоль). После 1 ч перемешивания, выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Добавляли к водному слою солевой раствор и дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH-DCM) с получением названного соединения (1,09 г, 97%) в виде бежевой пены. LCMS: $R_t=0,97$ мин, $m/z=705,3$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 2. (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-((трет-бутилкислого)амино)тиазол-4-ил)ацетамило-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-1-сульфоновая кислота. Бензидрил 1-((Z)-(1-(2-((трет-бутилкислого)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилен)амино)оксициклогексанкарбоксилат (1,00 г, 1,42 ммоль) в DMF (7,0 мл) при 0°C обрабатывали с помощью $\text{SO}_3\text{-DMF}$ (448 мг, 2,84 ммоль). После 2 ч перемешивания при комнатной температуре, раствор выливали в ледяной солевой раствор и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (количественно) в виде белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,90$ мин, $m/z=785,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 3. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилен)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-((трет-бутилкислого)амино)тиазол-4-ил)ацетамило-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-1-сульфоновую кислоту (1,10 г, 1,40 ммоль), DCM (7,0 мл) и TFA (5,39 мл, 70,0 ммоль). Через 1 час, добавляли еще TFA (3,24 мл, 42,0 ммоль) при комнатной температуре, и раствор разбавляли с помощью DCM и, через еще 30 мин, концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (178 мг, 23%) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,30$ мин, $m/z=518,9$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,27 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 6,92 (с, 1Н), 5,23 (дд, $J=9,1, 5,7$ Гц, 1Н), 4,12-4,23 (м, 3Н), 3,72-3,62 (м, 2Н предположительно; перекрывается пиком воды), 3,61-3,52 (м, 1Н предположительно; перекрывает пиком воды), 3,26 (дд, $J=14,5, 5,9$ Гц, 1Н), 1,36 (с, 4Н).

^1H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,23 (с, 1Н), 5,48 (д, $J=5,8$ Гц, 1Н), 4,71-4,65 (м, 1Н), 4,44 (т, $J=8,2$ Гц, 2Н),

3,89-3,73 (м, 3H), 3,54 (дд, $J=14,9, 4,9$ Гц, 1H), 1,65-1,56 (м, 2H), 1,56-1,46 (м, 2H).

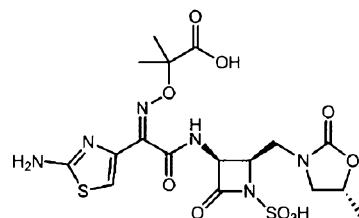
Пример 23. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((R)-5-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-2-гидроксипропил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. Раствор промежуточного соединения L (500 мг, 0,949 ммоль) и (R)-пропиленоксида (996 мкЛ, 14,2 ммоль) в DCM (1,9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего образовывался осадок. Добавляли еще (R)-пропиленоксида (332 мкЛ, 4,75 ммоль). Через еще 3 ч добавляли еще (R)-пропиленоксида (500 мкЛ, 7,14 ммоль). После еще 24 ч перемешивания, концентрировали под вакуумом, и неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (185 мг, 33%) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,82$ мин, $m/z=585,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 2. трет-Бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((R)-5-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. К раствору трет-бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((R)-2-гидроксипропил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноата (185 мг, 0,316 ммоль) в хлороформе (3,16 мл) добавляли CDI (257 мг, 1,58 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин, раствор разбавляли смесью EtOAc/вода и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM, 0-100%) с получением названного соединения (81 мг, 42%). LCMS: $R_t=0,92$ мин, $m/z=611,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 3. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-(((R)-5-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((R)-5-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат (81 мг, 0,133 ммоль) в DMF (1,33 мл) обрабатывали с помощью $\text{SO}_3\cdot\text{DMF}$ (203 мг, 1,33 ммоль). После 20 мин перемешивания при комнатной температуре, раствор разбавляли смесью EtOAc/соляной раствор и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (количественно) в виде твердого вещества. LCMS: $R_t=0,84$ мин, $m/z=691,0$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

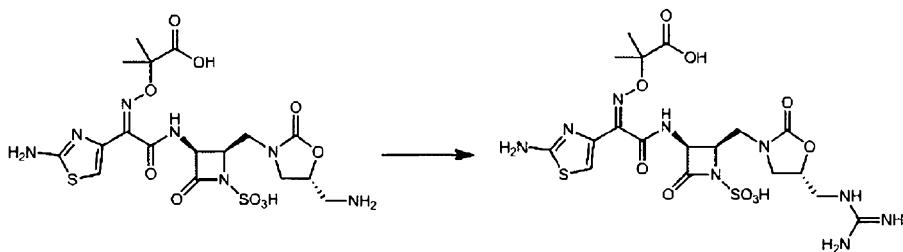
Стадия 4. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((R)-5-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-(((R)-5-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (92 мг, 0,133 ммоль), DCM (1,33 мл) и TFA (615 мкЛ, 7,98 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (18,6 мг, 23%) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,39$ мин, $m/z=535,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,29 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,22 (дд, $J=8,8, 5,7$ Гц, 1H), 4,55 (дт, $J=13,5, 6,5$ Гц, 1H), 4,15 (кв. $J=6,0$ Гц, 1H), 3,72-3,63 (м, 2H), 3,34-3,27 (м, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,28 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

Пример 24. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((R)-5-(гуанидинометил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



К раствору 2-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((R)-5-(аминометил)-2-оксоазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановой кислоты (30,1 мг, 0,055 ммоль) и пиразол-1-карбоксамидина гидрохлорида (16,1 мг, 0,110 ммоль) в DMF (548 мкЛ) добавляли DIPEA (38,3 мкЛ, 0,219 ммоль). После 5 ч перемешивания при комнатной температуре, раствор концентрировали под вакуумом и очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (17,5 мг, 49%) в виде белого порошка. LCMS: R_t=0,30 мин, m/z=592,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 6,97 (с, 1H), 5,31 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,74 (дтд, J=9,3, 5,9, 3,2 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=9,2, 5,9, 3,1 Гц, 1H), 3,86 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,66 (дд, J=15,0, 9,5 Гц, 1H), 3,53 (дд, J=15,5, 3,2 Гц, 1H), 3,47-3,34 (м, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

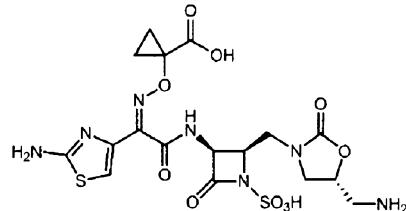
Пример 25. 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((R)-5-(аминометил)-2-оксоазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогептан-карбоновая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил (((R)-3-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2-оксоазолидин-5-ил)метил)карбамат. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 3, используя промежуточное соединение U (1,16 г, 2,28 ммоль) и Pd на С (10%, 246 мг) в EtOH:MeOH (5:1, 3 мл) в течение 19 ч. Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. Бензидрил 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогептанкарбоксилат. К раствору (Z)-2-((1-(бензидрилокси)-карбонил)циклогептокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (1,29 г, 2,28 ммоль) и НАТУ (909 мг, 2,39 ммоль) в DMF:DCM (3:1, 9,0 мл) при 0°C добавляли DIPEA (1,0 мл, 5,72 ммоль). После 15 мин перемешивания при 0°C, добавляли трет-бутил (((R)-3-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)карбамат (715 мг, 2,28 ммоль) в виде раствора в DMF:DCM (1:1, 9 мл), затем промывали с помощью DMF (1,5 мл). Через 1,2 ч при комнатной температуре разбавляли, используя EtOAc, и промывали водным раствором LiCl (5%). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои промывали водным раствором LiCl (5%), водным насыщенным раствором NaHCO₃, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 5-90%) с получением названного соединения (1,357 г, 72%) в виде белого твердого вещества. LCMS: R_t=1,04 мин, m/z=834,4 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-(бензидрилокси)карбонил)циклогептокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. Бензидрил 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогептан-карбоксилат (1,357 г, 1,627 ммоль) в DMF (8,1 мл) при 0°C обрабатывали с помощью SO₃·DMF (748 мг, 4,88 ммоль). После 2 ч перемешивания при комнатной температуре, раствор разбавляли смесью EtOAc/LiCl (5% водный раствор) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои промывали LiCl (5% водным раствором), солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (количественно) в виде твердого вещества. LCMS: R_t=0,96 мин, m/z=914,4 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((R)-5-(аминометил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогептан-карбоновая кислота.

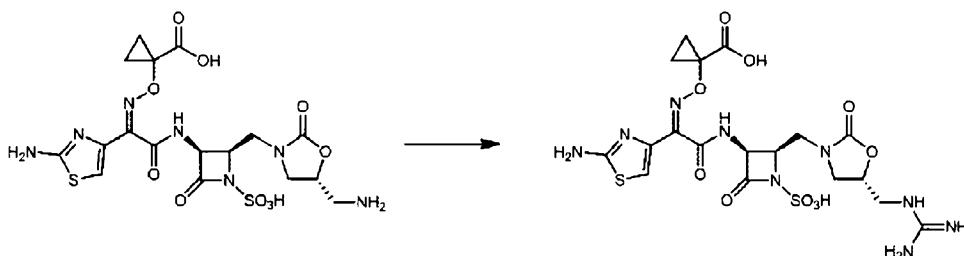


Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклопропокси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида-2-((R)-5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (725 мг, 0,794 ммоль), DCM (8,0 мл) и TFA (3,7 мл, 48,0 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (231 мг, 52%) в виде белого порошка. LCMS: R_t=0,41 мин, m/z=548,1 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,00 (т, J=5,8 Гц, 3H), 6,83 (с, 1H), 5,22 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 4,68 (тdd, J=9,0, 5,8, 3,4 Гц, 1H), 4,24 (ddd, J=9,3, 5,9, 3,6 Гц, 1H), 3,75 (т, J=8,8 Гц, 1H предположительно; перекрывается пиком воды), 3,61 (дд, J=8,7, 5,8 Гц, 1H предположительно; перекрывается пиком воды), 3,41 (дд, J=14,7, 9,0 Гц, 1H), 3,30 (дд, J=14,7, 3,7 Гц, 1H), 3,25-3,05 (м, 2H), 1,40-1,27 (м, 4H).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,45 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,02-4,93 (м, 1H), 4,70 (ddd, J=9,2, 5,8, 3,7 Гц, 1H), 4,04 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=15,0, 9,0 Гц, 1H), 3,60-3,56 (м, 1H), 3,54 (дд, J=11,3, 3,6 Гц, 1H), 3,40 (с, 1H), 3,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 1,57-1,49 (м, 2H), 1,49-1,40 (м, 2H).

Пример 26. 1-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((R)-5-(гуанидинометил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексапентеновая кислота.



К раствору 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((R)-5-(аминометил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексапентеновой кислоты (0,795 ммоль) и пиразол-1-карбоксамидина гидрохлорида (234,8 мг, 1,602 ммоль) в DMF (7,0 мл) добавляли DIPEA (1,20 мл, 8,06 ммоль). После 19 ч перемешивания при комнатной температуре, раствор концентрировали под вакуумом и очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (177 мг, 37%) в виде белого порошка. LCMS: R_t=0,47 мин, m/z=590,1 (M+H). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,15 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,62 (ущ.с, 1H), 7,24 (с, 3H), 6,81 (с, 1H), 5,23 (дд, J=8,9, 5,9 Гц, 1H), 4,60-4,51 (м, 1H), 4,23 (ddd, J=9,0, 5,8, 3,7 Гц, 1H), 3,70 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,52 (дд, J=8,8, 5,4 Гц, 1H), 3,49-3,44 (м, 1H), 3,43-3,34 (м, 3H), 1,38-1,24 (м, 4H).

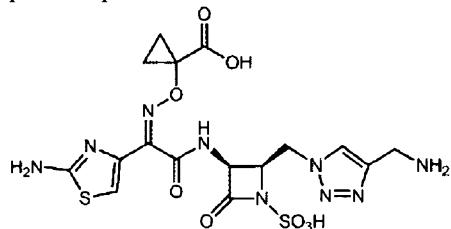
Пример 27. 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексапентеновая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил ((1-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)карбамат. К суспензии палладия на угле (823 мг, 0,774 ммоль) в EtOAc/MeOH (5:1, 16,8 мл) добавляли одной порцией промежуточное соединение S (1,11 г, 2,58 ммоль). Систему вакуумировали и заполняли H₂ (3x). После перемешивания в течение 19 ч, смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через целинит, промывая смесью MeOH-EtOAc (20%, 100 мл×3) и концентрировали под вакуумом, получая неочищенное названное соединение (730 мг) в виде желтовато-белого порошка. LCMS: R_t=0,37 мин, m/z=297,0 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. Бензгидрил 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексапентеновая кислота. К суспензии (Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексапентенокси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (1,32 г, 2,46 ммоль) в DCM (12 мл) при 0°C добавляли DIPEA (1,08 мл, 6,16 ммоль), затем НАТУ (0,984 г, 2,59 ммоль). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и добавляли трет-бутил ((1-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)карбамат (0,73 г, 2,5 ммоль) в виде раствора в смеси DCM:DMF (1,7:1, 9,6 мл). После перемешивания в течение 1,3 ч, цвет раствора менялся с желтого до темно-пурпурного, после чего раствор разбавляли с помощью DCM, промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-90%), получая названное соединение (1,62 г, 81%) в виде пурпурной пены. LCMS: R_t=1,05 мин, m/z=816,5 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-((4-(((трет-бутилкарбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору бензгидрил 1-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-(((трет-бутилкарбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоксилата (1,58 г, 1,94 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли комплекс $\text{SO}_3\text{-DMF}$ (2,97 г, 19,4 ммоль). После 45 мин перемешивания разбавляли EtOAc (120 мл), солевым раствором (80 мл), водой (40 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (количественно) в виде пурпурной пены. LCMS: $R_t=0,96$ мин, $m/z=896,4$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

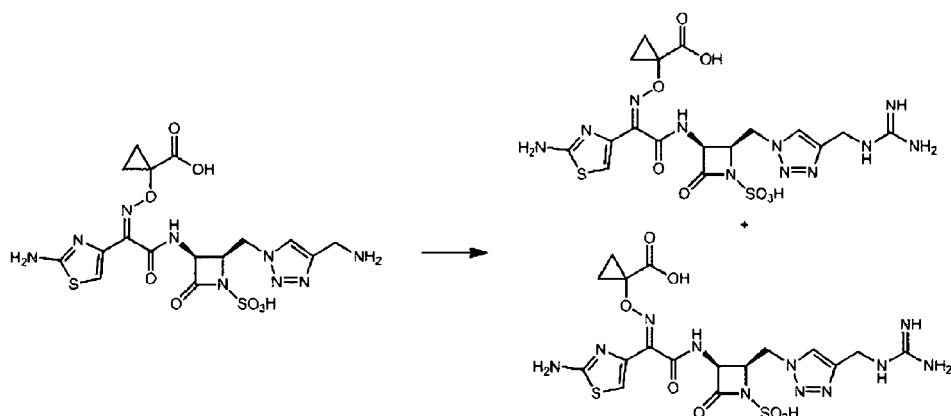
Стадия 4. 1-((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-((4-(((трет-бутилкарбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (1,74 г, 1,94 ммоль), DCM (19,4 мл) и TFA (8,95 мл, 116 ммоль). Через 3 ч выдерживания при комнатной температуре, охлаждали до 0°C и добавляли еще TFA (200 мкл, 2,6 ммоль), после чего подогревали до комнатной температуры. После еще 1 ч выдерживания при комнатной температуре, охлаждали до 0°C и добавляли еще TFA (200 мкл, 2,6 ммоль), опять подогревая до комнатной температуры. После еще 1 ч выдерживания при комнатной температуре, разбавляли с помощью DCM и концентрировали под вакуумом. Половину количества неочищенного остатка очищали методом preparative ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (140 мг, са 23%) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,27$ мин, $m/z=530,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, $D_2\text{O}$) δ 8,07 (с, 1H), 7,08-6,99 (м, 1H), 5,42-5,31 (м, 1H), 4,88-4,74 (м, 2H предположительно; частично перекрыт пиком остаточного растворителя), 4,74-4,68 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 1,36-1,23 (м, 2H), 1,23-1,07 (м, 2H).

Пример 28. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-(гуанидинометил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



К раствору 1-((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновой кислоты (559 мг, 1,06 ммоль) и пиразол-1-карбоксамидина гидрохлорида (310 мг, 2,12 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли DIPEA (1,48 мл, 8,45 ммоль). После 16 ч перемешивания при комнатной температуре, раствор разбавляли толуолом (20 мл), вызывая выделение густого масла. Верхний слой декантавали и оставшееся масло очищали методом preparative ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (240 мг, 39%) в виде белого порошка. LCMS: $R_t=0,28$ мин, $m/z=572,0$ ($M+H$). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,09 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,52 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,97 (дд, J=14,1, 5,5 Гц, 1H), 4,91 (кв., J=5,5 Гц, 1H), 4,84-4,76 (м, 1H предположительно; частично перекрыт пиком остаточного растворителя), 4,55 (с, 2H), 1,49-1,36 (м, 2H), 1,34-1,23 (м, 2H).

Образовывался также Е-изомер. LCMS: R_t=0,32 мин, m/z=572,0 (M+H). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,37 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,13 (с, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,18 (дд, J=9, 6, 5,3 Гц, 1H), 4,97 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,76-4,58 (м, 1H), 4,52 (дд, J=16,11, 7,70 Гц, 1H), 4,26-4,05 (м, 2H), 1,86-2,08 (м, 1H), 1,34-1,07 (м, 6H).

Пример 29. (S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-амино-тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)пропановая кислота.

Стадия 1. (R)-трет-бутил 2-хлорпропаноат. Синтезировали в соответствии с Wright et al. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 7345. В стеклянный баллон объемом 500 мл загружали сульфат магния (4,21 г, 35,0 ммоль) и DCM (43,8 мл). К этой суспензии добавляли по каплям серную кислоту (486 мкл, 8,75 ммоль) при интенсивном перемешивании. После 15 мин перемешивания добавляли (R)-2-хлорпропановую кислоту (950 мг, 8,75 ммоль), затем трет-бутанол (4,20 мл, 43,8 ммоль). Баллон герметизировали и проводили перемешивание при комнатной температуре в течение 19 ч, после чего осторожно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл), после чего все твердые вещества растворялись. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом (баня 20°C, 0,005 МПа) с получением названного соединения (1,36 г, 94%) в виде светло-розового масла.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,29 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 1,65 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,49 (с, 9H).

Стадия 2. (S)-трет-бутил 2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)пропаноат. Синтезировали в соответствии с Yamawaki et al. Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 6716. К суспензии N-гидроксифталимида (517 мг, 3,17 ммоль) и карбоната калия (657 мг, 4,76 ммоль) в DMF (4,5 мл) добавляли (R)-трет-бутил 2-хлорпропаноат (522 мг, 3,17 ммоль). Добавляли еще DMF (4,5 мл), после чего суспензия становилась вязкой. После перемешивания в течение 5 дней, разбавляли с помощью EtOAc и выливали в 5% водный раствор LiCl (90 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои промывали водным 5% раствором LiCl, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-50%), получая названное соединение (348 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. LCMS: R_t=0,89 мин, m/z=314,0 (M+23). Метод 2m acidic.

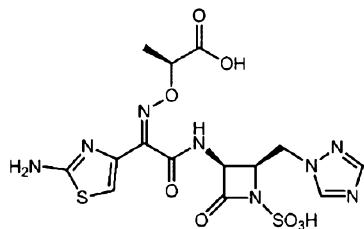
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,87-7,81 (м, 2H), 7,75 (дд, J=5,5, 3,1 Гц, 2H), 4,79 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 3. (S)-трет-бутил 2-(аминоокси)пропаноат. К раствору (S)-трет-бутил 2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)пропаноата (73,3 мг, 0,252 ммоль) в DCM (объем: 500 мкл) при 0°C добавляли метилгидразин (13,5 мкл, 0,252 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при 0°C, твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (количественно) в виде прозрачного масла.

Стадия 4. (S)-трет-бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)пропаноат. К раствору промежуточного соединения Е (62,2 мг, 0,148 ммоль) в MeOH (1 мл) при 0°C добавляли раствор (S)-трет-бутил 2-(аминоокси)пропаноата (24 мг, 0,15 ммоль) в DCM (300 мкл). После перемешивания в течение 6 дней, добавляли уксусную кислоту (8,5 мкл, 0,15 ммоль). Через 4 дня, добавляли еще уксусной кислоты (8,5 мкл, 0,15 ммоль). Через еще 24 ч раствор частично концентрировали под вакуумом, затем разбавляли смесью EtOAc/вода. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-10%), получая названное соединение (20,2 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. LCMS: R_t=0,81 мин, m/z=565,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-(((S)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)окси)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору (S)-трет-бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)пропаноата (20,2 мг, 0,036 ммоль) в DMF (400 мкл) добавляли SO₃·DMF (54,8 мг, 0,358 ммоль). После 2,5 ч перемешивания разбавляли смесью EtOAc/LiCl (5% водный раствор) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои промывали водным 5% раствором LiCl, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (количественно) в виде белого твердого вещества. LCMS: R_t=0,74 мин, m/z=645,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 6. (S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)пропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-(((S)-1-(трет-бутиламино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (23 мг, 0,036 ммоль), DCM (357 мкл) и TFA (165 мкл, 2,14 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (7,9 мг, 36%) в виде белого порошка. LCMS: R_t=0,40 мин, m/z=489,0 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,69 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,54 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,96-4,67 (м, 4H предположительно; частично перекрыт пиком остаточного растворителя, 1,44 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 30. (R)-2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-амино-тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)пропановая кислота.

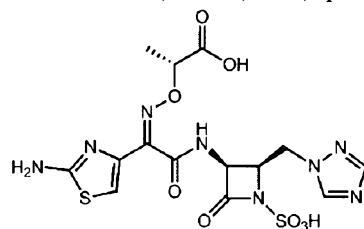
Стадия 1. (S)-трет-бутил 2-хлорпропаноат. Синтезировали в соответствии с Wright et al. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 7345. В стеклянный баллон емкостью 500 мл загружали сульфат магния (21,7 г, 181 ммоль) и DCM (182 мл). К этой суспензии добавляли по каплям серную кислоту (2,5 мл, 45 ммоль) при интенсивном перемешивании. После 15 мин перемешивания добавляли (S)-2-хлорпропановую кислоту (5,0 г, 45 ммоль), затем трет-бутанол (21,6 мл, 226 ммоль). Баллон герметизировали и осуществляли перемешивание при комнатной температуре в течение 19 ч, после чего охлаждали до 0°C и осторожно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (350 мл), после чего все твердые вещества растворялись. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом (баня 20°C, 0,005 МПа) с получением названного соединения (7,64 г, 96%) в виде светло-желтого масла (чистота 93%). Данные ¹H ЯМР совпадали с данными для ранее полученного энантиомера.

Стадия 2. (R)-трет-бутил 2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)пропаноат. К суспензии N-гидроксифталимида (3,71 г, 22,1 ммоль) и карбоната калия (4,58 г, 33,1 ммоль) в DMF (55 мл) добавляли (S)-трет-бутил 2-хлорпропаноат (4,30 г, 24,3 ммоль). После 72 ч перемешивания суспензию нагревали до 40°C в течение еще 16 ч, после чего разбавляли смесью EtOAc/LiCl (5% водный раствор) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x), и объединенные органические слои промывали водным 5% раствором LiCl, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (5,45 г, 85%) в виде желтовато-белого твердого вещества. LCMS: R_t=0,88 мин, m/z=313,9 (M+23). Метод 2m acidic.

Стадия 3. (R)-трет-бутил 2-(аминоокси)пропаноат. К раствору (R)-трет-бутил 2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)пропаноата (69,6 мг, 0,239 ммоль) в DCM (478 мкл) при 0°C добавляли метилгидразин (12,8 мкл, 0,239 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при 0°C, твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (количественно) в виде прозрачного масла.

Стадия 4. (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-(((R)-1-(трет-бутиламино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору промежуточного соединения F (110 мг, 0,219 ммоль) в MeOH (2 мл) при 0°C добавляли раствор (R)-трет-бутил 2-(аминоокси)пропаноата (38,5 мг, 0,239 ммоль) в DCM:MeOH (2:1, 600 мкл), затем промывали с помощью DCM (400 мкл). После перемешивания в течение 16 ч, частично концентрировали под вакуумом, затем разбавляли смесью EtOAc/вода и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x), и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (количественно) в виде белого твердого вещества. LCMS: R_t=0,74 мин, m/z=645,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. (R)-2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-амино-тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)пропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-(((R)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (141 мг, 0,219 ммоль), DCM (2,19 мл) и TFA (1,0 мл, 13 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (35,5 мг, 29%) в виде белого порошка. LCMS: R_f =0,42 мин, m/z =489,0 (M+1). Метод 2m acidic polar.

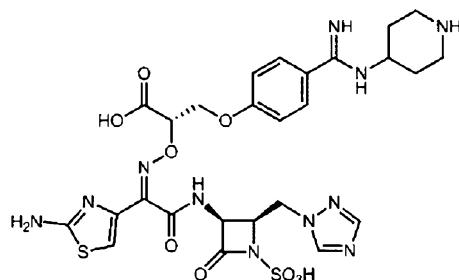
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,58 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,41 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,81-4,52 (м, 4H предположительно; частично перекрыт пиком растворителя), 1,29 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 31. (S)-2-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-амино-тиазол-4-ил)-2-оксостилиден)амино)окси)-3-(4-(N-(пиперидин-4-ил)карбамимидоил)фенокси)пропановая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил 4-(4-((S)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-3-(бензгидрилокси)-3-оксопропокси)бензимидамило)пиперидин-1-карбоксилат. К раствору (с, Z)-2-(((1-бензгидрилокси)-3-(4-(N-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)карбамидоил)фенокси)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (синтезированной в соответствии с патентным документом WO 2013110643, 72 мг, 0,085 ммоль), (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-аминоазетидин-2-она (15,7 мг, 0,094 ммоль) и HATU (42,2 мг, 0,111 ммоль) в DMF (854 мкл) добавляли DIPEA (44,8 мкл, 0,256 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч, разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (82 мг, 87%) в виде пленки оливкового цвета. LCMS: R_t=0,97 мин, m/z=992,5 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-(((S)-1-(бензидрилокси)-3-(4-(N-(1-трет-бутиламино)тиазол-4-ил)карбамимоил)фенокси)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутиламино)тиазол-4-ил)ацетамида)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 4-(4-((S)-2-((Z)-2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутиламино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-3-(бензидрилокси)-3-оксо-пропокси)бензимидамида)пиперидин-1-карбоксилат (99 мг, 0,10 ммоль) в DMF (500 мкл) обрабатывали с помощью $\text{SO}_3\text{-DMF}$ (45,9 мг, 0,299 ммоль). После перемешивания в течение 40 мин, добавляли еще $\text{SO}_3\text{-DMF}$ (45,9 мг, 0,299 ммоль). Через 1,3 ч добавляли еще $\text{SO}_3\text{-DMF}$ (45,9 мг, 0,299 ммоль). После перемешивания в течение еще 30 мин, раствор выливали в ледяной солевой раствор и экстрагировали с помощью EtOAc . Слои разделяли и органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (количественно) в виде желтовато-белого твердого вещества. LCMS: $R_f=0,97$ мин, $m/z=1073,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

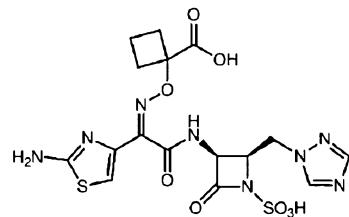
Стадия 3. (S)-2-(((Z)-(2-(((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотолу-4-ил)-2-(2-оксостеилиден)амино)окси)-3-(N-(пиперидин-4-ил)карбамимидоил)феноксигенпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-(((S)-1-(бензидрилокси)-3-(4-(N-(1-(трет-бутилкарбоксикарбонил)пиперидин-4-ил)карбамимидоил)фенокси)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутилкарбоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (0,085 ммоль), DCM (850 мкл) и TFA (327 мкл, 4,25 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (12 мг, 17%) в виде белого порошка. LCMS: R_t =0,41 мин, m/z =706,2 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.55 (д, J=7.4 Гц, 1H), 9.40 (уш.с, 1H), 9.01 (уш.с, 1H), 8.53-8.71 (м, 1H), 8.41 (с, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.67 (д, J=9.0 Гц, 2H), 7.21 (уш.с, 2H), 7.03 (д, J=7.8 Гц, 1H), 6.76 (с, 1H), 5.17-5.24 (м, 1H), 4.94 (д, J=3.9 Гц, 1H), 4.46-4.53 (м, 2H), 4.37-4.45 (м, 1H), 4.25-4.32 (м, 1H), 3.88 (уш.с, 1H), 3.39 (уш.с, 4H), 2.92 (т, J=11.5 Гц, 2H), 2.05-2.14 (м, 2H), 1.79 (д, J=11.0 Гц, 2H).

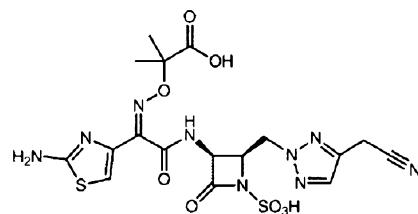
Пример 32. 1-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклобутанкарбоновая кислота.



LCMS: R_t=0,58 мин, m/z=515,0 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,75 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,56 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,95-4,85 (м, 2H), 4,86-4,82 (м, 1H предположительно; частично перекрыт пиком остаточного растворителя, 4,78-4,70 (м, 1H предположительно; частично перекрыт пиком остаточного растворителя, 2,61-2,46 (м, 2H), 2,38-2,27 (м, 2H), 2,00-1,89 (м, 2H).

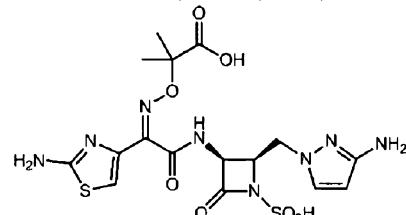
Пример 33. 2-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-(цианометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



LCMS: R_t=0,57 мин, m/z=542,1 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,19 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,43-5,23 (м, 1H), 4,93-4,84 (м, 1H), 4,76-4,67 (м, 1H), 4,47 (ddd, J=8,71, 5,4, 3,5 Гц, 1H), 4,07 (д, J=1,6 Гц, 2H), 1,35 (с, 6H).

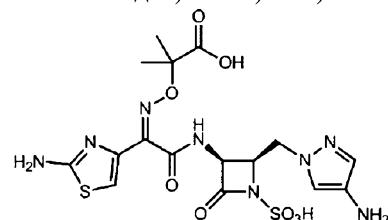
Пример 34. 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-амино-1Н-пиразол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



LCMS: R_t=0,50 мин, m/z=517,3 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,54 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,69 (кв., J=5,5 Гц, 1H), 4,43 (д, J=5,4 Гц, 2H), 1,31 (д, J=1,8 Гц, 6H).

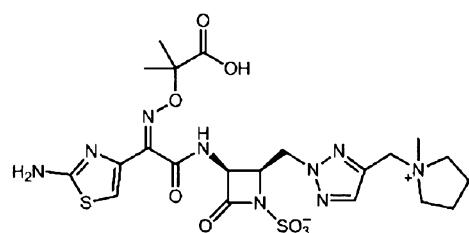
Пример 35. 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-амино-1Н-пиразол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



LCMS: R_t=0,39 мин, m/z=517,1 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,86 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,35 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,72-4,67 (м, 1H), 4,54-4,49 (м, 2H), 1,28 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

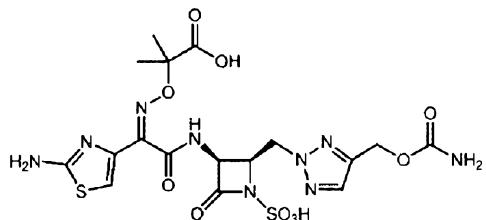
Пример 36. (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2-карбоксипропан-2-ил)окси)имино)-ацетамидо)-2-((4-((1-метил-пирролидин-1-ий-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.



LCMS: R_t=0,55 мин, m/z=600,3 (M+). Метод 2m acidic polar.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,50 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,27 (с, 2H), 6,72 (с, 1H), 5,33 (дд, J=8,6, 5,6 Гц, 1H), 4,82 (дд, J=15,1, 9,2 Гц, 1H), 4,69-4,53 (м, 4H), 3,60-3,50 (м, 2H), 3,46-3,33 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,14-2,00 (м, 4H), 1,35 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

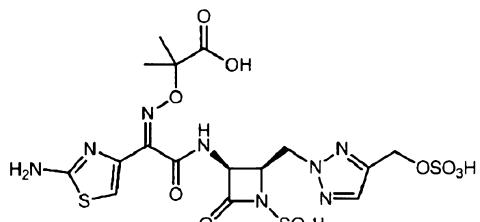
Пример 37. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-((карбамоилокси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



LCMS: R_t=0,53 мин, m/z=576,0 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,23 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,59 (ущ.с, 2H), 5,31 (дд, J=9,2, 5,4 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,91 (дд, J=14,3, 3,2 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=14,2, 9,0 Гц, 1H), 4,42 (ддд, J=8,8, 5,5, 3,1 Гц, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

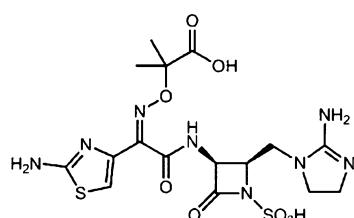
Пример 38. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-((3S,4R)-2-оксо-1-сульфо-4-((4-сульфоокси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



LCMS: R_t=0,43 мин, m/z=612,9 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,71 (с, 1H), 6,96-7,11 (м, 1H), 5,40 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,93-4,65 (т 3H предположительно; частично перекрыт пиком остаточного растворителя), 1,34 (с, 6H).

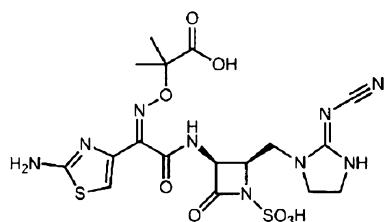
Пример 39. 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((2-амино-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



LCMS: R_t=0,30 мин, m/z=520,1 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,63 (ущ.с, 1H), 9,12 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=15,3 Гц, 3H), 7,31-7,49 (м, 2H), 6,77 (с, 1H), 5,22 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 4,24 (дт, J=7,1, 5,3 Гц, 1H), 3,76-3,85 (м, 1H), 3,59-3,73 (м, 2H), 3,43-3,55 (м, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,41, (с, 3H).

Пример 40. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((E)-2-(цианоимино)имидазолидин-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

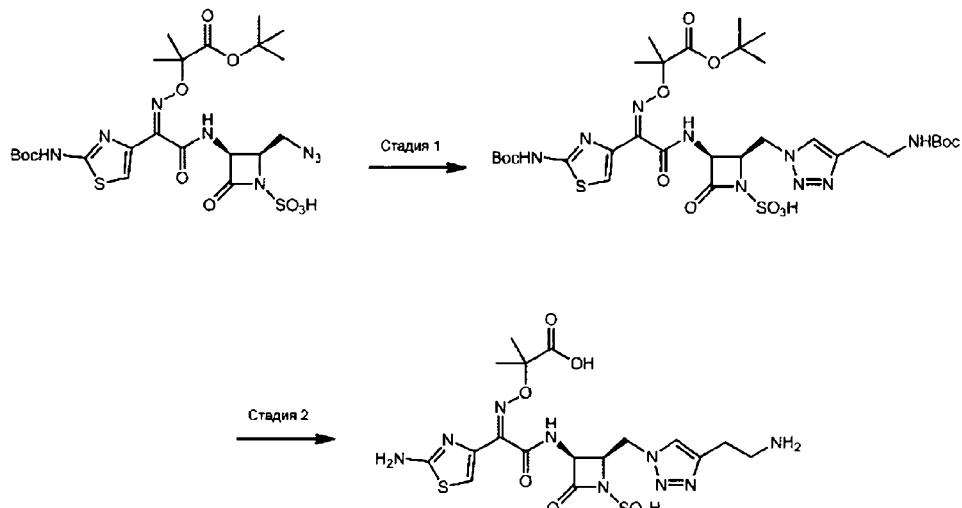


LCMS: R_t=0,33 мин, m/z=544,0 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,29 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,74 (ущ.с, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,20 (дд, J=8,8, 5,7 Гц, 1H), 4,10-4,17 (м, 1H), 3,72-3,81 (м, 1H), 3,62 (дд, J=14,7, 6,8 Гц, 1H), 3,48-3,56 (м, 1H), 3,31-3,42 (м, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,41, (с, 3H).

Пример 41. 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-(2-аминоэтил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая

кислота.



Стадия 1. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К смеси промежуточного соединения K (100 мг, 0,158 ммоль) и трет-бутил бут-3-ин-1-илкарбамата (54 мг, 0,32 ммоль) в DMSO:вода:трет-бутиanol (1:1:1,3 мл) добавляли CuSO_4 (13 мг, 0,079 ммоль) и L-аскорбат натрия (32 мг, 0,16 ммоль). После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток промывали смесью диэтиловый эфир/пентан, получая названное соединение (80 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. LCMS: $m/z=799,8$ (M-1).

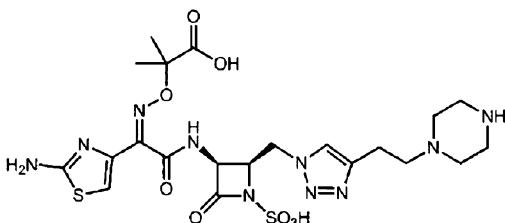
Стадия 2. 2-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(2-аминоэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота. К раствору (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновой кислоты (110 мг, 0,137 ммоль) в DCM (1,4 мл) при 0°C добавляли TFA:DCM (1:1, 4,2 мл), затем триэтилсилан (65 мкл, 0,411 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и медленно подогревали до комнатной температуры. Через 2 ч выдерживания при комнатной температуре, смесь концентрировали под вакуумом и растирали с MTBE:гептан (1:2), после чего образовывалось твердое вещество. Неочищенное твердое вещество очищали методом preparative ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка C18, ацетонитрил:вода, система растворителей с модификатором 0,1% муравьиной кислоты) с получением названного соединения (5 мг, 7%); LCMS: $m/z=543,9$ (M-1).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 8,06 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,44 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,66 (кв., $J=6,0$ Гц, 1H), 4,95-4,83 (м, 2H предположительно; перекрывается пиком воды), 3,29-3,24 (м, 2H), 3,07 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,52 (с, 3H).

Пример 42. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((4-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пiperазин-1-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору промежуточного соединения K (90 мг, 0,142 ммоль) и трет-бутил 4-(бут-3-ин-1-ил)пiperазин-1-карбоксилата (34 мг, 0,14 ммоль) в смеси DMSO:вода:трет-бутиanol (1:1:1, 2,16 мл) добавляли CuSO_4 (2,5 мг, 0,016 ммоль) и L-аскорбат натрия (5 мг, 0,15 ммоль). После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток промывали смесью диэтиловый эфир/пентан, получая названное соединение (120 мг, неочищенное); LCMS: $m/z=871,4$ (M+1).

Стадия 2. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((4-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



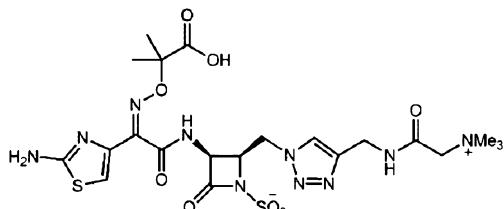
К раствору (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутил)окси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида-2-((4-(2-(4-(трет-бутилкарбонил)пиперазин-1-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновой кислоты (120 мг, 0,138 ммоль) в DCM (1,4 мл) при 0°C добавляли TFA:DCM (1:1, 4,2 мл), затем триэтилсилан (65 мкЛ, 0,411 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и медленно подогревали до комнатной температуры. Через 2 ч выдерживания при комнатной температуре концентрировали под вакуумом и растирали с MTBE:гептан (1:2), после чего образовывалось твердое вещество. Неочищенное твердое вещество очищали методом preparative ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка C18, ацетонитрил:вода, система растворителей с модификатором 0,1% муравьиной кислоты) с получением названного соединения (9,3 мг, 11%); LCMS: m/z=612,8 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,67 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,30 (с, 2H), 6,66 (с, 1H), 5,27 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 1H), 4,82 (дд, J=14,7, 4,0 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=14,7, 6,6 Гц, 1H), 4,24 (тд, J=5,9, 4,2 Гц, 1H), 3,10 (т, J=5,2 Гц, 4H), 2,76 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,64-2,54 (м, 6H), 1,37 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

Пример 43. (3S,4R)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2-карбоксипропан-2-ил)окси)имино)ацетамида-2-оксо-4-((4-((2-(trimетиламмонио)ацетамидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)азетидин-1-сульфонат.

Стадия 1. 2-(((1-((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутил)окси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-4-оксо-1-сульфоазетидин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)-N,N,N- trimetil-2-оксоэтанаммония бромид. К раствору промежуточного соединения K (100 мг, 0,158 ммоль) и N,N,N- trimetil-2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)этанаммония бромида (50 мг, 0,212 ммоль) в смеси DMSO: вода: трет-бутиanol (1:1:1, 3 мл) добавляли CuSO₄ (2,5 мг, 0,016 ммоль) и L-аскорбат натрия (5 мг, 0,15 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи и гасили ледяной водой, после чего полученные твердые вещества фильтровали и сушили под вакуумом с получением неочищенного названного соединения (50 мг, 40%); LCMS: m/z=784,85 (M-1).

Стадия 2. (3S,4R)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2-карбоксипропан-2-ил)окси)имино)ацетамида-2-оксо-4-((4-((2-(trimетиламмонио)ацетамидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)азетидин-1-сульфонат.



К суспензии 2-(((1-((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутил)окси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-4-оксо-1-сульфоазетидин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)-N,N,N- trimetil-2-оксоэтанамминия бромида (50 мг, 0,0635 ммоль) в DCM (640 мкЛ) при 0°C добавляли TFA:DCM (1:1, 1,92 мл), затем триэтилсилан (31 мкЛ, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и медленно подогревали до комнатной температуры. Через 2 ч выдерживания при комнатной температуре, концентрировали под вакуумом и растирали с MTBE:гептан (1:2), после чего образовывалось твердое вещество. Неочищенное твердое вещество очищали методом preparative ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка C18, ацетонитрил:вода, система растворителей с модификатором 0,1% муравьиной кислоты) с получением названного соединения (11 мг, 27%). LCMS: m/z=630,9 (M-1).

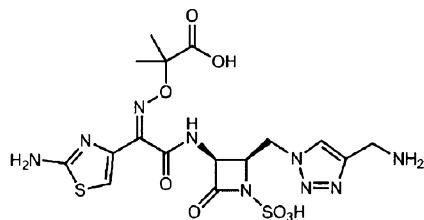
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,40 (д, J=8,6 Гц, 1H), 9,06 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,32 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 5,28 (дд, J=8,6, 5,5 Гц, 1H), 4,89-4,64 (м, 2H), 4,38 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,22 (кв., J=5,3 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,22 (с, 9H), 1,33 (с, 3H), 1,26 (с, 3H).

Пример 44. 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутил)окси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида-2-((4-((трет-бутилкарбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору промежуточного соединения K (100 мг, 0,158 ммоль) в смеси DMSO:вода:трет-бутиanol (1:1:1, 1,5 мл) при 0°C добавляли N-Вос-

пропаргиламин (50 мг, 0,321 ммоль), CuSO₄ (13 мг, 0,079 ммоль) и L-аскорбат натрия (48 мг, 0,237 ммоль). Полученную смесь постепенно доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Затем разбавляли EtOAc и солевым раствором и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, затем концентрировали под вакуумом с получением неочищенного названного соединения (120 мг, 96%); LCMS: m/z=787,95 (M+1).

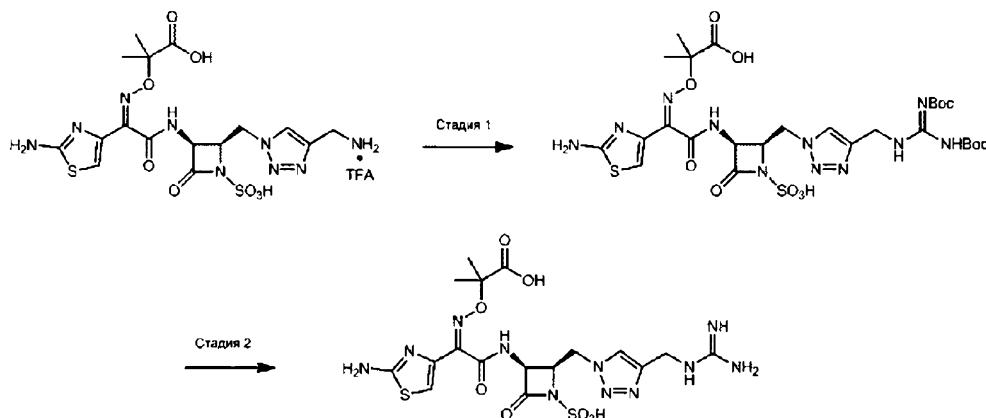
Стадия 2. 2-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



К суспензии (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновой кислоты (120 мг, 0,15 ммоль) в DCM (1,5 мл) при 0°C добавляли TFA:DCM (1:1, 4,5 мл), затем триэтилсилан (72 мкл, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и медленно подогревали до комнатной температуры. Через 2 ч выдерживания при комнатной температуре, концентрировали под вакуумом и растирали с MTBE:гептан (1:2), после чего образовывалось твердое вещество. Неочищенное твердое вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка C18, ацетонитрил: вода, система растворителей с модификатором 0,1% муравьиной кислоты) с получением названного соединения (11,3 мг, 14%). LCMS: m/z=528,9 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,47 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,30 (с, 2H), 6,75 (с, 1H), 5,27 (дд, J=8,6, 5,6 Гц, 1H), 4,82 (квд, J=14,9, 5,0 Гц, 2H), 4,23 (кв., J=5,1 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 1,37 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Пример 45: 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-(гуанидинометил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Стадия 1. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2,3-бис-(трет-бутоксикарбонил)-гуанидино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота. К раствору 2-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(аттолометил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановой кислоты трифторацетата (150 мг, 0,122 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DIPEA (100 мкл, 0,610 ммоль), затем N,N-ди-Вос-1Н-пиразол-1-карбоксамидин (42 мг, 0,134 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали под вакуумом, добавляли воду и лиофилизировали в течение 72 ч с получением неочищенного названного соединения (210 мг, количественно). LCMS: m/z=772,1 (M-1).

Стадия 2. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-(гуанидинометил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Общая методика удаления защитной группы с помощью кислоты.

К раствору 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2,3-бис-(трет-бутоксикарбонил)-гуанидино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-

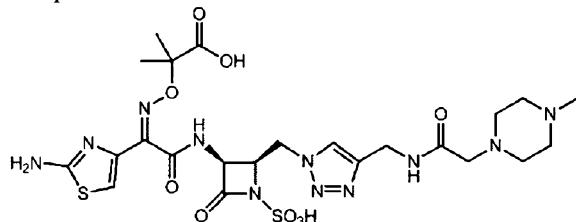
оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановой кислоты (0,15 ммоль, синтезированной количественно) В DCM (1,5 мл) при 0°C добавляли TFA (689 мкл, 9 ммоль). Через 10 мин удаляли охлаждающую баню. Через 4 ч выдерживания при комнатной температуре, раствор разбавляли с помощью DCM (1,5 мл) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (X-Bridge, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ацетонитрил-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 1 мл/мин) с получением названного соединения (2,7 мг, 3%). LCMS: m/z=572,0 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,91 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,31 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,50-3,35 (м, 2H), 1,19 (с, 3H), 1,18 (с, 3H).

Пример 46. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамидо)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутоxси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоxсикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамиdo)-2-((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамиdo)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксаазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору промежуточного соединения K (100 мг, 0,158 ммоль) в смеси DMSO:вода:трет-бутиanol (1:1:1, 1 мл) при 0°C добавляли 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамид (47 мг, 0,24 ммоль), CuSO₄ (13 мг, 0,079 ммоль) и L-аскорбат натрия (48 мг, 0,237 ммоль). Полученную смесь постепенно доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Затем разбавляли EtOAc и солевым раствором и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, затем концентрировали под вакуумом с получением неочищенного названного соединения (110 мг, 84%). LCMS: m/z=829,1 (M+1).

Стадия 2. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамиdo)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



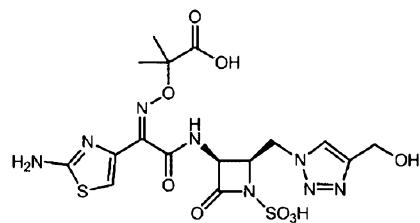
К суспензии (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутоxси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоxсикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамиdo)-2-((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамиdo)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксаазетидин-1-сульфоновой кислоты (120 мг, 0,13 ммоль) В DCM (1,3 мл) при 0°C добавляли TFA:DCM (1:1, 3,9 мл), затем триэтилсилан (62 мкл, 0,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и медленно подогревали до комнатной температуры. Через 2 ч выдерживания при комнатной температуре смесь концентрировали под вакуумом и растирали с MTBE:гептан (1:2), после чего образовывалось твердое вещество. Неочищенное твердое вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка C18, ACN-вода, система растворителей с модификатором 0,1% муравьиной кислоты) с получением названного соединения (9 мг). LCMS: m/z=669,75 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,40 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,33 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 5,29 (дд, J=8,7, 5,6 Гц, 1H), 4,88-4,60 (м, 2H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,24 (кв., J=5,3 Гц, 1H), 3,20-2,87 (м, 8H), 2,77 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

Пример 47. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутоxси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоxсикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамиdo)-2-((4-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксаазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору промежуточного соединения K (126 мг, 0,20 ммоль) в смеси DMSO:вода:трет-бутиanol (1:1:1, 1,5 мл) при 0°C добавляли пропаргиловый спирт (24 мкл, 0,40 ммоль), CuSO₄ (16 мг, 0,10 ммоль) и L-аскорбат натрия (59 мг, 0,30 ммоль). Полученную смесь постепенно доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Затем замораживали и лиофилизовали. Неочищенный остаток очищали на смоле HP21 (ACN-вода, 10-100%) с получением названного соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (100 мг, 73%). LCMS: m/z=687,1 (M-1).

Стадия 2. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (100 мг, 0,145 ммоль), DCM (4 мл) и TFA (1 мл, 13 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (T3, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ацетонитрил-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 1 мл/мин), получая названное соединение (22 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=530,9 (M-1).

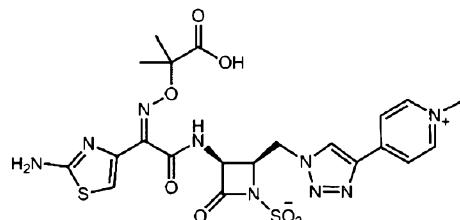
¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,50 (уш.с, 1H), 9,36 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,50 (уш.с, 2H), 6,70 (с, 1H), 5,28 (дд, J=8,8, 5,2, Гц, 1H), 4,86 (дд, J=14,4, 4,0 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=14,8, 7,2 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,27-4,21 (м, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Пример 48. (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2-карбоксипропан-2-ил)окси)имино)-ацетамидо)-2-((4-(1-метилпиридин-1-ий-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.

Стадия 1. 4-(1-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1-метилпиридин-1-ия трифторметансульфонат. К раствору промежуточного соединения K (85 мг, 0,134 ммоль) в смеси DMSO:вода:трет-бутиanol (1:1:1, 1,0 мл) при 0°C добавляли 4-этинил-1-метилпиридин-1-ия трифторметансульфонат (72 мкл, 0,27 ммоль), CuSO₄ (11 мг, 0,067 ммоль) и L-аскорбат натрия (40 мг, 0,201 ммоль). Полученную смесь постепенно доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч, после чего разбавляли водой (5 мл). Полученный осадок промывали водой (2 мл) и сушили в токе N₂, получая названное соединение (80 мг) в форме смеси с N-сульfonyliрованным азетидиноновым аналогом в виде светло-коричневого твердого вещества; LCMS: m/z=748,1 (M-1).

Стадия 2. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(1-метилпиридин-1-ий-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат. 4-(1-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1-метилпиридин-1-ия трифторметансульфонат (70 мг, 0,10 ммоль) в DMF (1 мл) обрабатывали с помощью SO₃·DMF (80 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали под вакуумом и очищали на смоле HP21 (ACN-вода, 10-100%), получая названное соединение (24 мг, 31%) в виде бежевого твердого вещества. LCMS: m/z=748,1 (M-1).

Стадия 3. (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2-карбоксипропан-2-ил)окси)имино)-ацетамидо)-2-((4-(1-метилпиридин-1-ий-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(1-метилпиридин-1-ий-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат (24 мг, 0,032 ммоль), DCM (1,2 мл) и TFA (0,3 мл, 3,9 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XBridge, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 1 мл/мин), получая названное соединение (7,9 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=592,0 (M-1).

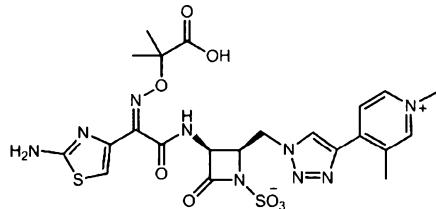
¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,76 (с, 1H), 8,62 (д, J=6,8 Гц, 2H), 8,19 (д, J=6,4 Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 5,42 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,98-4,81 (м, 2H; частично перекрыт пиком остаточного растворителя), 4,66-4,54 (м, 1H предположительно; перекрыт пиком остаточного растворителя), 4,22 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

Пример 49. (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2-карбоксипропан-2-ил)окси)имино)-ацетамидо)-2-((4-(1,3-диметилпиридин-1-ий-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-

сульфонат.

Стадия 1. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида-2-((4-(1,3-диметилпиридин-1-ий-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат. К раствору промежуточного соединения K (120 мг, 0,19 ммоль) в смеси DMSO:вода:трет-бутанол (1:1:1, 1,5 мл) при 0°C добавляли 4-этинил-1,3-диметилпиридин-1-ия трифторметансульфонат (107 мг, 0,38 ммоль), CuSO₄ (15 мг, 0,095 ммоль) и L-аскорбат натрия (56 мг, 0,285 ммоль). Полученную смесь постепенно доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч, после чего разбавляли водой (10 мл). Полученный осадок промывали водой (5 мл) и сушили. Неочищенный остаток очищали на смоле HP21 (ACN-вода, 10-100%), получая названное соединение (80 мг, 55%) в виде светло-коричневого твердого вещества; LCMS: m/z=762,2 (M+1).

Стадия 2. (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2-карбоксипропан-2-ил)окси)имино)-ацетамида-2-((4-(1,3-диметилпиридин-1-ий-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-илацет-амида)-2-((4-(1,3-диметилпиридин-1-ий-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат (24 мг, 0,032 ммоль), DCM (1,2 мл) и TFA (0,3 мл, 3,9 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (T3, 30×150 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 1 мл/мин), получая названное соединение (12 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=606,1 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,65 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,74 (ущ.с, 1H), 5,47 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,97-4,88 (м, 3H), 4,21 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).

Пример 50. 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

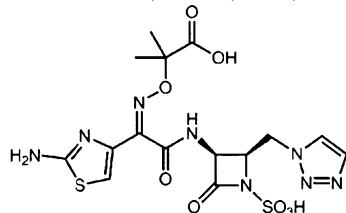
Стадия 1. трет-Бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((4-(треметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат. К раствору промежуточного соединения J (120 мг, 0,19 ммоль) в смеси DMSO:вода:трет-бутанол (1:1:1, 2,0 мл) при 0°C добавляли треметилсилилацетилен (100 мкл, 0,724 ммоль), CuSO₄ (29 мг, 0,181 ммоль) и L-аскорбат натрия (108 мг, 0,543 ммоль). Полученную смесь постепенно доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч, после чего разбавляли солевым раствором (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 7%), получая названное соединение (170 мг, 72%) в виде светло-коричневого твердого вещества; LCMS: m/z=651,2 (M+1).

Стадия 2. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат. Синтезировали в соответствии с методикой, описанной в патентном документе WO 2013/028590. К раствору трет-бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((4-(треметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропаноата (140 мг, 0,261 ммоль) в THF (4 мл) добавляли TBAF (1 М в THF, 860 мкл, 0,86 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, добавляли еще TBAF (1 М в THF, 1,0 мл, 1,0 ммоль). После перемешивания в течение еще 48 ч, раствор концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 7%), получая названное соединение (84 мг, 68%) в виде желтовато-белого твердого вещества. LCMS: m/z=579,2 (M+1).

Стадия 3. (2R,3S)-2-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат (84 мг, 0,145 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали с помощью SO₃·DMF (222 мг, 1,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем разбавляли EtOAc (50 мл) и водой. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, получая названное неочи-

щенное соединение в виде светло-желтого твердого вещества (84 мг, 88%). LCMS: m/z=657,1 (M-1).

Стадия 4. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



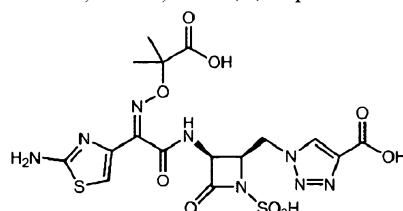
Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-2-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутоокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутооксиарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксаазетидин-1-сульфоновую кислоту (80 мг, 0,121 ммоль), DCM (4 мл) и TFA (1 мл, 13 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (T3, 30×150 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 1 мл/мин), получая названное соединение (12 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=500,9 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,95 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,38 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,88-4,80 (м, 1H), 4,78-4,70 (м, 2H предположительно; перекрывается пиком остаточного растворителя), 1,34 (с, 6H).

Пример 51. 1-((2R,3S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2-карбоксипропан-2-ил)окси)имино)-ацетамидо)-4-оксо-1-сульфоазетидин-2-ил)метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота.

Стадия 1. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутоокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутооксиарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(трет-бутооксиарбонил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксаазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору промежуточного соединения K (157 мг, 0,248 ммоль) в смеси DMSO:вода:трет-бутил (1:1:1, 2,0 мл) при 0°C добавляли трет-бутилпропиолат (68 мкЛ, 0,496 ммоль), CuSO₄ (20 мг, 0,124 ммоль) и L-аскорбат натрия (198 мг, 0,372 ммоль). Полученную смесь постепенно доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч, после чего разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом растворяли в воде и лиофилизировали, получая названное соединение (180 мг, 96%) в виде светло-желтого твердого вещества; LCMS: m/z=759,3 (M+1).

Стадия 2. 1-((2R,3S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2-карбоксипропан-2-ил)окси)имино)-ацетамидо)-4-оксо-1-сульфоазетидин-2-ил)метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутоокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутооксиарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(трет-бутооксиарбонил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксаазетидин-1-сульфоновую кислоту (180 мг, 0,237 ммоль), DCM (8 мл) и TFA (2 мл, 26 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (T3, 30×150 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 1 мл/мин), получая названное соединение (35 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=544,9 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,43 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,38 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,92-4,71 (м, 3H; частично перекрыт пиком остаточного растворителя), 1,33 (с, 6H).

Пример 52. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

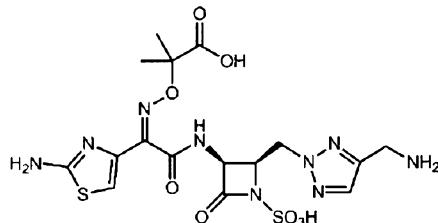
Стадия 1. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксаазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат.

Общая методика проведения реакции Мицунобу. К раствору промежуточного соединения H (300 мг, 0,569 ммоль), трет-бутил ((2H-1,2,3-триазол-4-ил)карбамата (135 мг, 0,682 ммоль) и трифенилfosfina (178 мг, 0,682 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли по каплям DIAD (145 мг, 0,682 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, раствор концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 2-5%), получая названное соединение (300 мг, 75%) в виде желтой пены. LCMS: m/z=706,2 (M+1).

Стадия 2. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутоокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-

бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат (220 мг, 0,311 ммоль) в DMF (5 мл) обрабатывали с помощью SO₃-DMF (476 мг, 3,11 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, затем концентрировали под вакуумом и очищали на смоле HP21 (ACN-вода, 10-50%), получая названное соединение (82 мг, 33%). LCMS: m/z=786,2 (M-1).

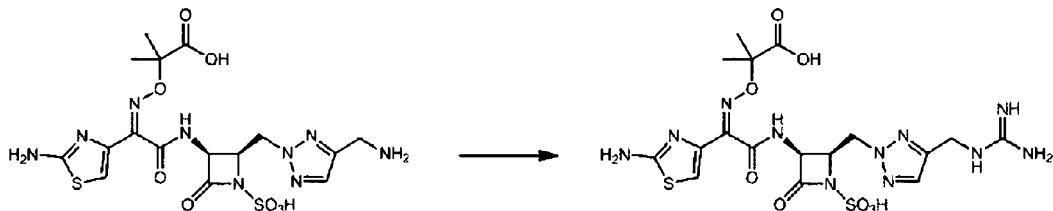
Стадия 3. 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (82 мг, 0,104 ммоль) перемешивали с муравьиной кислотой (2,0 мл) при комнатной температуре в течение 5 ч, в результате чего удаляли обе Вос-группы. После концентрирования под вакуумом, материал растворяли в DCM (1,5 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью TFA (0,5 мл, 6,5 ммоль) в течение 1 ч, после чего концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (T3, 30×150 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 1 мл/мин), получая названное соединение (17,2 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=529,9 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,67 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,39 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,86-4,74 (м, 3H предположительно; перекрывается пиком остаточного растворителя), 4,16 (с, 2H), 1,25 (с, 3H), 1,23 (3H, с).

Пример 53. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-(гуанидинометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



К раствору 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановой кислоты (60 мг, 0,089 ммоль) и пиразол-1-карбоксамида гидрохлорида (16 мг, 0,11 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (45 мкЛ, 0,27 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч, раствор концентрировали и промывали эфиром. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XBridge, 30×150 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 1 мл/мин), получая названное соединение (7,5 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=571,9 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,55 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,38 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,82-4,76 (м, 1H предположительно; перекрывается пиком остаточного растворителя), 4,76-4,72 (м, 2H предположительно; перекрывается пиком остаточного растворителя), 4,32 (с, 2H), 1,15 (с, 3H), 1,14 (с, 3H).

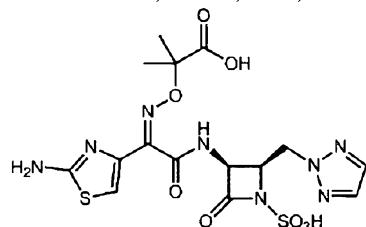
Пример 54. 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. Проводили реакцию Мицунобу в соответствии с общей методикой, используя промежуточное соединение Н (300 мг, 0,569 ммоль), 1,2,3-триазол (47 мг, 0,682 ммоль), трифенилfosфин (178 мг, 0,682 ммоль), DIAD (145 мг, 0,682 ммоль) и THF (10 мл). Очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 2-5%), получая названное соединение (320 мг, 97%) в виде желтой пены. LCMS: m/z=579,2 (M+1).

Стадия 2. (2R,3S)-2-((2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-

оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат (320 мг, 0,553 ммоль) в DMF (5 мл) обрабатывали с помощью SO₃·DMF (846 мг, 5,53 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем концентрировали под вакуумом и очищали на смоле HP21 (ACN-вода, 10-50%), получая названное соединение (70 мг, 19%). LCMS: m/z=657,1 (M-1).

Стадия 3. 2-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



(2R,3S)-2-((2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (70 мг, 0,11 ммоль) перемешивали с муравьиной кислотой (2,0 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч, затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали методом preparative ВЭЖХ с обращенной фазой (XBridge, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 1 мл/мин), получая названное соединение (8,1 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=500,9 (M-1).

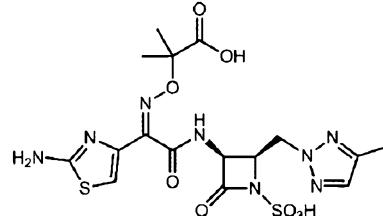
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,60 (с, 2H), 6,94 (с, 1H), 5,39 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,83-4,78 (м, 2H), 4,78-4,68 (м, 1H предположительно; перекрывается пиком остаточного растворителя), 1,26 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

Пример 55. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат. Проводили реакцию Мицунобу в соответствии с общей методикой, используя промежуточное соединение Н (300 мг, 0,569 ммоль), 4-метил-1,2,3-триазол (83 мг, 0,683 ммоль), трифенилfosфин (179 мг, 0,683 ммоль), DIAD (138 мг, 0,648 ммоль) и THF (8 мл). Очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 2-4%), получая названное соединение (160 мг, 47%) в виде желтой пены. LCMS: m/z=591 (M-1).

Стадия 2. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат (160 мг, 0,270 ммоль) в DMF (5 мл) обрабатывали с помощью SO₃·DMF (413 мг, 2,70 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали под вакуумом и очищали на смоле HP21 (ACN-вода, 10-50%), получая названное соединение (77 мг, 43%). LCMS: m/z=671,1 (M-1).

Стадия 3. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



(2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (67 мг, 0,10 ммоль) перемешивали с муравьиной кислотой (1,5 мл) при комнатной температуре в течение 3,5 ч, затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали методом preparative ВЭЖХ с обращенной фазой (XBridge, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 1 мл/мин), получая названное соединение (13,7 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=514,9 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,39 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,38 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,80-4,60 (м, 3H предположительно; перекрывается пиком остаточного растворителя), 2,10 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

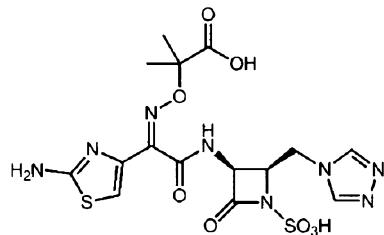
Пример 56. 2-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-

ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. Раствор гидразида муравьиной кислоты (27,4 мг, 0,456 ммоль) и триэтилортормиата (67,6 мг, 0,456 ммоль) в MeOH (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения до 40°C, добавляли промежуточное соединение L (120 мг, 0,228 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение еще 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель испаряли под вакуумом, и полученный остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH-EtOAc), получая названное соединение (95 мг, 72%) в виде пены. LCMS: m/z=529,1 (M+1).

Стадия 2. (2R,3S)-2-((4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат (95 мг, 0,16 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали с помощью SO₃-DMF (251 мг, 1,64 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего добавляли еще SO₃-DMF (502 мг, 3,28 ммоль), и раствор перемешивали в течение еще 72 ч. Раствор разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2x), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (77 мг) в виде твердого вещества. LCMS: m/z=657,1 (M-1).

Стадия 3. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-2-((4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (77 мг, 0,117 ммоль), DCM (3 мл) и TFA (1 мл, 13,0 ммоль) в течение 2 ч. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XBridge, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 1 мл/мин), получая названное соединение (5,6 мг, 10%) в виде белого порошка. LCMS: m/z=500,8 (M-1).

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,52 (с, 2H), 6,90 (с, 1H), 5,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,56 (м, 2H), 4,42 (кв., 1H), 1,30 (с, 6H).

Пример 57. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(аминометил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. Раствор промежуточного соединения L (250 мг, 0,475 ммоль) и (R)-трет-бутил (оксиран-2-илметил)карбамата (410 мг, 2,38 ммоль) в DCM (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 4-10%), получая названное соединение (250 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=698,1 (M-1).

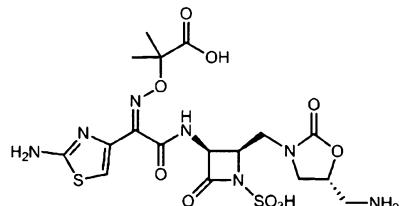
Стадия 2. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат.

К раствору трет-бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-гидроксипропил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноата (250 мг, 0,357 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли CDI (104 мг, 0,643 ммоль). После перемешивания при 15°C в течение 2 ч, раствор концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 3-5%) с получением названного соединения (155 мг, 60%). LCMS: m/z=724,0 (M-1).

Стадия 3. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-(((R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-

оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((R)-5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат (155 мг, 0,213 ммоль) в DMF (1 мл) обрабатывали с помощью SO₃·DMF (130 мг, 0,854 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего его концентрировали под вакуумом и очищали на смоле HP21 (ACN-вода, 10-50%), получая названное соединение (160 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=804,0 (M-1).

Стадия 4. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((R)-5-(аминометил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((R)-5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-оксо-оксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (160 мг, 0,199 ммоль), DCM (1,5 мл) и TFA (500 мкЛ, 6,49 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (85,8 мг, 78%) в виде белого порошка. LCMS: m/z=548,0 (M+1).

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ч/млн 6,93 (с, 1H), 5,23 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,76-4,69 (м, 1H), 4,54-4,49 (м, 1H), 3,84 (т, J=9,6 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=14,8, 9,6 Гц, 1H), 3,41-3,34 (м, 2H), 3,21-3,11 (м, 2H), 1,34 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

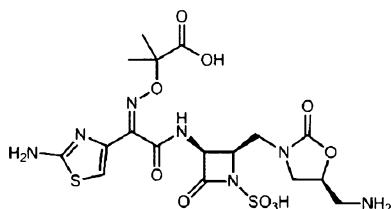
Пример 58. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((S)-5-(аминометил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. Раствор промежуточного соединения L (400 мг, 0,760 ммоль) и (S)-трет-бутил (оксиран-2-илметил)карбамата (658 мг, 3,80 ммоль) в DCM (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 4-10%), получая названное соединение (390 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=700,1 (M+1).

Стадия 2. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. К раствору трет-бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноата (390 мг, 0,557 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли CDI (162 мг, 1,00 ммоль). После перемешивания при 15°C в течение 2 ч, раствор концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 3-5%) с получением названного соединения (168 мг, 41%). LCMS: m/z=726,1 (M+1).

Стадия 3. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((S)-5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((S)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((S)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат (168 мг, 0,231 ммоль) в DMF (1 мл) обрабатывали с помощью SO₃·DMF (142 мг, 0,926 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего его концентрировали под вакуумом и очищали на смоле HP21 (ACN-вода, 10-50%), получая названное соединение (155 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=804,0 (M-1).

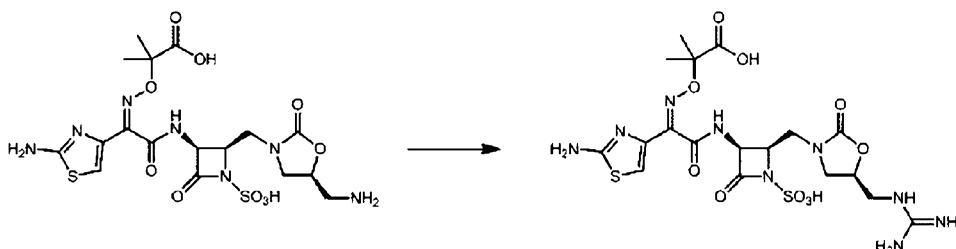
Стадия 4. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((S)-5-(аминометил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутил)окси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)амино)-2-(2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-(((S)-5-((трет-бутилкарбонил)амино)метил)-2-оксоазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (155 мг, 0,192 ммоль), DCM (1,5 мл) и TFA (500 мкл, 6,49 ммоль). Половину количества неочищенного остатка очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (21,8 мг, приблизительно 82%) в виде белого порошка. LCMS: m/z=547,8 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ч/млн 6,96 (с, 1H), 5,27 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,80-4,78 (м, 1H), 4,52-4,47 (м, 1H), 3,75-3,66 (м, 2H), 3,49-3,45 (м, 1H), 3,32-3,16 (м, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Пример 59. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-(((S)-5-(гуанидинометил)-2-оксоазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



К раствору 2-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((S)-5-(аминометил)-2-оксоазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановой кислоты (0,096 ммоль) и пиразол-1-карбоксамидина гидрохлорида (21 мг, 0,144 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (100 мкл, 0,576 ммоль). После 16 ч перемешивания при комнатной температуре, раствор концентрировали под вакуумом и промывали эфиrom. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (29 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. LCMS m/z=589,8 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ч/млн 6,93 (с, 1H), 5,26 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,65-4,55 (м, 1H), 4,52-4,45 (м, 1H), 3,69-3,61 (м, 2H), 3,44-3,30 (м, 4H), 1,34 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Пример 60. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1, соединения А. Бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат.

Стадия 1, соединение В. Бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат.

((2S,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-2-ил)метилметансульфонат (3,74 г, 8,0 ммоль), 3-метил-1Н-1,2,4-триазол (2,00 г, 24,0 ммоль), K₂CO₃ (6,64 г, 48,0 ммоль) и NaI (2,88 г, 17,2 ммоль) суспендировали в DMF (16 мл) и нагревали до 70°C при перемешивании. Через 24 ч смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 2%) с получением названных соединений (1,64 г, 44% суммарно) в виде желтовато-белого твердого вещества (неразделяемой смеси). LCMS: m/z=466,2 (M+1).

Стадия 2, соединение А. Бензил ((2R,3S)-2-((3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат.

Стадия 2, соединение В. Бензил ((2R,3S)-2-((5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат.

Синтезировали в соответствии с Mastalerz et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 1190. К раствору соединений А/В, стадия 1 (1,60 г, 3,44 ммоль) в смеси ACN:вода (2:1, 45 мл) добавляли K₂S₂O₈ (1,86 г, 6,88 ммоль), затем K₂HPO₄ (1,50 г, 8,60 ммоль). Полученную смесь нагревали до 90°C в течение 4 ч, после чего ее охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли с помощью EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 10%) с получением названных соединений (смеси, 670 мг, 62%) в виде белого твердого вещества.

Смесь дополнительно очищали методом хиральности ВЭЖХ (Chiralcel-OJ, 2×25 см, EtOH-гексаны, 18%), получая соединение А (250 мг) и соединение В (240 мг).

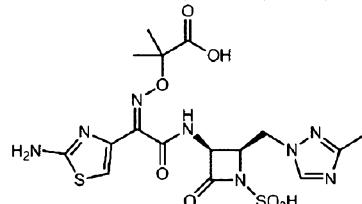
Стадия 3. (3S,4R)-3-амино-4-((3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)азетидин-2-он.

Колбу с суспензией бензил ((2R,3S)-2-((3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (250 мг, 0,79 ммоль) и Pd на С (10%, 100 мг) в MeOH (20 мл) вакуумировали и заполняли H₂ (3х), доводя до конечного давления 0,24 МПа. После 2 ч перемешивания смесь фильтровали через целин, промывая с помощью MeOH, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток использовали без очистки на следующей стадии.

Стадия 4. трет-Бутил 2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат. К раствору (Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (310 мг, 0,72 ммоль), (3S,4R)-3-амино-4-((3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)азетидин-2-она (130 мг, 0,72 ммоль) и EDCI (150 мг, 0,79 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли пиридин (64 мкл, 0,79 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч, добавляли еще (Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (310 мг, 0,72 ммоль) и EDCI (150 мг, 0,79 ммоль), вместе с HOBr (110 мг, 0,79 ммоль) и DIPEA (250 мкл, 1,44 ммоль). После еще 16 ч перемешивания, концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 5%), получая названное соединение (230 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=593,0 (M+1).

Стадия 5. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутилкислого)метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутилкислого)амино)тиазол-4-ил)ацетамило)-2-((3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-(((Z)-1-(2-((трет-бутилкислого)амино)тиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат (230 мг, 0,388 ммоль) в DMF (4 мл) обрабатывали с помощью SO₃-DMF (594 мг, 3,88 ммоль). После 24 ч перемешивания раствор концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали на смоле HP21 (ACN-вода, 5-50%), получая названное соединение (100 мг, 38%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS m/z=673,1 (M+1).

Стадия 6. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутилкси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (100 мг, 0,149 ммоль), DCM (4,0 мл) и TFA (1,0 мл, 13,0 ммоль) в течение 3 ч. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (50 мг, 65%) в виде белого порошка. LCMS: m/z=514,7 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,72 (уш.с, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,25 (дд, J=8,8, 5,6 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=14,4, 5,2 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=14,4, 6,0 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=6,0, 5,2 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Пример 61. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. (3S,4R)-3-амино-4-((5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)азетидин-2-он.

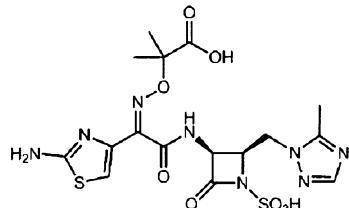
Колбу с суспензией бензил ((2R,3S)-2-((5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (240 мг, 0,76 ммоль) и Pd на С (10%, 100 мг) в MeOH (20 мл) вакуумировали и заполняли H₂ (3х), доводя конечное давление до 0,24 МПа. После 2 ч перемешивания смесь фильтровали через це-лит, промывая с помощью MeOH, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. трет-Бутил 2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат. К раствору (Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (310 мг, 0,72 ммоль), (3S,4R)-3-амино-4-((5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)азетидин-2-она (130 мг, 0,72 ммоль) и EDCI (150 мг, 0,79 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли пиридин (64 мкл, 0,79 ммоль). После перемешивания при комнатной

температура в течение 24 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 10%), получая названное соединение (190 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=593,0 (M+1).

Стадия 3. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида-2-((5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. трет-Бутил 2-((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)окси-2-метилпропаноат (180 мг, 0,304 ммоль) в DMF (4 мл) обрабатывали с помощью SO₃-DMF (466 мг, 3,04 ммоль). После 24 ч перемешивания раствор концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали на смоле HP21 (ACN-вода, 0-50%), получая названное соединение (80 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z=671,0 (M+1).

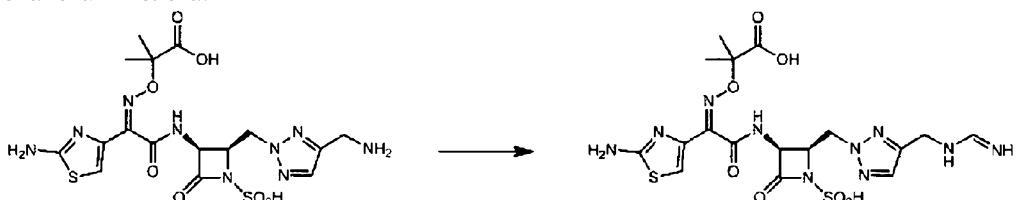
Стадия 4. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида-2-((5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (80 мг, 0,119 ммоль), DCM (4,0 мл) и TFA (1,0 мл, 13,0 ммоль) в течение 3 ч. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (15 мг, 24%) в виде белого порошка. LCMS: m/z=514,8 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,86 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,36-5,28 (м, 1H), 4,78-4,66 (м, 1H предположительно; перекрывается пиком остаточного растворителя), 4,54-4,44 (м, 1H), 4,42-4,30 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,25 (с, 6H).

Пример 62. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-(формимидацетометил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси-2-метилпропановая кислота.



К раствору 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси-2-метилпропановой кислоты (100 мг, 0,159 ммоль) и этилформамида гидрохлорида (17,4 мг, 0,159 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (41 мг, 0,32 ммоль). После 2 ч перемешивания добавляли еще этилформамида гидрохлорида (9,0 мг, 0,082 ммоль) и DIPEA (20 мг, 0,16 ммоль). После еще 4 ч выдерживания раствора концентрировали и промывали эфиrom. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (15,5 мг, 18%) в виде смеси таутомеров амидина. LCMS: m/z=556,8 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,73 (с, 0,4H), 7,65 (с, 0,6H), 7,57 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,37 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,80-4,61 (м, 3H предположительно; перекрывается пиком остаточного растворителя), 4,48 (с, 0,4H), 4,45 (с, 0,6H), 1,17 (с, 3H), 1,15 (с, 3H).

Пример 63. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((S)-5-(гидроксиметил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси-2-метилпропановая кислота.

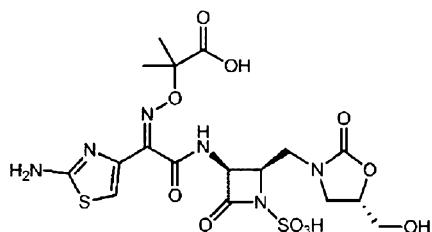
Стадия 1. трет-Бутил 2-((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((S)-9-гидрокси-2,2-диметил-5,7-диокса-11-аза-2-силадодекан-12-ил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси-2-метилпропаноат. К раствору трет-бутил 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-(аминометил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси-2-метилпропаната (500 мг, 0,95 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли (S)- trimetil(2-((оксиран-2-илметокси)метокси)этил)силан (485 мг, 2,38 ммоль). После перемешивания при

комнатной температуре в течение 12 ч, добавляли еще 2,5 эквивалента (S)-триметил(2-((оксиран-2-илметокси)метокси)этил)силана. После перемешивания при комнатной температуре в течение еще 12 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 2-10%) с получением названного соединения (155 мг, 22%). LCMS: m/z=731,4 (M+1).

Стадия 2. трет-Бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-(((S)-2-оксо-5-(((2-(триметилсилил)этокси)метокси)метил)оксазолидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат. К раствору трет-бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((S)-9-гидрокси-2,2-диметил-5,7-диокса-1-аза-2-силадодекан-12-ил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноата (155 мг, 0,21 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли CDI (62 мг, 0,38 ммоль). После перемешивания при <15°C в течение 2 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 3-5%) с получением названного соединения (130 мг, 81%). LCMS: m/z=755,3 (M-1).

Стадия 3. (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-оксо-4-(((S)-2-оксо-5-(((2-(триметилсилил)этокси)метокси)метил)оксазолидин-3-ил)метил)азетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору трет-бутил 2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-(((S)-2-оксо-5-(((2-(триметилсилил)этокси)метокси)метил)оксазолидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропаноата (130 мг, 0,17 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли SO₃-DMF (105 мг, 0,69 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали на смоле HP21 (ACN-вода, 10-50%) с получением названного соединения (140 мг, 97%). LCMS: m/z=705,42 (M-SEM).

Стадия 4. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((S)-5-(гидроксиметил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-оксо-4-(((S)-2-оксо-5-(((2-(триметилсилил)этокси)метокси)метил)оксазолидин-3-ил)метил)азетидин-1-сульфоновую кислоту (140 мг, 0,17 ммоль), DCM (2 мл) и TFA (1 мл) в течение 3 ч. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (28 мг, 30%) LCMS: m/z=549,0 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,00 (с, 1H), 5,23 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,80-4,70 (м, 1H), 4,45-4,40 (м, 1H), 4,10-3,95 (м, 2H), 3,77 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,49 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,39 (м, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Пример 64. (S)-2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-3-(4-(N-(пиперидин-4-ил)карбамидоил)фенокси)пропановая кислота.

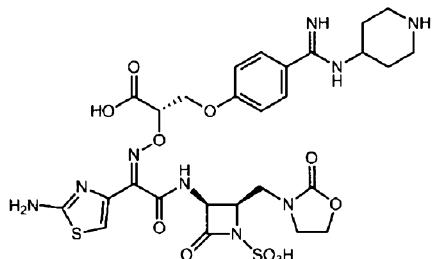
Стадия 1. трет-Бутил (4-(2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)ацетил)тиазол-2-ил)карбамат. Синтезировали так же, как промежуточное соединение E, используя промежуточное соединение D (0,776 г, 4,19 ммоль), 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоуксусную кислоту (1,141 г, 4,19 ммоль), HATU (3,071 г, 8,08 ммоль) в DMF (20 мл), затем добавляли DIPEA (3,66 мл, 20,95 ммоль). LCMS: R_t=0,60 мин, m/z=440,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. (3S,4R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоацетамидо)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-1-сульфоновая кислота. Синтезировали так же, как промежуточное соединение F, используя трет-бутил (4-(2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)ацетил)тиазол-2-ил)карбамат (500 мг, 1,138 ммоль), SO₃-DMF (523 мг, 3,41 ммоль) в DMF (5,7 мл). LC/MS: R_t=0,54 мин; m/z=520,0 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3. (3S,4R)-3-((Z)-2-(((S)-1-(бензидилокси)-3-(4-(N-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)карбамидоил)фенокси)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору (3S,4R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо ацетамидо)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-1-сульфоновой кислоты (170 мг, 0,328 ммоль) в CHCl₃ (2 мл, отношение: 1) и EtOH (6 мл, отношение: 3) добавляли (S)-трет-бутил 4-(4-(2-

(аминоокси)-3-(бензидрилокси)-3-оксо-пропокси)бензимидамидо)пиперидин-1-карбоксилат (синтезированный в соответствии с патентным документом WO 2013110643, 193 мг, 0,328 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч, добавляли AcOH (19 мкл, 0,328 ммоль). Через 12 ч добавляли еще раствора (3S,4R)-3-(2-(2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоацетамидо)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-1-сульфоновой кислоты (170 мг, 0,328 ммоль) в 3:1 CHCl₃:EtOH. После перемешивания в течение 45 ч, раствор концентрировали под вакуумом, и неочищенный остаток очищали на смоле HP21 (10-100% ACN-вода), получая названное соединение (117 мг, 33%) в виде желтовато-белого твердого вещества. LCMS: R_t=0,96 мин, m/z=1091,1 (M+1). Метод 2m acidic.

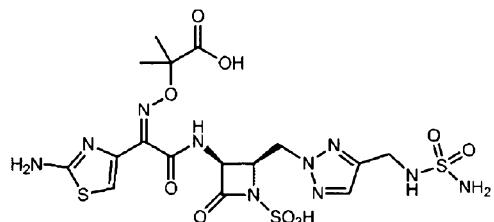
Стадия 4. (S)-2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-3-(4-(N-(пиперидин-4-ил)карбамимидоил)фенокси)пропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (3S,4R)-3-((Z)-2-(((S)-1-(бензидрилокси)-3-(4-(N-(1-(трет-бутилкарбонил)пиперидин-4-ил)карбамимидоил)фенокси)-1-оксо-пропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-оксо-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)азетидин-1-сульфоновую кислоту (117 мг, 0,107 ммоль), DCM (5,3 мл) и TFA (0,413 мл, 5,37 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (23 мг, 28%) в виде белого порошка. LC/MS: R_t=0,42 мин, m/z=724,5 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,53 (d, J=7,57 Гц, 1H), 9,43-9,36 (m, 2H), 9,01 (уш.c, 1H), 8,53-8,36 (m, 2H), 7,72 (d, J=8,5 Гц, 3H), 7,26 (уш.c, 2H), 7,15 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,82 (c, 1H), 5,19 (dd, J=8,7, 5,8 Гц, 1H), 5,02 (t, J=3,8 Гц, 1H), 4,51-4,42 (m, 2H), 4,12-3,96 (m, 3H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,73 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H).

Пример 65. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((4-(сульфамоиламино)-метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

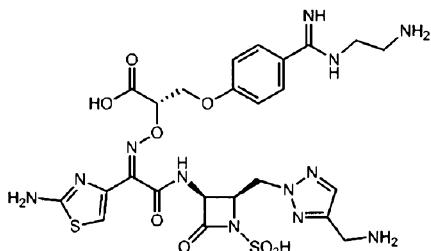


Проводили синтез так же, как в примере 53, используя 2-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановой кислоты TFA соль, неочищенное соединение (200 мг, 0,318 ммоль), трет-бутил хлорсульфонилкарбамат (68 мг, 0,318 ммоль), DIPEA (113 мл, 0,636 ммоль) и DMF (1 мл). LCMS: m/z=609,1 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,65 (c, 1H), 6,98 (c, 1H), 5,40 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,76-4,74 (m, 2H), 4,13 (c, 2H), 1,26 (c, 3H), 1,25 (c, 3H).

Синтез трет-бутил хлорсульфонилкарбамата: к раствору трет-бутанола (3,2 г, 36,9 ммоль) в бензole (13 мл) добавляли изоцианат сульфурилхлорида (3,5 мл, 36,6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционную смесь гасили гексаном. Смесь охлаждали нам ледяной бане, в результате чего образовывался белый твердый осадок. Твердое вещество фильтровали, промывали гексаном, сушили и непосредственно использовали на следующей стадии (3,2 г, 41%).

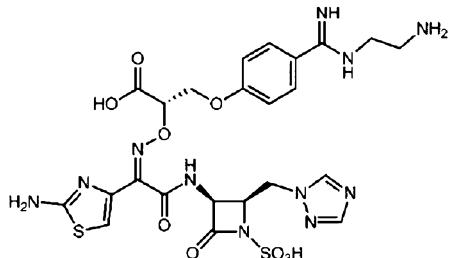
Пример 66. (S)-3-(4-(N-(2-аминоэтил)карбамимидоил)фенокси)-2-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)пропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 31, используя трет-бутил ((2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)карбамат и (с, Z)-2-(((1-(бензгидрил-окси)-3-(4-(N-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)карбамимидо-ил)фенокси)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусную кислоту (синтезированную в соответствии с патентным документом WO 2013110643). Неочищенный остаток очищали методом preparativeной ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин). LCMS: R_t=0,25 мин, m/z=695,2 (M+1). Метод 2m acidic.

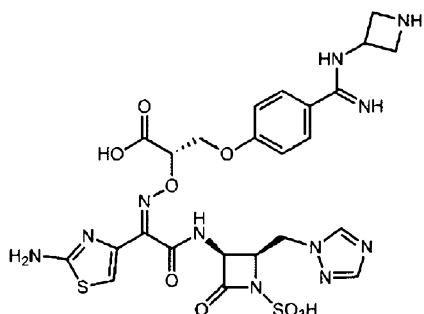
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,48 (с, 3H), 8,99 (с, 1H), 8,21 (с, 4H), 7,89 (с, 4H), 7,82-7,77 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,22 (дд, J=10,5, 8,2 Гц, 4H), 6,72 (с, 1H), 5,33 (дд, J=9,3, 5,5 Гц, 1H), 4,99 (дд, J=5,7, 3,3 Гц, 1H), 4,90 (дд, J=12,8, 8,0, 3,9 Гц, 1H), 4,78-4,68 (м, 2H), 4,51-4,36 (м, 3H), 4,08 (с, 3H), 3,13 (с, 2H).

Пример 67. (S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-3-(4-(N-(2-аминоэтил)карбамимидоил)-фенокси)пропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 66, используя (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-аминоазетидин-2-он. Неочищенный остаток очищали методом preparativeной ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин). LCMS: R_t=0,25 мин, m/z=666,1 (M+1). Метод 2m acidic.

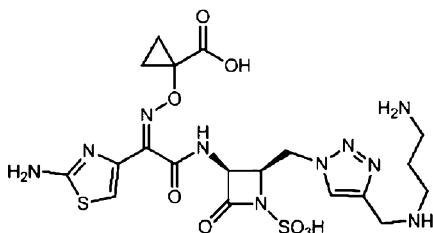
Пример 68. (S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-3-(4-(N-(азетидин-3-ил)карбамимидоил)фенокси)пропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 64, используя промежуточное соединение F и (S)-трет-бутил 3-(4-(2-(аминоокси)-3-(бензгидрилокси)-3-оксопропокси)бензимидамидо)азетидин-1-карбоксилат (синтезированный в соответствии с патентным документом WO 2013110643). Неочищенный остаток очищали методом preparativeной ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин). LCMS: R_t=0,35 мин, m/z=678,2 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 13,68-13,03 (м, 1H), 10,02 (д, J=5,9 Гц, 1H), 9,57-9,51 (м, 2H), 9,05 (ущ.с, 1H), 8,91-8,76 (м, 2H), 8,39 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,69 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,30 (ущ.с, 2H), 6,92 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,12-5,04 (м, 2H), 4,74-4,66 (м, 1H), 4,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,49-4,35 (м, 3H), 4,31-4,16 (м, 5 H).

Пример 69. соединение 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-аминопропил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)циклогексанкарбоновой кислоты с муравьиной кислотой (1:1).



Проводили синтез так же, как в примере 28, используя 1-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо- этилиден)амино)оксициклогексанкарбоновую кислоту (20 мг, 0,038 ммоль), трет-бутил (3-бромпропил)карбамат (60 мг, 0,252 ммоль), DIPEA (0,1 мл, 0,572 ммоль) и DMF (0,5 мл). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин). LCMS: R_t=0,29 мин, m/z=587,1 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 8,31 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,32 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,86-4,78 (м, 2H), 4,73-4,66 (м, 1H предположительно; перекрыт пиком остаточного растворителя), 4,29 (с, 2H), 3,04-3,01 (м, 2H), 2,97-2,92 (м, 2H), 1,96 (п, J=7,9 Гц, 2H), 1,22-1,11 (м, 2H), 1,10-0,96 (м, 2H).

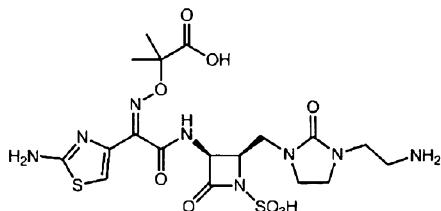
Пример 70. 2-((Z)-2-((2R,3S)-2-((3-(2-аминоэтил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил 2-((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-(11,11-диметил-9-оксо-10-окса-2,5,8-триазадодецил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат. К раствору трет-бутил 2-((Z)-2-((2R,3S)-2-((2-аминоэтил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил-амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаната (100 мг, 0,176 ммоль) в DCE (1,8 мл) добавляли трет-бутил (2-оксоэтил)карбамат (27,9 мг, 0,176 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч, добавляли три-ацетоксиборгидрид натрия (112 мг, 0,527 ммоль). Через 12 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Соединение использовали в неочищенном виде на стадии 2.

Стадия 2. трет-Бутил 2-((Z)-2-((2R,3S)-2-((3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат. Проводили синтез так же, как в примере 3, стадия 3, используя трет-бутил 2-((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-(11,11-диметил-9-оксо-10-окса-2,5,8-триазадодецил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат (135 мг, 0,189 ммоль), CDI (46,1 мг, 0,284 ммоль), TEA (132 мкл, 0,947 ммоль) и хлороформ (1,9 мл). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LC/MS: R_t=1,02 мин, m/z=739,4 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. Проводили синтез так же, как в примере 3, стадия 4, используя трет-бутил 2-((Z)-2-((2R,3S)-2-((3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат (60 мг, 0,081 ммоль), SO₃-DMF (124 мг, 0,812 ммоль), DMF (812 мкл). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LC/MS: R_t=0,94 мин, m/z=819,2 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. 2-((Z)-2-((2R,3S)-2-((3-(2-аминоэтил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

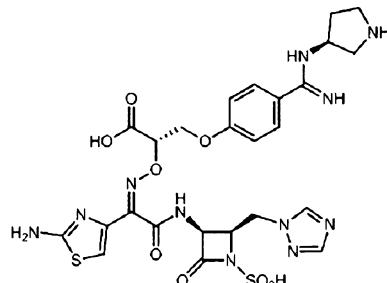


Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (42 мг, 0,051 ммоль), TFA (237 мкл, 3,08 ммоль) в DCM (500 мкл). Неочищенный

остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин) с получением названного соединения (1,2 мг, 4%). LC/MS: R_t=0,35 мин, m/z=563,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ ¹H ЯМР 6,99 (с, 1H), 5,32 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,56-4,50 (м, 1H), 3,70 (дд, J=15,1, 9,6 Гц, 1H), 3,59-3,49 (м, 1H), 3,46-3,30 (м, 4H), 3,29-3,20 (м, 2H), 3,08-3,02 (м, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Пример 71. (S)-2-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-3-(4-(N-((S)-пирролидин-3-ил)карбамимидоил)фенокси)пропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 64, используя промежуточное соединение F и (R)-трет-бутил 3-(4-((S)-2-(аминоокси)-3-(бензгидрилокси)-3-оксопропокси)бензимидамидо)пирролидин-1-карбоксилат (синтезированный в соответствии с патентным документом WO 2013110643). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин). LCMS: R_t=0,39 мин, m/z=692,3 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9,52 (д, J=7,6 Гц, 3H), 9,11 (ущ.с, 1H), 8,92-8,78 (м, 2H), 8,40 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,30 (ущ.с, 2H), 6,90 (д, J=9,1 Гц, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,11-5,04 (м, 2H), 4,58-4,51 (м, 1H), 4,48-4,35 (м, 4H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,53-3,44 (м, 1H), 2,35-2,25 (м, 1H), 2,20-2,11 (м, 1H).

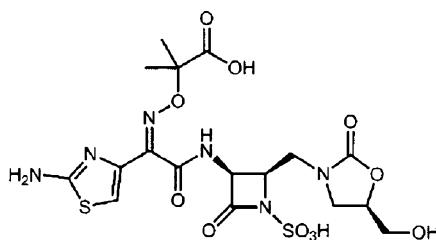
Пример 72. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((R)-5-(гидроксиметил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-(((R)-3-(бензилокси)-2-гидроксипропил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат. Проводили синтез так же, как в примере 63, стадия 1, используя трет-бутил 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-(аминометил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат (200 мг, 0,38 ммоль), (R)-2-((бензилокси)метил)оксиран (623 мг, 3,8 ммоль), DCM (2 мл). Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 4-10%) с получением названного соединения (126 мг, 48%). LCMS: m/z=691,3 (M+1).

Стадия 2. трет-Бутил 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-(((R)-5-((бензилокси)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат. Проводили синтез так же, как в примере 63, стадия 2, используя трет-бутил 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-(((R)-3-(бензилокси)-2-гидроксипропил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метил пропаноат (126 мг, 0,182 ммоль), CDI (53 мг, 0,33 ммоль), DCM (5 мл). Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 3-5%) с получением названного соединения (76 мг, 58%). LCMS: m/z=715,3 (M-1).

Стадия 3. трет-Бутил 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-(((R)-5-((бензилокси)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат (2R,3S)-2-((R)-5-((бензилокси)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-4-оксоазетидин-1-сульфонат. Проводили синтез так же, как в примере 63, стадия 3, используя трет-бутил 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-(((R)-5-((бензилокси)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат (76 мг, 0,11 ммоль), SO₃-DMF (65 мг, 0,42 ммоль), DMF (1 мл). Неочищенный остаток очищали на смоле HP21 (CH₃CN-вода, 10-50%) с получением названного соединения (80 мг, 95%). LCMS: m/z=797,3 (M+1).

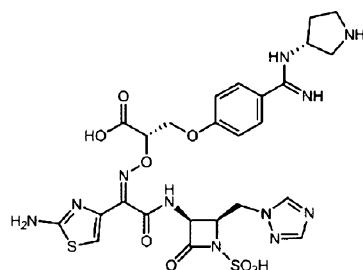
Стадия 4. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((R)-5-(гидроксиметил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



К раствору трет-бутил 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-((бензилокси)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропаноат (2R,3S)-2-(((R)-5-((бензилокси)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-1-сульфоната (80 мг, 0,1 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли BCl_3 (1 М в DCM, 0,6 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин, реакционную смесь гасили с помощью EtOH и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (1,1 мг, 2%). LCMS: $m/z=549,0$ (M-1).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 6,96 (с, 1H), 5,29 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,48 (м, 2H), 3,73-3,35 (м, 6H), 1,36 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

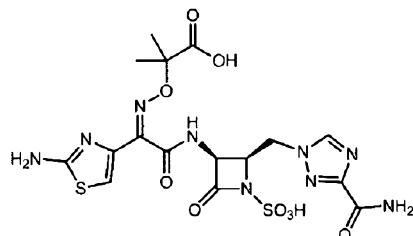
Пример 73. (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-3-(4-(N-((R)-пирролидин-3-ил)карбамимидоил)фенокси)пропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 64, используя промежуточное соединение F и (S)-трет-бутил 3-(4-((S)-2-(аминоокси)-3-(бензидрилокси)-3-оксопропокси)бензимидамидо)пирролидин-1-карбоксилат (синтезированный в соответствии с патентным документом WO 2013110643). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин). LCMS: $R_t=0,39$ мин, $m/z=692,3$ (M+1). Метод 2m acidic polar.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 9,52 (д, $J=7,6$ Гц, 3H), 9,11 (уш.с, 1H), 8,92-8,78 (м, 2H), 8,40 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,67 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,30 (уш.с, 2H), 6,90 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,11-5,04 (м, 2H), 4,51-4,58 (м, 1H), 4,48-4,35 (м, 4H), 4,25-4,19 (м, 1H), 3,53-3,44 (м, 1H), 2,35-2,26 (м, 1H), 2,29-2,11 (м, 1H).

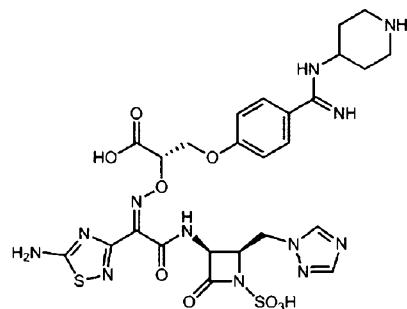
Пример 74. 2-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((3-карбамоил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 4, используя трет-бутил (1-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбонил)карбамат. LCMS: $m/z=544,0$ (M-1).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 8,41 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,36-5,32 (м, 1H), 4,75-4,50 (м, 3H, частично перекрыт пиком остаточного растворителя), 1,23 (с, 6H).

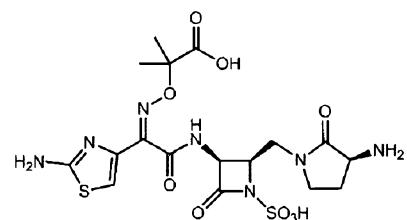
Пример 75. (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-3-(4-(N-(пиперидин-4-ил)карбамимидоил)фенокси)пропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 31, используя 2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-оксо-уксусную кислоту. LCMS: $R_t=0,305$ мин, $m/z=707,4$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O): δ 8,02 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,77 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 5,24 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,10-5,06 (м, 1H), 4,44-4,29 (м, 4H), 4,01-3,88 (м, 1H), 3,49 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 3,21-2,99 (м, 2H), 2,33-2,23 (м, 2H), 1,92-1,80 (м, 2H).

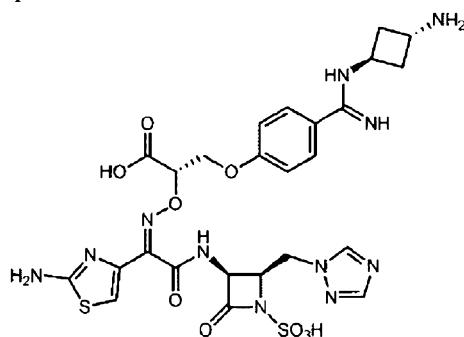
Пример 76. 2-((*Z*)-(2-(((2R,3S)-2-((*S*)-3-амино-2-оксо-пирролидин-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 1, используя (*S*)-метил 4-бром-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутаноат. LCMS: $m/z=532,0$ ($M-1$).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 6,99 (с, 1H), 5,31 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,70-4,58 (м, 1H), 4,02 (т, $J=9,6, 9,2$ Гц, 1H), 3,85 (дд, $J=9,6, 9,2$ Гц, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,34 (дд, $J=14,8, 2,4$ Гц, 1H), 2,48 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

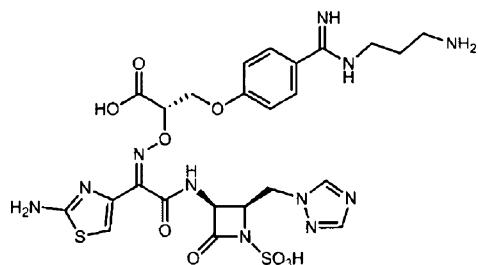
Пример 77. (*S*)-2-((*Z*)-(2-(((2R,3S)-2-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-3-(4-(N-((1*r*,3*S*)-3-аминоцикло-бутил)карбамимидоил)фенокси)пропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 31, используя (*S*)-бензгидрил 2-(аминоокси)-3-(4-(N-((1*r*,3*S*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)цикlobутил)карбамимидоил)фенокси)пропаноат LCMS: $R_t=0,39$ мин, $m/z=692,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic polar.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,83-9,76 (м, 1H), 9,51 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 9,33 (ущ.с, 1H), 8,71 (ущ.с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,05-7,97 (м, 3H), 7,91 (с, 1H), 7,66 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,30 (ущ.с, 2H), 6,89 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,13-5,04 (м, 2H), 4,55-4,49 (м, 1H), 4,47-4,33 (м, 3H), 4,24-4,16 (м, 2H), 3,97-3,86 (м, 1H), 2,69-2,52 (м, 4H).

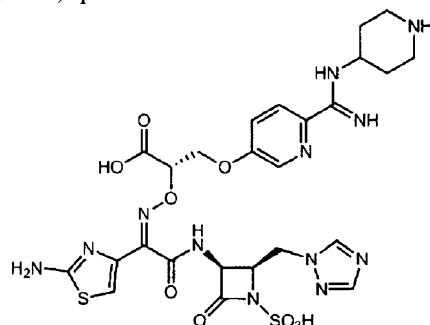
Пример 78. (*S*)-2-((*Z*)-(2-(((2R,3S)-2-((1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-3-(4-(N-(3-аминопропил)карбамимидоил)фенокси)пропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 67, используя (S)-бензидрил 2-(аминоокси)-3-(4-(N-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)карбамимидоил)фенокси)пропаноат (синтезированный в соответствии с патентным документом WO 2013110643). LCMS: R_t=0,38 мин, m/z=680,2 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,59-9,47 (м, 2H), 9,34 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,79-7,67 (м, 3H), 7,66-7,62 (м, 2H), 7,29 (с, 2H), 6,94-6,88 (м, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,10 (дд, J=8,1, 5,5 Гц, 1H), 5,06 (дд, J=5,0, 2,7 Гц, 1H), 4,56-4,48 (м, 1H), 4,48-4,35 (м, 3H), 4,26-4,19 (м, 1H), 2,90 (дд, J=8,9, 5,5 Гц, 3H), 1,96-1,83 (м, 2H).

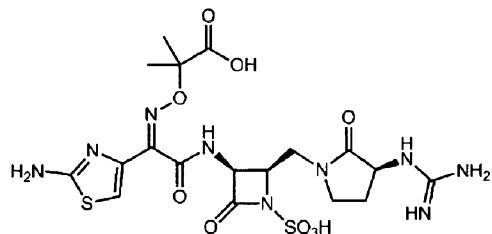
Пример 79. (S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-3-((6-(N-(пиперидин-4-ил)карбамимидоил)пиридин-3-ил)окси)пропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 68, используя промежуточное соединение F и (R)-трет-бутил 4-(5-(2-(аминоокси)-3-(бензидрилокси)-3-оксопропокси)пиколинимидамило)пиперидин-1-карбоксилат (синтезированный в соответствии с патентным документом WO 2013110643). LCMS: R_t=0,29 мин, m/z=707,0 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 9,58 (уш.с, 1H), 9,24 (уш.с, 1H), 8,45-8,40 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,27-8,21 (м, 1H), 8,12 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,24 (уш.с, 2H), 6,77 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,18-5,11 (м, 1H), 5,09-5,03 (м, 1H), 4,64-4,58 (м, 1H), 4,55-4,49 (м, 1H), 4,48-4,42 (м, 1H), 4,23 (кв., J=5,5 Гц, 1H), 3,96-3,85 (м, 1H), 3,45-3,40 (м, 2H), 2,94-2,83 (м, 2H), 2,10-2,02 (м, 2H), 1,92-1,81 (м, 2H).

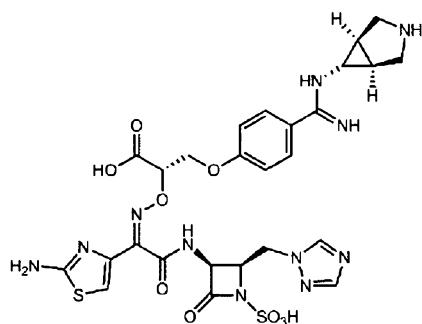
Пример 80. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((S)-3-гуанидино-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 20, используя 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((S)-3-амино-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановую кислоту и 1Н-пиразол-1-карбоксимидамид HCl. LCMS: m/z=576,2 (M+1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 6,95 (с, 1H), 5,31 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,72-4,57 (м, 1H), 4,27 (т, J=9,6 & 9,2 Гц, 1H), 3,85 (дд, J=9,6 Гц, 1H), 3,59 (т, J=9,2, 8,8 Гц, 1H), 3,49 (кв., 1H), 3,34 (дд, 1H), 2,46 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Пример 81. (S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-3-(4-(N-((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)карбамимидоил)фенокси)пропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 31, используя (1R,5S,6s)-трет-бутил 6-((R)-2-(аминоокси)-3-(бензидрилокси)-3-оксопропокси)бензимидамидо)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата гидрат. LCMS: R_t=0,42 мин, m/z=704,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,70 (уш.c, 1H), 9,56-9,45 (м, 2H), 9,14-8,96 (м, 2H), 8,54 (уш.c, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,28 (уш.c, 2H), 6,88 (д, J=9,6 Гц, 2H), 6,78 (с, 1H), 5,10-5,02 (м, 2H), 4,54-4,48 (м, 1H), 4,45-4,35 (м, 3H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,61-3,54 (м, 4H), 2,73-2,68 (м, 1H), 2,25 (уш.c, 2H).

Пример 82. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-(аминометил)изоксазол-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. Бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((E)-2-метоксивинил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К суспензии (метоксиметил)трифенилfosфония хлорида (10,34 г, 30,2 ммоль) в THF (100 мл) при -78°C медленно добавляли KHMDS (в толуоле) (66,3 мл, 33,1 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин, раствор синтезированного выше илида добавляли к раствору бензил ((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-формил-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (3 г, 7,53 ммоль) в THF (38 мл) при -78°C. Через 3 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (60 мл) и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-60%) с получением названного соединения (1,6 г, 49%) вместе с транс-изомером (0,8 г, 25%). LCMS: R_t=0,91 мин, m/z=427,0 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. Бензил ((3S,4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-(2-оксоэтил)азетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((E)-2-метоксивинил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (1,58 г, 3,70 ммоль) в диоксане (37 мл) добавляли HCl (7,4 мл, 7,4 ммоль) и нагревали до 50°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-80%) с получением названного соединения (0,89 г, 58%). LCMS: R_t=0,86 мин, m/z=413,0 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3. Бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((E)-2-(гидроксиимино)этил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору гидроксиламина гидрохлорида (160 мг, 2,25 ммоль) и бикарбоната натрия (2,4 мл, 2,23 ммоль) в воде (6 мл) добавляли раствор бензил ((3S,4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-(2-оксоэтил)азетидин-3-ил)карбамата (886 мг, 2,15 ммоль) в EtOH (200 мкл), затем промывали EtOH (200 мкл). После перемешивания в течение 20 ч, реакционную смесь частично концентрировали под вакуумом и распределяли между DCM и солевым раствором. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=0,76 мин, m/z=428,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. К раствору бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((E)-2-(гидроксиимино)этил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (403 мг, 0,94 ммоль) и N-Вос-пропаргиламина (156 мг, 0,97 ммоль) в DCM (12 мл) при 0°C добавляли по каплям гипохлорит натрия (5%, 2,6 мл, 1,89 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч, реакционную смесь разбавляли DCM и водой. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-80%), получая названное соединение (127 мг, 23%). LCMS: R_t=0,96 мин, m/z=581,2 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. К раствору промежуточного соединения со стадии 4 (279 мг, 0,48 ммоль) в ацетонитриле (4,6 мл, отношение: 2) и воде (2,3 мл, отношение: 1) добавляли пероксидисульфат калия (169 мг, 0,62 ммоль) и двухосновной фосфат калия (192 мг, 1,1 ммоль) и нагревали до 90°C. Через 3 ч добавляли еще пероксидисульфата калия (81 мг, 0,3 ммоль) и нагревали до 90°C. После 2 ч дополнительного нагревания, реакционную смесь гасили NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом.

Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-80%), получая названное соединение (71 мг, 34%). LCMS: R_t=0,77 мин, m/z=431,0 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 6. трет-Бутил ((Z)-4-амино-5-((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)-2-оксопент-3-ен-1-ил)карбамат. К раствору промежуточного соединения со стадии 5 (84 мг, 0,20 ммоль) в EtOH (1,9 мл, отношение: 2) и MeOH (0,93 мл, отношение: 1) добавляли Pd-C (22 мг, 20 мкмоль) и продували N₂. Колбу, подсоединенную к баллону с H₂, вакуумировали и заполняли H₂ (3х). Через 1,5 ч реакционную смесь фильтровали через целик, промывая с помощью MeOH (3х). Фильтрат концентрировали под вакуумом и отгоняли в виде азеотропа с толуолом. Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=0,39 мин, m/z=229,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 7. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((Z)-2-амино-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксопент-2-ен-1-ил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат.

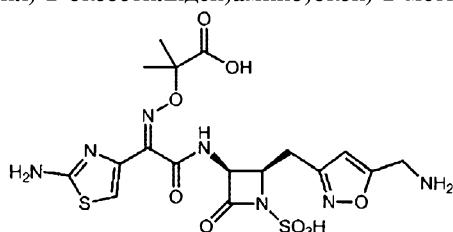
Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 4, используя (Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусную кислоту (100 мг, 0,23 ммоль), НАТУ (89 мг, 0,23 ммоль), DIPEA (68 мкл, 0,39 ммоль), трет-бутил ((Z)-4-амино-5-((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)-2-оксопент-3-ен-1-ил)карбамат (58 мг, 0,19 ммоль) и DCM:DMF (3:1, 2 мл). 79 мг. LCMS: R_t=0,98 мин, m/z=710,4 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 8. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксоэтилиден-3-ил)амино)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксопент-2-ен-1-ил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)окси)-2-метилпропаноат. К раствору трет-бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((Z)-2-амино-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксопент-2-ен-1-ил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксопент-2-ен-1-ил)-4-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноата (77 мг, 0,108 ммоль) в этаноле (0,4 мл) добавляли гидроксиламина гидрохлорид (19 мг, 0,27 ммоль) и карбонат калия (18 мг, 0,13 ммоль) и нагревали до 60°C. Через 6 ч реакционную смесь частично концентрировали под вакуумом и распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (EtOAc-гептан, 5-90%) с получением названного соединения (13 мг, 17%). LCMS: R_t=1,04 мин, m/z=708,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 9. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-оксопент-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота.

Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 5, используя трет-бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-оксопент-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксопент-2-ен-1-ил)-4-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат (13 мг, 18 мкмоль), SO₃·DMF (16,8 мг, 0,11 ммоль), DMF (200 мкл). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=0,94 мин, m/z=788,4 (M+1). Метод 2m acidic.

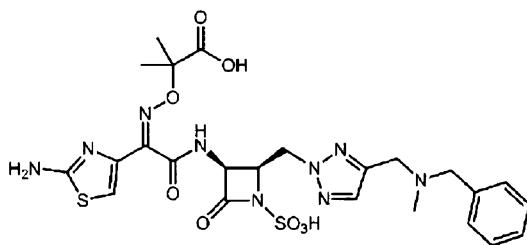
Стадия 10. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-(аминометил)изоксазол-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-оксопент-3-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (10,9 мг, 14 мкмоль), TFA (70 мкл, 0,91 ммоль), и DCM (0,2 мл). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин) с получением названного соединения (1,7 мг, 17%). LCMS: R_t=0,48 мин, m/z=532,1 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 6,85 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,38 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,22 (дд, J=16,2, 7,1 Гц, 2H), 3,10 (дд, J=16,2, 6,0 Гц, 1H), 1,33 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

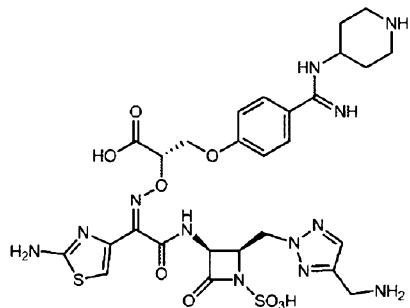
Пример 83. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((4-((бензил(метил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 52, используя N-((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-N-метил-1-фенилметанамин. LCMS: m/z=634,1 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,79 (с, 1H), 7,40-7,31 (м, 5H), 6,89 (с, 1H), 5,43 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,96-4,89 (м, 1H), 4,87-4,83 (м, 2H), 4,70-4,60 (м, 2H, частично перекрытый пиком D₂O), 4,36 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

Пример 84. (S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-3-(4-(N-(пиперидин-4-ил)карбамимидоил)фенокси)пропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 31, используя трет-бутил ((2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)карбамат. LCMS: R_t=0,44 мин, m/z=735,3 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,63-9,48 (м, 1H), 9,45-9,33 (м, 2H), 9,02 (с, 1H), 8,56 (уш.с, 1H), 8,44 (уш.с, 1H), 8,22 (с, 3H), 7,74-7,67 (м, 3H), 7,26 (уш.с, 2H), 7,19 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,72 (с, 1H), 5,38-5,30 (м, 1H), 5,01-4,96 (м, 1H), 4,93-4,86 (м, 1H), 4,77-4,68 (м, 1H), 4,49-4,35 (м, 3H), 4,08 (уш.с, 2H), 3,85 (уш.с, 2H), 2,96-2,84 (м, 2H), 2,13-2,03 (м, 2H), 1,83-1,70 (м, 2H).

Пример 85. 1-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-((азетидин-3-илметил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1. Бензидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)аминооксициклогексанкарбоксилат. К раствору (Z)-2-((1-(бензидрилокси)карбонил)циклогексапокси)имино)-2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-илуксусной кислоты (218 мг, 0,39 ммоль) в DCM (5 мл) и DMF (1 мл) при 0°C добавляли DIPEA (0,11 мл, 0,61 ммоль), HATU (170 мг, 0,446 ммоль) и (3S,4R)-3-амино-4-((4-гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)азетидин-2-он (80 мг, 0,41 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-5%), получая названное соединение (250 мг, 86%). LCMS: R_t=0,98 мин, m/z=717,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. Бензидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-формил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)аминооксициклогексанкарбоксилат. К раствору бензидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)аминооксициклогексанкарбоксилата (440 мг, 0,614 ммоль) в THF (4 мл) добавляли MnO₂ (1,2 г, 13,51 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 ч, реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывая с помощью THF (20 мл). Фильтрат концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-5%) с получением названного соединения (300 мг, 68%). LCMS: R_t=1,04 мин, m/z=715,3 (M+H). Метод 2m acidic.

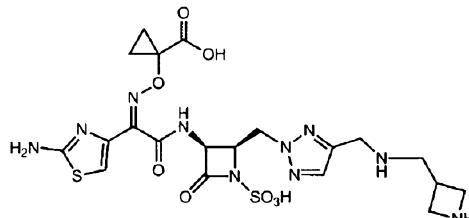
Стадия 3. трет-Бутил 3-((((2-((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-(бензидрилокси)карбонил)циклогексапокси)имино)-2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат. К раствору бензидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-формил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-

оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклопропанкарбоксилата (150 мг, 0,21 ммоль) в DCE (4 мл) при 0°C добавляли трет-бутил 3-(аминометил)азетидин-1-карбоксилат (78 мг, 0,420 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (66,7 мг, 0,315 ммоль) и DMF (0,4 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и разбавляли смесью 10% EtOH/DCM (40 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=0,55 мин, m/z=885,5 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. трет-Бутил 3-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)цикло-пропокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил(трет-бутоксикарбонил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 3-(((2-((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)цикло-пропокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (186 мг, 0,21 ммоль) и насыщенного водного раствора NaHCO₃ (4 мл, 0,210 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли Вос₂O (137 мг, 0,630 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч, слои реакционной смеси разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 50-80%) с получением названного соединения (120 мг, 58%). LCMS: R_t=1,24 мин, m/z=985,7 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)цикло-пропокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(((трет-бутоксикарбонил)((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. Проводили синтез так же, как в примере 19, стадия 3, используя трет-бутил 3-(((2-((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)цикло-пропокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(трет-бутоксикарбонил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат (120 мг, 0,122 ммоль), SO₃'DMF (192 мг, 1,22 ммоль) и DMF (1,2 мл). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=1,12 мин, m/z=1065,7 (M+1). Метод 2m acidic.

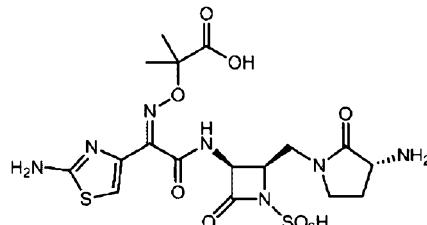
Стадия 6. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-((азетидин-3-ил)метил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклопропанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)цикло-пропокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(((трет-бутоксикарбонил)((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (130 мг, 0,122 ммоль), TFA (0,56 мл, 7,32 ммоль) и DCM (1,5 мл). 6,3 мг. LCMS: R_t=0,47 мин, m/z=599,3 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,82 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,61 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,01 (кв., J=5,6 Гц, 1H), 4,95-4,85 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,26-4,15 (м, 2H), 4,11-3,97 (м, 2H), 3,46-3,30 (м, 3H), 1,26 (с, 2H), 1,20-1,05 (м, 2H).

Пример 86. 2-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((R)-3-амино-2-оксо-пирролидин-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 76, используя (R)-метил 4-бром-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутаноат. LCMS: m/z=532,0 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 6,96 (с, 1H), 5,28 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,53 (м, 1H), 3,96 (т, J=10,0 и 9,2 Гц,

1H), 3,85 (дд, J=10,4 и 10,0 Гц, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 3,31 (дд, 1H), 2,47 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,34 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Пример 87. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)тиазолиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.

Стадия 1. Бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. Проводили реакцию Мицуобу в соответствии с общей методикой, используя промежуточное соединение G (10,0 г, 25 ммоль), имидазолидин-2,4-дион (2,5 г, 25 ммоль), трифенилфосфин (7,9 г, 30 ммоль), DIAD (6,1 г, 30 ммоль) и THF (200 мл). Полученный осадок (8,3 г, 69%), который был слегка загрязнен оксидом трифенилфосфина, собирали фильтрацией. LCMS: m/z=481,0 (M-1).

Стадия 2. трет-Бутил 3-((2R,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксилат. К раствору бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (4,60 г, 9,54 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (2,30 г, 10,5 ммоль) в DCM (55 мл) добавляли DMAP (0,150 г, 1,33 ммоль). Через 3 ч при комнатной температуре добавляли воду, после чего слои разделяли. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая названное соединение (4,20 г, 75%).

Стадия 3. трет-Бутил 3-((2R,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксилат. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 2, используя трет-бутил 3-((2R,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксилат (900 мг, 1,70 ммоль), K₂S₂O₈ (280 мг, 2,89 ммоль) и K₂HPO₄ (680 мг, 2,91 ммоль) в смеси ACN:вода (2:1, 30 мл) при нагревании при 90°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, удаляя большую часть ACN.

Смесь разбавляли водой/EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 2-6%) с получением названного соединения (170 мг, 23%). LCMS: m/z=431,0 (M-1).

Стадия 4. трет-Бутил 3-((2R,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-4-гидрокси-2-оксоимидазолидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 3-((2R,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксилата (170 мг, 0,390 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0°C добавляли боргидрид натрия (30 мг, 0,78 ммоль). Через 3 ч смесь гасили при 0°C насыщенным водным раствором NH₄Cl и частично концентрировали под вакуумом. Двухфазную систему экстрагировали с помощью DCM и органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток использовали без очистки на стадии 5. LCMS: m/z=457,1 (M+Na).

Стадия 5. трет-Бутил 3-((2R,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 3-((2R,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-4-гидрокси-2-оксоимидазолидин-1-карбоксилата (160 мг, 0,368 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (31 мкл, 0,41 ммоль), затем TEA (0,15 мл, 1,1 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при 0°C, раствор концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 2-5%), получая названное соединение (100 мг, 65%). LCMS: m/z=415,1 (M-1).

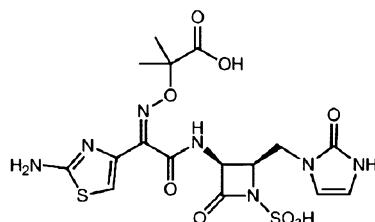
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,02 (с, 1H), 7,41-7,27 (м, 5H), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,61 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,15 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,21-5,09 (м, 3H), 4,30 (дд, J=14,4, 9,6 Гц, 1H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,49 (дд, J=14,8, 3,2 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 6. трет-Бутил 3-((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-карбоксилат. Колбу со смесью трет-бутил 3-((2R,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-карбоксилата (490 мг, 1,18 ммоль) и палладия на угле (10 мас.%, 140 мг) в MeOH (60 мл) вакуумировали и заполняли H₂ (3x), доводя конечное давление до 0,21 МПа. После 2 ч перемешивания смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 6%), получая названное соединение (50 мг, 25%).

Стадия 7. трет-Бутил 3-((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутилокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутилокси)карбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-карбоксилат. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 4, используя (Z)-2-(((1-(трет-бутилокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутилокси)карбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусную кислоту (117 мг, 0,276 ммоль), HATU (105 мг, 0,276 ммоль), DIPEA (36 мг, 0,28 ммоль), трет-бутил 3-((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-карбоксилат (65 мг, 0,23 ммоль) и DMF (5 мл). Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 3%), получая названное соединение (140 мг, 88%).

LCMS: m/z=694,0 (M+1).

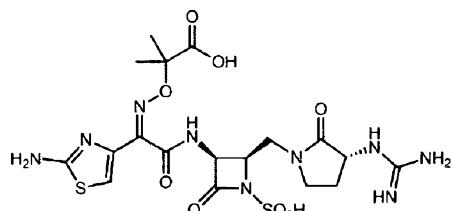
Стадия 8. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида-2-((3-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору трет-бутил 3-((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-карбоксилата (140 мг, 0,202 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли SO₃·DMF (185 мг, 1,21 ммоль). Через 4 ч выдерживания при комнатной температуре раствор концентрировали под вакуумом и очищали на смоле HP21 (ACN-вода, 10-50%), получая названное соединение (90 мг, 58%). LCMS: m/z=772,3 (M-1).



Стадия 9. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота. Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя трет-бутил 3-((2R,3S)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксилата (90 мг, 1,16 ммоль), TFA (0,5 мл, 6,4 ммоль) и DCM (1,5 мл). Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин) с получением названного соединения (15,6 мг, 60%) в виде желтовато-белого твердого вещества. LCMS: m/z=516,0 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 6,98 (с, 1H), 6,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,30 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,30 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,54-4,52 (м, 1H), 4,00-3,95 (м, 1H), 3,84-3,79 (м, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

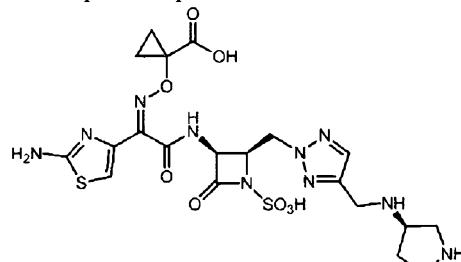
Пример 88. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((R)-3-гуанидино-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 20, используя 2-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((R)-3-амино-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановую кислоту и 1Н-пиразол-1-карбоксимидамид HCl. LCMS: m/z=574,1 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 6,93 (с, 1H), 5,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,24 (т, J=9,6, 9,2 Гц, 1H), 3,85 (дд, J=9,2 & 9,2 Гц, 1H), 3,51 (м, 1H), 3,40 (т, J=9,2 и 8,8 Гц, 1H), 3,32 (дд, 1H), 3,34 (дд, 1H), 2,43 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Пример 89. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-((3S,4R)-2-оксо-4-((4-((R)-пирролидин-3-иламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 85, используя (R)-трет-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилат. LCMS: R_t=0,46 мин, m/z=599,3 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,86 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,60 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,90 (д, J=3,9 Гц, 2H), 4,46 (д, J=5,1 Гц, 2H), 4,20-4,14 (м, 1H), 3,82 (дд, J=13,1, 8,0 Гц, 1H), 3,65-3,38 (м, 2H), 2,67-2,57

(м, 1H), 2,31-2,20 (м, 1H), 1,34 (т, J=4,3 Гц, 3H), 1,25-1,19 (м, 2H).

Пример 90. 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-аминопропил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоновая кислота.

Стадия 1. Бензгидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)-оксициклогропанкарбоксилат. К раствору (Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогропокси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (2,5 г, 4,43 ммоль) в DCM (78 мл) и DMF (15 мл) при 0°C добавляли DIPEA (1,2 мл, 7,00 ммоль), НАТУ (1,9 г, 5,13 ммоль) и (3S,4R)-3-амино-4-((4-гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)азетидин-2-он (0,92 г, 4,67 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-5%), получая названное соединение (2,5 г, 75%). LCMS: R_t=0,98 мин, m/z=717,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. Бензгидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-формил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоксилат. К раствору бензгидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоксилата (1,8 г, 2,57 ммоль) в THF (21 мл) добавляли MnO₂ (4,9 г, 56,5 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 ч, реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывая с помощью THF (250 мл). Фильтрат концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-5%) с получением названного соединения (1,4 г, 76%). LCMS: R_t=1,04 мин, m/z=715,3 (M+H). Метод 2m acidic.

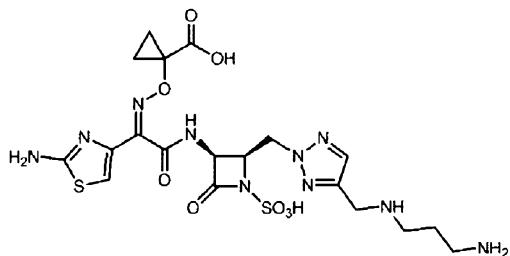
Стадия 3. Бензгидрил 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоксилат. К раствору бензгидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-формил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоксилата (370 мг, 0,52 ммоль) в DCE (4 мл) при 0°C добавляли последовательно трет-бутил (3-аминопропил)карбамат (180 мг, 1,04 ммоль) и триацетоксигидроборат натрия (165 мг, 0,78 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (количественно). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=0,99 мин, m/z=873,2 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. Бензгидрил 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-((трет-бутоксикарбонил)(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоксилат. К раствору бензгидрил 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоксилата (0,45 г, 0,52 ммоль) в DMF (6 мл) при 0°C добавляли Вос-ангидрид (0,24 мл, 1,04 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч, добавляли DIPEA (0,18 мл, 1,04 ммоль). После перемешивания в течение 36 ч, реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали водным 5% раствором LiCl, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-60%) с получением названного соединения (0,40 г, 80%). LCMS: R_t=1,26 мин, m/z=973,3 (M+H). Метод 2m acidic.

Стадия 5. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогропокси)имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-((трет-бутоксикарбонил)(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору бензгидрил 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-((трет-бутоксикарбонил)(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоксилата (0,40 г, 0,41 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли SO₃·DMF (0,63 г, 4,12 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водным 5% раствором LiCl, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (0,42 г, 97%). LCMS: R_t=1,10 мин, m/z=1053,6 (M+H). Метод 2m acidic.

Стадия 6. 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-((3-аминопропил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-

циклогексанкарбоновая кислота.

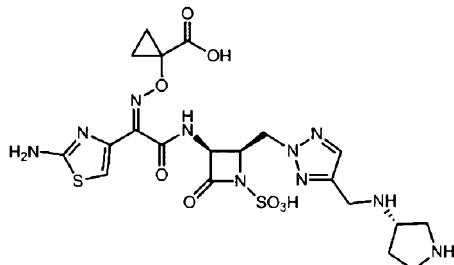


Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексоксииамино)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-((трет-бутилкарбонил)амино)пропил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (0,5 г, 0,48 ммоль), DCM (2,5 мл), и TFA (1 мл, 13 ммоль) в течение 1,5 ч. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (123 мг, 42%). LCMS: $R_t=0,31$ мин, m/z=587,2 (M+1). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,39 (уш.c, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,73 (с, 1H), 5,33 (дд, J=9, 0, 5,5 Гц, 1H), 4,84 (дд, J=14,3, 4,5 Гц, 1H), 4,73-4,61 (м, 1H), 4,61-4,48 (м, 1H), 4,27-4,14 (м, 2H), 3,02-2,89 (м, 3H), 2,85 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,85 (п, J=7,5 Гц, 3H), 1,32-1,04 (м, 6H).

^1H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,90 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,67 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,12-5,04 (м, 1H), 5,04-4,88 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,30-3,22 (м, 2H), 3,16 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,24-2,08 (м, 2H), 1,37-1,26 (м, 2H), 1,26-1,08 (м, 2H).

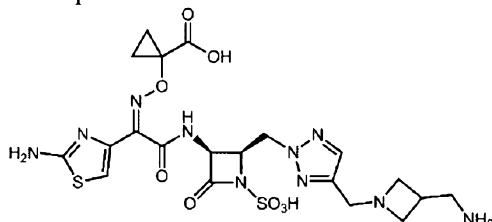
Пример 91. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((4-((S)-пирролидин-3-иламино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-циклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 90, используя (S)-трет-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилат и бензидрил 1-((Z)-(1-(2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-формил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилат на стадии 3. LCMS: $R_t=0,3$ мин, m/z=599,0 (M+1). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,18 (д, J=9,0 Гц, 1H), 9,04-8,59 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,24 (уш.c, 2H), 6,72 (с, 1H), 5,35 (дд, J=9,0, 5,5 Гц, 1H), 4,93-4,81 (м, 1H), 4,68-4,60 (м, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,24 (уш.c, 2H), 3,95-3,79 (м, 1H), 2,27-2,11 (м, 1H), 2,04-1,90 (м, 1H), 1,38-1,06 (м, 4H).

Пример 92. 1-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-((3-аминометил)азетидин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.

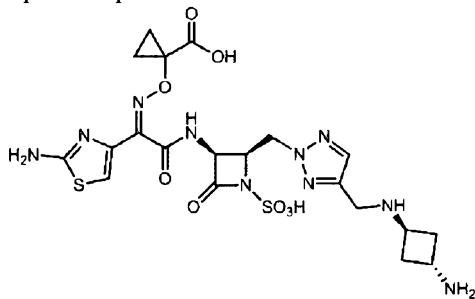


Проводили синтез так же, как в примере 90, используя трет-бутил (азетидин-3-илметил)карбамат и бензидрил 1-((Z)-(1-(2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-формил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилат на стадии 3. LCMS: $R_t=0,46$ мин, m/z=599,4 (M+1). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,84 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,00 (м, 1H), 4,89 (м, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,35 (м, 2H), 4,23-4,03 (м, 2H), 3,38-3,21 (м, 3H), 1,31 (м, 2H), 1,18 (м, 2H).

Пример 93. 1-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-(((1r,3R)-3-амино-цикlobутил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-

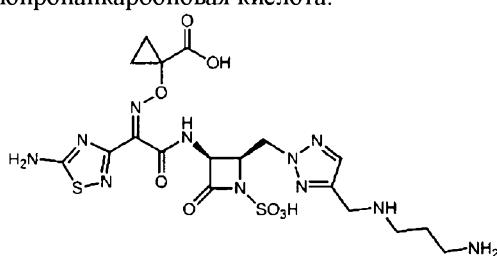
оксоэтилиден)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 90, используя трет-бутил ((1r,3r)-3-аминоцикlobутил)карбамат и бензидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-(4-формил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксаэтидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)циклогексанкарбоксилат на стадии 3. LCMS: R_t=0,46 мин, m/z=599,3 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,82 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,58 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,04-4,84 (м, 3H), 4,31 (с, 2H), 4,14-4,00 (м, 2H), 2,81-2,60 (м, 4H), 1,26 (с, 2H), 1,19-1,06 (м, 2H).

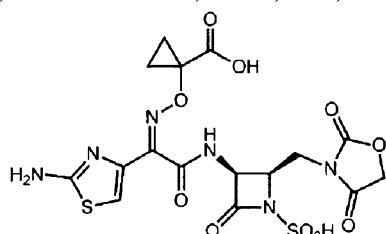
Пример 94. (((Z)-(1-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-((2R,3S)-2-(4-((3-аминопропил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоэтидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 90, используя (Z)-2-((1-(бензидрилокси)карбонил)циклогексоксимино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)уксусную кислоту. LCMS: R_t=0,29 мин, m/z=588,0 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,53-9,29 (м, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,75 (с, 1H), 5,40-5,28 (м, 1H), 4,82-4,69 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,21 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,00-2,91 (м, 2H), 2,85 (с, 2H), 1,91-1,74 (м, 2H), 1,37-1,04 (м, 4H).

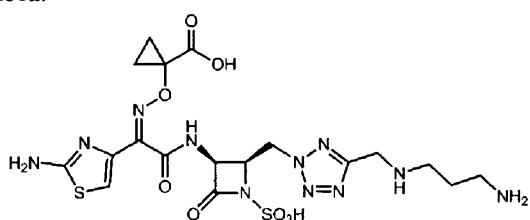
Пример 95. 1-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-(2,4-диоксаоксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоэтидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 54, используя бензидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2S,3S)-2-(гидроксиметил)-4-оксаэтидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)циклогексанкарбоксилат и оксазолидин-2,4-дион. LCMS: R_t=0,31 мин, m/z=533,0 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,23 (с, 1H), 5,42 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,86-4,83 (м, 3H), 4,07 (дд, J=14,5, 9,8 Гц, 1H), 3,72 (дд, J=14,5, 3,9 Гц, 1H), 1,58-1,52 (м, 2H), 1,51-1,45 (м, 2H).

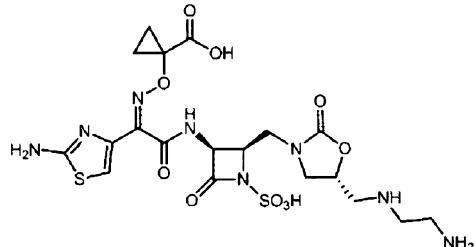
Пример 96. 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((5-((3-аминопропил)амино)метил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоэтидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



Синтезировали в соответствии с такими же методиками, как описанные в примерах 54 и 90, используя бензгидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2S,3S)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксициклопропанкарбоксилат и 5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2Н-тетразол. LCMS: R_t=0,31 мин, m/z=588,4 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,41 (ущ.с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,38-5,32 (м, 1H), 4,86 (дд, J=14,3, 4,5 Гц, 1H), 4,72-4,63 (м, 1H), 4,61-4,55 (м, 1H), 4,28-4,16 (м, 1H), 3,01-2,94 (м, 1H), 2,87 (т, J=7,4 Гц, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,33-1,18 (м, 2H), 1,18-1,08 (м, 1H).

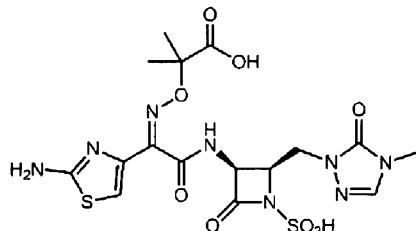
Пример 97. 1-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((R)-5-((2-аминоэтил)амино)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-циклопропанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 26, используя трет-бутил (2-бромэтил)карбамат. LCMS: R_t=0,380 мин, m/z=591,1 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 6,93 (с, 1H), 5,28 (д, J=5,8 Гц, 1H), 3,85 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,68 (дд, J=15,0, 8,1 Гц, 1H), 3,46-3,36 (м, 2H), 3,25-3,01 (м, 5H), 2,60 (с, 1H), 1,30-1,21 (м, 2H), 1,18-1,09 (м, 2H).

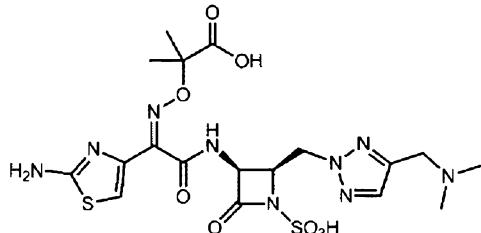
Пример 98. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 31, используя 1-((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-4-метил-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-он и (Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксо-пропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусную кислоту. LCMS: m/z=531,0 (M-1).

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,67 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,36 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,70-4,60 (м, 1H, частично перекрыт пиком остаточного растворителя), 4,14 (дд, J=15,2 и 7,6 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=15,2 и 4,8 Гц, 1H), 3,14 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

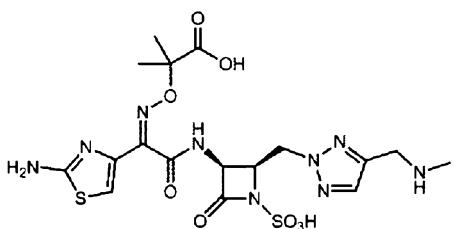
Пример 99. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-((диметиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 54, используя N,N-диметил-1-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метанамин. LCMS: m/z=560,2 (M+1).

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,80 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,43 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,94-4,88 (м, 1H), 4,85-4,80 (м, 2H), 4,32 (с, 2H), 2,75 (с, 6H), 1,28 (с, 6H).

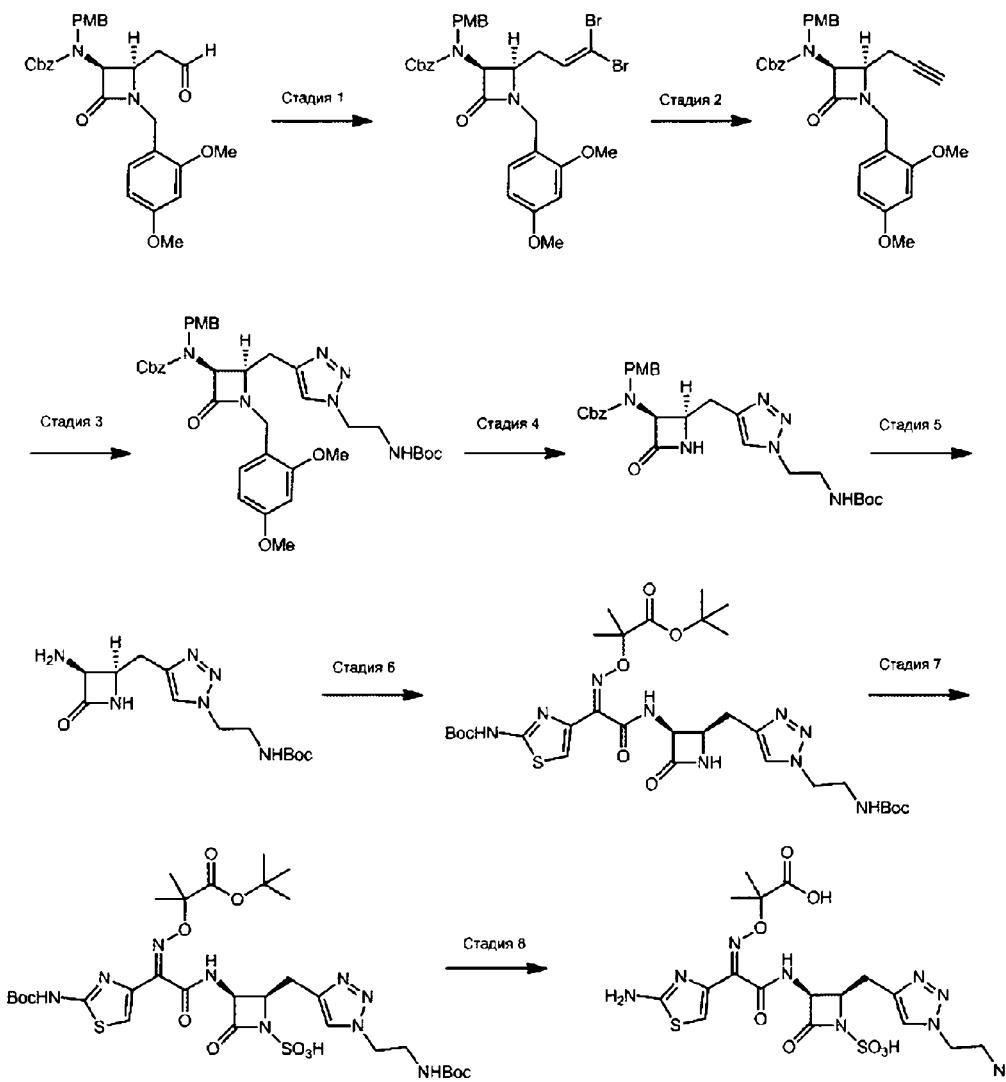
Пример 100. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-((метиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 54, используя трет-бутил ((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(метил)карбамат. LCMS: m/z=544,1 [M-H]⁻.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,73 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,42 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,92-4,86 (м, 1H), 4,82-4,78 (м, 2H), 4,22 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,30 (с, 6H).

Пример 101. 2-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1-(2-аминоэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Стадия 1. Бензил ((2R,3S)-2-(3,3-дибромаллил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)(4-метоксибензил)карбамат.

К раствору PPh₃ (302,4 мг, 1,15 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C добавляли CBr₄ (192 мг, 0,58 ммоль). Через 10 мин добавляли по каплям раствор бензил ((3S,4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-(2-оксоэтил)азетидин-3-ил)(4-метоксибензил)карбамата (152,7 мг, 0,29 ммоль) в DCM (800 мкл), затем промывали DCM (800 мкл).

Через 20 мин реакционную смесь разбавляли DCM и водой и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% EtOAc-гептан) с получением названного соединения (162 мг, 82%). LCMS: R_t=1,2 мин, m/z=689,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Синтез бензил ((3S,4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-(2-оксоэтил)азетидин-3-ил)(4-

метоксибензил)карбамата: к раствору бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((E)-2-метоксивинил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (пример 82, стадия 1, 1,44 г, 3,38 ммоль) в DMF (33,8 мл) при -10°C (баня со льдом и солью) добавляли гидрид натрия (60%, 162 мг, 4,05 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин, добавляли π-метоксибензилхлорид (506, мкл, 3,71 ммоль). После подогревания до 0°C и перемешивания в течение еще 30 мин, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором №ЦС1, затем разбавляли EtOAc и водным 5% раствором LiCl. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали водным 5% раствором LiCl, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал подвергали обработке, описанной в примере 82, стадия 2, затем очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-70%) с получением названного соединения (684 мг, 38%). LCMS: R_t=0,97 мин, m/z=533,2 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. Бензил ((3S,4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)азетидин-3-ил)(4-метоксибензил)карбамат. трет-Бутиллитий (0,291 мл, 0,494 ммоль) добавляли к раствору бензил ((2R,3S)-2-(3,3-дибромаллил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил) (4-метоксибензил)карбамата (162 мг, 0,235 ммоль) в THF (объем: 3,4 мл) при -78°C. Через 15 мин реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl и разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и органический слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-40%) с получением названного соединения (98 мг, 79%). LCMS: R_t=1,08 мин, m/z=529,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3. Бензил ((2R,3S)-2-((1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)(4-метоксибензил)карбамат. К раствору бензил ((3S,4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)азетидин-3-ил)(4-метоксибензил)карбамата (95,6 мг, 0,18 ммоль) в смеси DMSO (1,2 мл), трет-бутина (1,2 мл) и воды (1,2 мл) добавляли пентагидрат сульфата меди(II) (4,5 мг, 0,018 ммоль), L-аскорбат натрия (35,8 мг, 0,18 ммоль) и N-Вос-2-азидоэтиламин (76 мг, 0,39 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч, добавляли еще пентагидрата сульфата меди(II) (10,6 мг, 0,23 equiv), L-аскорбата натрия (37,4 мг, 1,04 экв.) и N-Вос-2-азидоэтиламина (82,1 мг, 2,44 экв.). После перемешивания суммарно в течение 4 дней, реакционную смесь разбавляли с EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали водным 5% раствором LiCl, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-40%) с получением названного соединения (57,2 мг, 44%). LCMS: R_t=1,06 мин, m/z=715,5 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. Бензил ((2R,3S)-2-((1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)(4-метоксибензил)карбамат. Проводили синтез так же, как в примере 82, стадия 5, используя бензил ((2R,3S)-2-((1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-(2,4-ди метоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)(4-метоксибензил)карбамат (57,2 мг, 0,080 ммоль), CH₃CN (762 мкл), воду (381 мкл), пероксидсульфат калия (31 мг, 0,12 ммоль) и двухосновной фосфат калия (19 мг, 0,109 ммоль). 20,2 мг. LCMS: R_t=0,89 мин, m/z=565,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. трет-Бутил (2-(4-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)карбамат. К суспензии бензил ((2R,3S)-2-((1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)(4-метоксибензил)карбамата (20,2 мг, 0,036 ммоль) в MeOH (0,68 мл) добавляли палладиевую чернь (19 мг, 0,018 ммоль) и муравьиную кислоту (31 мкл, 0,711 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, добавляли еще палладиевой черни (9,7 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение еще 5,5 ч, реакционную смесь фильтровали через целлюлозу, элюируя с помощью MeOH, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Использовали на стадии 6 без дополнительной очистки. LCMS: R_t=0,396 мин, m/z=311,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 6. трет-Бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат.

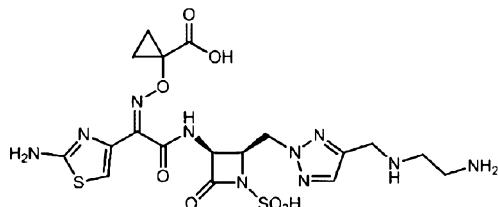
Проводили синтез так же, как в примере 82, стадия 7, используя (Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусную кислоту (18,55 мг, 0,043 ммоль), НАТУ (17,7 мг, 0,047 ммоль), DCM:DMF (1:3, 800 мкл), DIPEA (18,86 мкл, 0,108 ммоль), трет-бутил (2-(4-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)карбамат (11,17 мг, 0,036 ммоль). 6,5 мг. LCMS: R_t=0,971 мин, m/z=722,4 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,82 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 5,34 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,43 (т, J=5,9 Гц, 3H), 4,19 (дт, J=9,3, 4,5 Гц, 1H), 4,09 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 3,54-3,45 (м, 3H), 3,13 (дд, J=15,0, 11,8, 6,0 Гц, 2H), 2,93 (дд, J=15,2, 9,6 Гц, 1H), 2,01 (с, 2H), 1,53 (д, J=1,4 Гц, 14H), 1,49 (с, 7H), 1,46 (д, J=1,7 Гц, 15H), 1,38 (с, 14H), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 7. (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутил)оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида. Проводили синтез так же, как в примере 82, стадия 9, используя трет-бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1-(трет-бутил)амино)тиазол-4-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. Проводили синтез так же, как в примере 82, стадия 9, используя трет-бутил 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1-(трет-бутил)амино)тиазол-4-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропаноат (6,5 мг, 9,00 мкмоль), DMF (200 мкл), SO₃·DMF (5,8 мг, 0,037 ммоль). Использовали на стадии 8 без дополнительной очистки. LCMS: R_t=0,911 мин, m/z=802,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 8. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1-(2-аминоэтил)-1H-1,2,3-тиазол-4-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота. Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутил)оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((трет-бутил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида-2-((1-(2-((трет-бутил)амино)тиазол-4-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (7,22 мг, 9,00 мкмоль), DCM (200 мкл) и TFA (50 мкл, 649 мкмоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (1,2 мг, 24%). LCMS: R_t=0,487 мин, m/z=546,2 (M+1). Метод 2m acidic.

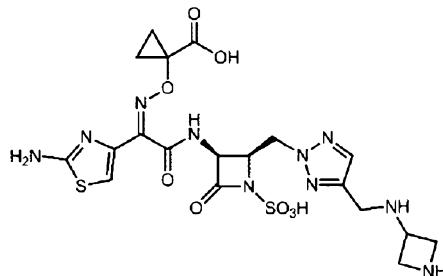
Пример 102. 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((2-аминоэтил)амино)метил)-2H-1,2,3-тиазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)цикло-пропанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 90, используя трет-бутил (2-аминоэтил)карбамат и бензидрил 1-((Z)-(1-(2-((трет-бутил)амино)тиазол-4-ил)-2-((4-формил-2H-1,2,3-тиазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксицикло-пропанкарбоксилат на стадии 3. LCMS: R_t=0,31 мин, m/z=573,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,24 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 5,42-5,28 (м, 1H), 4,86 (дд, J=14,3, 4,1 Гц, 1H), 4,72-4,59 (м, 1H), 4,53 (ddd, J=7,4, 5,5, 4,3 Гц, 1H), 4,24-4,09 (м, 2H), 3,10-2,97 (м, 5H), 1,34-1,19 (м, 3H), 1,19-1,06 (м, 1H).

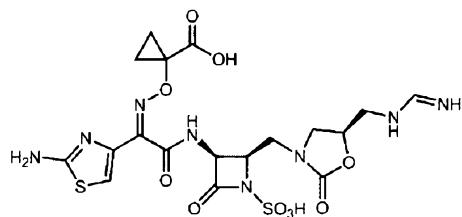
Пример 103. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-((азетидин-3-иламино)метил)-2H-1,2,3-тиазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксицикло-пропанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 90, используя трет-бутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилат и бензидрил 1-((Z)-(1-(2-((трет-бутил)амино)тиазол-4-ил)-2-((4-формил-2H-1,2,3-тиазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксицикло-пропанкарбоксилат на стадии 3. LCMS: R_t=0,31 мин, m/z=585,2 (M+1). Метод 2m acidic.

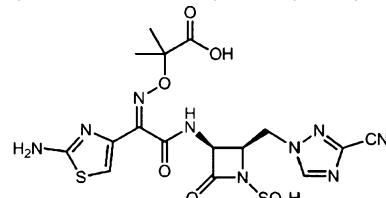
¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 7,84 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,60 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,04-4,87 (м, 3H), 4,52-4,36 (м, 5H), 4,35 (с, 1H), 1,35-1,29 (м, 2H), 1,24-1,14 (м, 2H).

Пример 104. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((R)-5-(формимидометил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксицикло-пропанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 26, используя этил формамидат-HCl. LCMS: R_t=0,29 мин, m/z=575,0 (M+1). Метод 2m acidic.

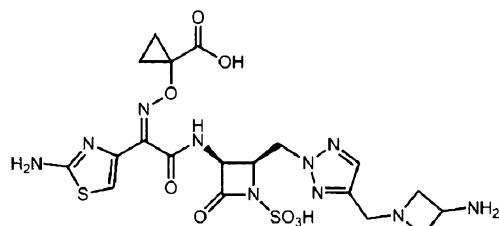
Пример 105. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((3-циано-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 54, используя 1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил. LCMS: m/z=526,0 [M-H].

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,57 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,34 (уш.с, 1H), 5,20-4,77 (м, 3H), 1,31 (с, 6H).

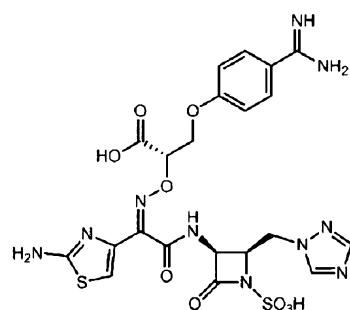
Пример 106. 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((3-аминоазетидин-1-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 90, используя трет-бутил (2-оксоэтил)карбамат и бензгидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-формил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоксилат на стадии 3, за исключением того, что проводили дополнительную обработку на стадии сульфонилирования. Неочищенный продукт сульфонилирования обрабатывали пиридином в MeOH при 40°C в течение 1 ч для удаления продукта избыточного сульфонилирования азетидина. LCMS: R_t=0,30 мин, m/z=585,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 7,76 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,97-4,89 (м, 1H), 4,89-4,77 (м, 2H), 4,56-4,48 (м, 3H), 4,46-4,35 (м, 3H), 1,29-1,18 (м, 2H), 1,15-1,08 (м, 2H).

Пример 107. (S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-амино-тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-3-(4-карбамимидоил-фенокси)пропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 68, используя (R)-бензгидрил 2-(аминоокси)-3-(4-(N-(трет-бутоксикарбонил)карбамимидоил)фенокси)пропаноат (синтезированный в соответствии с патентным документов WO 2013110643). LCMS: R_t=0,30 мин, m/z=623,4 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,14 (с, 2H), 8,68 (уш.с, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,28 (уш.с, 2H), 6,95 (уш.с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,55 (уш.с, 1H), 5,19-5,11 (м, 1H), 5,07-4,98 (м, 1H), 4,54-4,39 (м, 3H), 4,28-4,22 (м, 1H).

Пример 108. 1-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1. Бензидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2S,3S)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилат. К раствору (Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексанкарбоксилата)амино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (6,66 г, 12,38 ммоль) при 0°C в DCM (61,9 мл, отношение: 1) и DMF (61,9 мл, отношение: 1) добавляли DIPEA (6,49 мл, 37,2 ммоль) и HATU (5,65 г, 14,86 ммоль). Через 20 мин добавляли (3S,4S)-3-амино-4-(гидроксиметил)азетидин-2-он (1,44 г, 12,38 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре, реакционную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ацетон-DCM) с получением названного соединения (4,4 г, 56%). LCMS: R_t=0,97 мин, m/z=636,1 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 11,80 (уш.c, 1H), 9,08 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,48-7,32 (м, 5 H), 7,32-7,15 (м, 6 H), 6,84 (с, 1H), 5,20 (ddd, J=9,2, 5,1, 0,9 Гц, 1H), 4,77 (т, J=5,3 Гц, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,62-3,48 (м, 1H), 3,47-3,33 (м, 1H), 1,56-1,33 (м, 13H).

Стадия 2. Бензидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2S,3S)-2-((метилсульфонил)окси)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилат. К раствору бензидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2S,3S)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилата (1 г, 1,57 ммоль) при 0°C в THF (15,7 мл) добавляли TEA (0,66 мл, 4,7 ммоль) и MsCl (25 мкл, 0,32 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (количественно). LCMS: R_t=0,99 мин, m/z=714,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3. Бензидрил 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-(азидометил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилат. К раствору бензидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2S,3S)-2-((метилсульфонил)окси)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилата (1,3 г, 1,82 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NaI (0,82 г, 5,5 ммоль) и азид натрия (0,83 г, 12,8 ммоль). После перемешивания при 60°C в течение 6 ч, реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) с получением названного соединения (689 мг, 57%). LCMS: R_t=1,02 мин, m/z=661,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. Бензидрил 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-(аминометил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилат. К раствору бензидрил 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-(азидометил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилата (689 мг, 1,04 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (1,3 мл) добавляли Ph₃P (301 мг, 1,15 ммоль). Через 12 ч реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-100%) с получением названного соединения (369 мг, 56%). LCMS: R_t=0,88 мин, m/z=635,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. Бензидрил 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)этил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилат. К раствору бензидрил 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-(аминометил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилата (199 мг, 0,29 ммоль) в DCE (2,9 мл) добавляли (9Н-флуорен-9-ил)метил (2-оксоэтил)карбамат (84 мг, 0,30 ммоль) и триацетоксигидрид натрия (181 мг, 0,86 ммоль). Через 12 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃, разбавляли, используя EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-100%) с получением названного соединения (150 мг, 58%). LCMS: R_t=1,10 мин, m/z=900,0 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 9,16 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,87 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,66 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,45-7,18 (м, 16H), 6,83 (с, 1H), 5,24-5,17 (м, 1H), 4,28 (д, J=6,7 Гц, 2H), 4,19 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,79-3,67 (м, 1H), 3,03-2,95 (м, 2H), 2,73-2,63 (м, 1H), 1,54-1,37 (м, 13H).

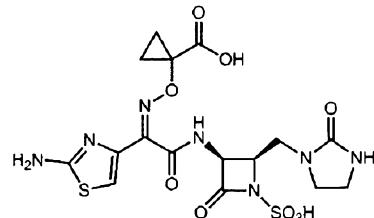
Стадия 6. Бензидрил 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((2-амино-этил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилат. К раствору бензидрил 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)этил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилата (150 мг,

0,167 ммоль) в DCM (1,7 мл) добавляли пиперидин (16,50 мкл, 0,167 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали под вакуумом и лиофилизировали в смеси CH₃CN/вода с получением названного соединения (количественно). LCMS: R_t=0,93 мин, m/z=678,5 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 7. Бензидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилен)амино)оксициклогексанкарбоксилат. К раствору бензидрил 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((2-аминоэтил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-этилен)амино)оксициклогексанкарбоксилата (90 мг, 0,133 ммоль) в хлороформе (2,7 мл) добавляли CDI (43,1 мг, 0,266 ммоль) и TEA (111 мкл, 0,797 ммоль). Через 12 ч реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-100%) с получением названного соединения (46 мг, 49%). LCMS: R_t=0,95 мин, m/z=704,0 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 8. (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексанокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-оксо-4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)азетидин-1-сульфоновая кислота, (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексанокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-оксо-4-((3-оксо-1,2,4-триазинан-1-ил)метил)азетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору бензидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилен)амино)оксициклогексанкарбоксилата (46 мг, 65 мкмоль) в DMF (654 мкл) добавляли SO₃-DMF (100 мг, 0,654 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (50 мг, 98%). LCMS: R_t=0,84 мин, m/z=784,0 (M+1). Метод 2m acidic. Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 9. 1-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилен)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексанокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-оксо-4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)азетидин-1-сульфоновую кислоту, (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексанокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-оксо-4-((3-оксо-1,2,4-триазинан-1-ил)метил)азетидин-1-сульфоновую кислоту (48 мг, 61 мкмоль), DCM (0,61 мл), и TFA (0,28 мл, 3,7 ммоль) в течение 4 ч. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (3,6 мг, 10%). LCMS: R_t=0,45 мин, m/z=518,1 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (500 МГц, D₂O): δ 7,01 (с, 1H), 5,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,53-4,39 (м, 1H), 3,61 (дд, J=14,8, 6,9 Гц, 1H), 3,56-3,41 (м, 2H), 3,35-3,21 (м, 3H), 1,46-1,19 (м, 4H).

Пример 109. 1-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4,5-бис-(аминометил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1. К раствору ди-трет-бутилминодикарбоната (1,02 г, 4,60 ммоль) в DMF (14 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (0,19 г, 4,83 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и добавляли еще DMF (20 мл). После перемешивания в течение 15 мин, быстро добавляли 1,4-дихлорбут-2-ин (0,91 мл, 9,20 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч, реакционную смесь выливали в холодный водный 5% раствор LiCl. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои промывали водным 5% раствором LiCl, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-10%) с получением названного соединения (467 мг, 33%). LCMS: R_t=1,07 мин, m/z=326,0 (M+Na). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,13 (т, J=1,9 Гц, 2H), 4,40 (т, J=1,9 Гц, 2H), 1,57-1,51 (м, 18H).

Стадия 2. Синтезировали в соответствии с методикой, описанной в Sharpless, K. B. Synthesis. 2005, 9, 1514. К раствору промежуточного соединения со стадии 1 (466 мг, 1,53 ммоль) в 1,4-диоксане (5,8 мл) и воде (1,9 мл) добавляли азид натрия (401 мг, 6,17 ммоль), затем хлорид аммония (167,8 мг, 3,14 ммоль). После нагревания до 75°C в течение 11 ч, реакционную смесь выливали в делительную воронку и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои про-

мывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc -гептан, 0-40%) с получением названного соединения (224 мг, 41%). LCMS: $R_t=0,90$ мин, $m/z=354,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,87 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 1,50 (с, 18H).

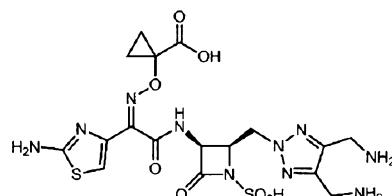
Стадия 3. Бензидрил 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(азидо-метил)-5-((бис(трет-бутоxикарбонил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксицикlopрапанкарбоксилат. К суспензии бензидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((2S,3S)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксицикlopрапанкарбоксилата (202 мг, 0,32 ммоль), промежуточного соединения со стадии 2 (136 мг, 0,38 ммоль) и трифенилfosфина (100 мг, 0,38 ммоль) в THF (4 мл) при 0°C добавляли по каплям DIAD (0,079 мл, 0,38 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc -гептан, 0-70%) с получением названного соединения. LCMS: $R_t=1,27$ мин, $m/z=971,5$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,38 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 8,56 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 5H), 7,32-7,20 (м, 7H), 6,84 (с, 1H), 5,41 (дд, $J=9,0, 5,2$ Гц, 1H), 4,78 (д, $J=1,5$ Гц, 2H), 4,51 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 4,48-4,42 (м, 2H), 4,37-4,30 (м, 1H), 1,42 (д, $J=39,1$ Гц, 31H).

Стадия 4. (2R,3S)-2-((4-(азидометил)-5-((бис(трет-бутоxикарбонил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)цикlopрапокси)имино)-2-(2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамиdo)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору бензидрил 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(азидометил)-5-((бис(трет-бутоxикарбонил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксицикlopрапанкарбоксилата (103 мг, 0,11 Пмоль) в DMF (530 мкл) при 0°C добавляли $\text{SO}_3\text{-DMF}$ (33,5 мг, 0,21 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc , промывали водным 5% раствором LiCl , солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (количественно). LCMS: $R_t=1,16$ мин, $m/z=1051,6$ ($M+1$). Метод 2m acidic. Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 5. (2R,3S)-2-((4-(аминометил)-5-((бис(трет-бутоxикарбонил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)цикlopрапокси)имино)-2-(2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамиdo)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору (2R,3S)-2-((4-(азидометил)-5-((бис(трет-бутоxикарбонил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)цикlopрапокси)имино)-2-(2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамиdo)-4-оксоазетидин-1-сульфоновой кислоты (111 мг, 0,11 ммоль) в EtOAc (1,1 мл) и EtOH (0,22 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd-C (22 мг, 0,021 ммоль). Систему вакуумировали и заполняли H_2 (3x). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч, реакционную смесь фильтровали через целит, с промывая с помощью EtOAc и EtOH . Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (количественно). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: $R_t=1,06$ мин, $m/z=1025,7$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

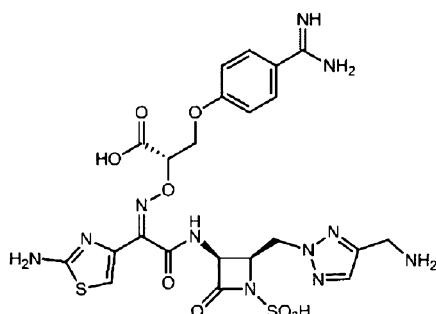
Стадия 6. 1-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4,5-бис-(аминометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксицикlopрапанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-2-((4-(аминометил)-5-((бис(трет-бутоxикарбонил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)цикlopрапокси)имино)-2-(2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамиdo)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (109 мг, 0,11 мкмоль), DCM (1,1 мл) и TFA (0,49 мл, 6,36 ммоль) в течение 2 ч. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (12 мг, 19%). LCMS: $R_t=0,46$ мин, $m/z=559,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,16 (с, 1H), 5,61 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,07-4,88 (м, 3H), 4,34 (с, 4H), 1,39-1,13 (м, 4H).

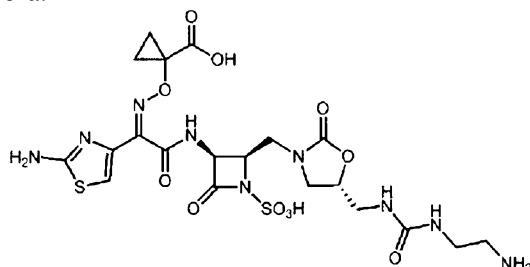
Пример 110. 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси-3-(4-карбамимидоилфенокси)пропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 107, используя трет-бутил ((2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)карбамат. LCMS: R_t=0,29 мин, m/z=652,1 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,53 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,82 (д, J=8,9 Гц, 2H), 5,35-5,28 (м, 1H), 4,97-4,91 (м, 1H), 4,77-4,70 (м, 1H), 4,61-4,55 (м, 2H), 4,38-4,29 (м, 1H), 4,27-4,19 (м, 1H), 4,00 (с, 2H).

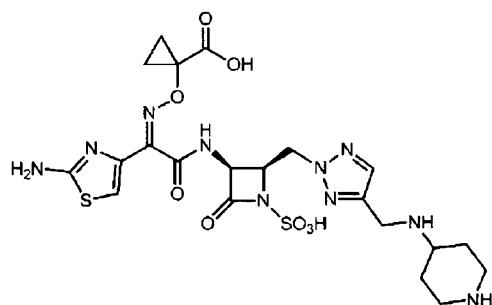
Пример 111. 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((R)-5-((3-(2-амино-этил)уреido)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)-циклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 26, используя трет-бутил (2-(1Н-имидазол-1-карбоксамидо)этил)карбамат. LCMS: R_t=0,31 мин, m/z=634,3 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,68 (ущ.с, 2H), 7,28 (ущ.с, 2H), 6,82 (с, 1H), 6,41 (т, J=5,9 Гц, 1H), 6,31-6,20 (м, 1H), 5,23 (дд, J=8,9, 5,83 Гц, 1H), 4,52-4,44 (м, 1H), 4,24-4,12 (м, 1H), 3,69-3,58 (м, 1H), 2,90-2,75 (м, 2H), 1,38-1,27 (м, 4H).

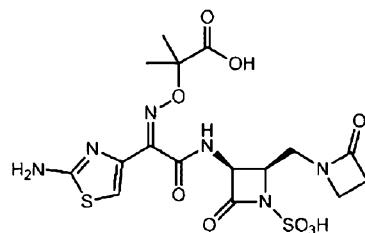
Пример 112. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((4-((пиперидин-4-иламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-циклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 90, используя трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилат и бензидрил 1-((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-формил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексанкарбоксилат на стадии 3. LCMS: R_t=0,31 мин, m/z=613,5 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,73 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,49 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,90 (кв., J=5,5 Гц, 1H), 4,85-4,74 (м, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,53-3,37 (м, 2H), 3,09-2,88 (м, 2H), 2,29 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,87-1,66 (м, 2H), 1,25-1,12 (м, 2H), 1,11-0,95 (м, 2H).

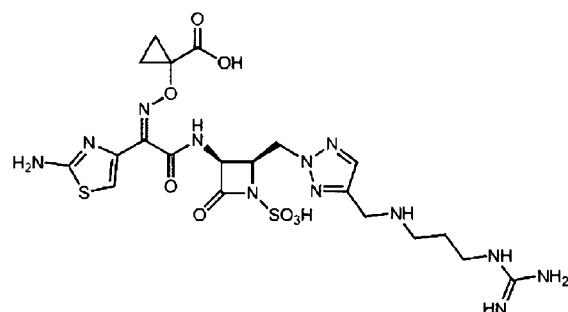
Пример 113. 2-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((2-оксоазетидин-1-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 1, используя 3-бромпропановую кислоту. LCMS: m/z=503,0 [M-H].

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 6,95 (с, 1H), 5,27 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,52-4,43 (м, 1H), 3,66-3,60 (м, 1H), 3,36-3,31 (м, 2H), 3,28 (м, 1H), 2,76 (т, J=3,6 Гц, 2H), 1,36 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

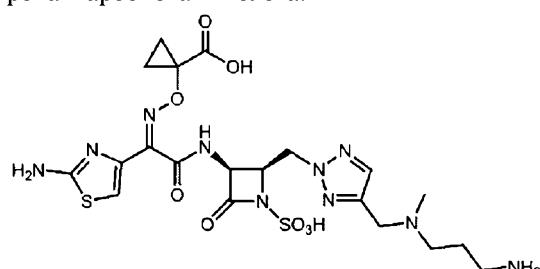
Пример 114. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-гуанидинопропил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксицикло-пропанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 90, используя N-(3-аминопропил)-N'-трет-бутоxикарбонилгуанидин и бензгидрил 1-((Z)-(1-(2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-формил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксицикло-пропанкарбоксилат на стадии 3. LCMS: R_t=0,55 мин, m/z=629,4 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,80 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,68-5,57 (м, 1H), 5,05-4,90 (м, 2H), 4,84-4,79 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,29-3,21 (м, 2H), 3,19-3,08 (м, 2H), 2,02-1,91 (м, 2H), 1,29-0,94 (м, 4H).

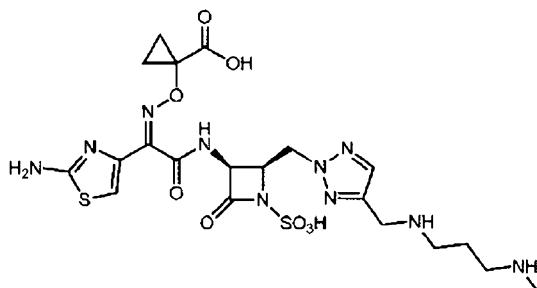
Пример 115. 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-аминопропил)-(метил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксицикло-пропанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 90, используя трет-бутил (3-(метиламино)пропил)карбамат и бензгидрил 1-((Z)-(1-(2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-формил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксицикло-пропанкарбоксилат на стадии 3. LCMS: R_t=0,53 мин, m/z=601,4 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,91 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,55 (д, 1H, J=6,1 Гц), 5,06-4,88 (м, 3H), 4,49 (с, 2H), 3,26-3,15 (м, 2H), 3,06 (т, 2H, J=7,5 Гц), 2,89 (с, 3H), 2,20-2,07 (м, 2H), 1,30-1,07 (м, 4H).

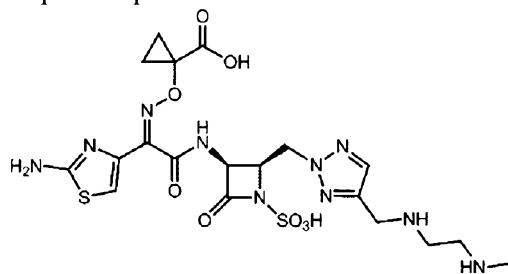
Пример 116. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-(метиламино)пропил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксицикло-пропанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 90, используя трет-бутил (3-аминопропил)(метил)карбамат и бензидрил 1-((*Z*)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-формил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексанкарбоксилат на стадии 3. LCMS: R_t=0,48 мин, m/z=601,4 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,82 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,66-5,53 (м, 1H), 5,03-4,87 (м, 3H), 4,37 (с, 2H), 3,21-3,05 (м, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,17-2,02 (м, 2H), 1,30-1,04 (м, 4H).

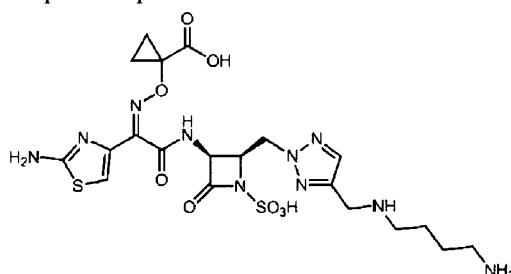
Пример 117: 1-((*Z*)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-(((2-(метиламино)этил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 90, используя трет-бутил (2-аминоэтил)(метил)карбамат и бензидрил 1-((*Z*)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-формил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексанкарбоксилат на стадии 3. LCMS: R_t=0,44 мин, m/z=587,2 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,82 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,58 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,02-4,82 (м, 3H), 4,42 (с, 2H), 3,55-3,40 (м, 4H), 2,75 (с, 3H), 1,30-1,04 (м, 4H).

Пример 118: 1-((*Z*)-(2-((2R,3S)-2-((4-(((4-амиnobутил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 90, используя трет-бутил (4-амиnobутил)карбамат и бензидрил 1-((*Z*)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-формил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексанкарбоксилат на стадии 3. LCMS: R_t=0,32 мин, m/z=601,3 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,71 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,48 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,95-4,69 (м, 3H), 4,24 (с, 2H), 3,00 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,87 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,77-1,51 (м, 4H), 1,23-1,12 (м, 2H), 1,12-0,90 (м, 2H).

Пример 119: 1-((*Z*)-(2-((2R,3S)-2-((4-((3-(3-аминопропил)гуанидино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.

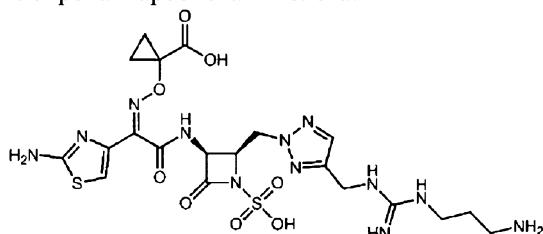
Стадия 1. трет-Бутил (3-(3-бензоилтиоуреидо)пропил)карбамат. Проводили синтез в соответствии с методикой, описанной в Jubian at al. Angew.Chem, 1995, 107, 1343 and Rasmussen et al. Synthesis, 1988, 456. К раствору бензоилизотиоцианата (0,93 г, 5,70 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли трет-бутил (3-аминопропил)карбамат (0,95 г, 5,45 ммоль). После нагревания при 60°C в течение 2,5 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-40%), получая названное соединение (0,83 г, 43%). LCMS: R_t=0,93 мин, m/z=338,0 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. трет-Бутил (3-тиоуреидопропил)карбамат. К раствору трет-бутил (3-(3-бензоилтиоуреидо)пропил)карбамата (0,83 г, 2,45 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1,96 мл, 2,45 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом и отгоняли в виде азеотропа с толуолом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 9% с 1% NH₄OH), получая названное соединение (0,83 г, 43%). LCMS: R_t=0,47 мин, m/z=234,2 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3. трет-Бутил (3-(имино(метилтио)метил)амино)пропилкарбамат. К раствору трет-бутил (3-тиоуреидопропил)карбамата (0,29 г, 1,28 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли йодметан (80 мкл, 1,29 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч, к реакционной смеси добавляли бикарбонат натрия на полимерном носителе (0,5 г, 3,5 ммоль NaHCO₃/г смолы). Через 30 мин реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта вместе с N-метилированным продуктом, трет-бутил (3-(3-метилтиоуреидо)пропил)карбаматом (0,28 г, 87%, соотношение 2:1). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=0,44 мин и 0,49 мин, m/z=248,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-(3-имино-11,11-диметил-9-оксо-10-окса-2,4,8-триазадодецил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота. К раствору трет-бутил (3-((имино(метилтио)метил)амино)пропил)карбамата (32,1 мг, 87 мкмоль) в диоксане (1 мл, отношение: 2) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (30 мкл, 0,22 ммоль), 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоновую кислоту (пример 19, 23 мг, 43 мкмоль) и DMF (0,5 мл, отношение: 1). После нагревания до 60°C в течение 17 ч, реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Водный слой отделяли, концентрировали под вакуумом, отгоняли в виде азеотропа с толуолом, и сушили под высоким вакуумом с получением названного соединения (количественно). LCMS: R_t=0,51 мин, m/z=729,6 (M+1). Метод 2m acidic.

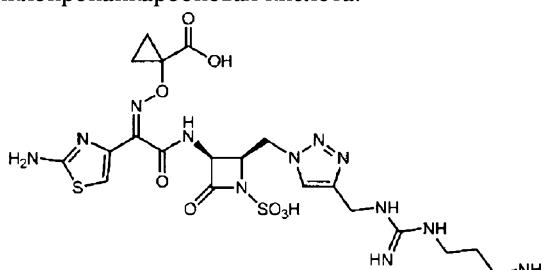
Стадия 5. 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(3-аминопропил)гуанидино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-(3-имино-11,11-диметил-9-оксо-10-окса-2,4,8-триазадодецил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоновую кислоту (37 мг, 15 мкмоль), DCM (0,8 мл) и TFA (0,2 мл, 2,60 ммоль) в течение 1,5 ч. Неочищенный остаток очищали методом preparative ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин) получая названное соединение (5,2 мг, 20%). LCMS: R_t=0,39 мин, m/z=629,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,77 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,63 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 4,98-4,89 (м, 2H), 4,57 (с, 2H), 3,39-3,34 (м, 2H), 3,14-3,06 (м, 2H), 2,01 (п, J=7,2 Гц, 2H), 1,39-1,29 (м, 2H), 1,26-1,15 (м, 2H).

Пример 120. 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(3-аминопропил)гуанидино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.

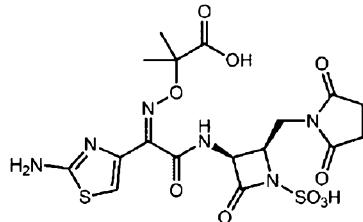


Проводили синтез так же, как в примере 119, используя трет-бутил (3-((имино(метилтио)метил)амино)пропил)карбамат. LCMS: R_t=0,30 мин, m/z=629,1 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 7,97 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,42 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,87-4,78 (м, 1H), 4,45 (с,

1H), 3,24 (т, J=6,9 Гц, 1H), 2,98-2,93 (м, 1H), 2,64 (с, 1H), 1,87 (дт, J=14,9, 7,18 Гц, 3H), 1,33-1,25 (м, 3H), 1,21-1,10 (м, 4H).

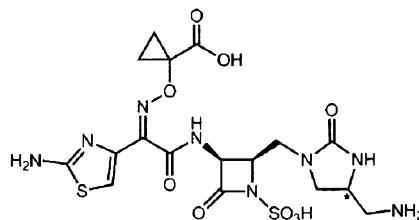
Пример 121. 2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((2,5-диоксопирролидин-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-2-метилпропановая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 54, используя пирролидин-2,5-диона. LCMS: R_t=0,55 мин, m/z=533,3 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆:D₂O (1:1)): δ 6,94 (с, 1H), 5,18 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,53-4,43 (м, 1H), 3,96-3,86 (м, 1H), 3,36-3,25 (м, 1H), 2,53 (с, 4H), 1,40 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 122. 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 108, используя бензгидрил 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((S)-2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоxикарбонил)амино)пропил)амино)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоксилат.

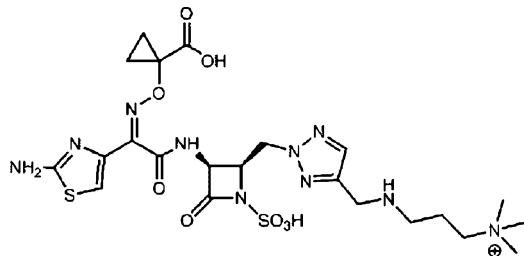
Диастереомер А: 3,1 мг. LCMS: R_t=0,65 мин, m/z=547,1 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,12 (с, 1H), 5,39 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,60-4,56 (м, 1H), 3,84 (т, J=9,9 Гц, 1H), 3,59-3,53 (м, 1H), 3,48-3,41 (м, 2H), 3,21-3,09 (м, 3H), 1,46 (уш.с, 3H), 1,36 (уш.с, 3H).

Диастереомер В: 2,9 мг, LCMS: R_t=0,65 мин, m/z=547,1 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,12 (с, 1H), 5,42 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,61-4,54 (м, 1H), 4,16-4,08 (м, 1H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,55-3,49 (м, 1H), 3,27-3,15 (м, 3H), 1,47 (уш.с, 3H), 1,37 (уш.с, 3H).

Пример 123. 3-((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((1-карбоксициклогропокси)имино)-ацетамидо)-4-оксо-1-сульфоазетидин-2-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)-N,N,N- trimетилпропан-1-аминий.



Проводили синтез так же, как в примере 90, используя N¹,N¹,N¹-trimетилпропан-1,3-диаминия 2,2,2-трифторацетат. LCMS: R_t=0,51 мин, m/z=629,5 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,81 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,70-5,63 (м, 1H), 5,03-4,93 (м, 3H), 4,83-4,82 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,44-3,37 (м, 2H), 3,22-3,16 (м, 2H), 3,07 (с, 9H), 2,26-2,17 (м, 2H), 1,29-1,10 (м, 4H).

Пример 124. 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(4-амиnobутан-амидо)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоновая кислота.

Стадия 1. Бензгидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-((метилсульфонил)окси)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоксилат. К раствору бензгидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоксилата (178 мг, 0,25 ммоль) и DIPEA (65 мкл, 0,37 ммоль) в DCM (2,5 мл) при 0°C добавляли MsCl (25 мкл, 0,32 ммоль). Через 1 ч выдерживания при 0°C, реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл), промывали 0,2 N HCl и

насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (190 мг, 96%). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: $R_t=1,05$ мин, $m/z=795,4$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

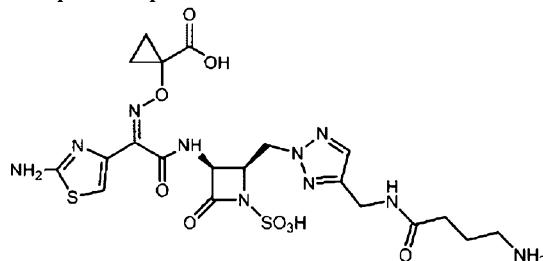
Стадия 2. Бензидрил 1-(((*Z*)-(2-((2*R*,3*S*)-2-((4-(амино-метил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилат. К водному раствору NH_4OH (2 мл, 28-30 мас.%) в EtOH (2 мл, отношение: 1) и THF (2 мл, отношение: 1) добавляли по каплям раствор бензидрил 1-((*Z*)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2*R*,3*S*)-2-((4-((метилсульфонил)окси)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилата (190 мг, 0,24 ммоль) в THF (1 мл) при -5°C . После перемешивания при -5°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли 40 мл DCM и промывали 10 мл водного насыщенного раствора NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM , 5-10%) с получением названного соединения (120 мг, 49%). LCMS: $R_t=0,87$ мин, $m/z=716,4$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 3. Бензидрил 1-((*Z*)-(2-((2*R*,3*S*)-2-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутанамидо)-метил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилат. К раствору 4-(трет-бутоксикарбонил)амино)бутановой кислоты (30,7 мг, 0,15 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли DI-PEA (35 мкл, 0,20 ммоль) и НАТУ (65 мг, 0,17 ммоль). Через 10 мин добавляли бензидрил 1-((*Z*)-(2-((2*R*,3*S*)-2-((4-(аминометил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилат (90 мг, 0,10 ммоль).

После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (40 мл), промывали 2М водным раствором Na_2CO_3 (20 мл), солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM , 5-10%) с получением названного соединения (42 мг, 46%). LCMS: $R_t=1,07$ мин, $m/z=901,5$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 4. (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексанокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутанамидо)-метил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору бензидрил 1-((*Z*)-(2-((2*R*,3*S*)-2-((4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутанамидо)-метил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилата (42 мг, 47 мкмоль) в DMF (0,47 мл) добавляли $\text{SO}_3\text{-DMF}$ (74 мг, 0,47 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч, добавляли еще 10 эквивалентов $\text{SO}_3\text{-DMF}$ и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (60 мл) и солевым раствором (40 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (45,3 мг, 99%). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: $R_t=0,96$ мин, $m/z=981,6$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 5. 1-((*Z*)-(2-((2*R*,3*S*)-2-((4-(4-аминобутанамидо)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.

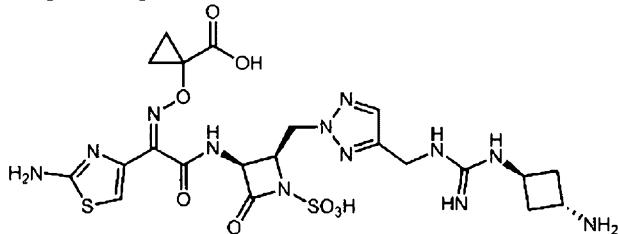


Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2*R*,3*S*)-3-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексанокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутанамидо)-метил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (47 мг, 48 мкмоль), DCM (0,5 мл), и TFA (0,2 мл, 2,87 мкмоль) в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток распределяли между DCM и ледяной водой. Водный слой очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение LCMS: $R_t=0,53$ мин, $m/z=615,3$ ($M+1$). Метод 2m acidic polar.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,63 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,58-5,49 (м, 1H), 4,96-4,83 (м, 3H), 4,41 (ущ.с,

2H), 3,06-2,90 (м, 2H), 2,44-2,28 (м, 2H), 1,98-1,83 (м, 2H), 1,38-1,04 (м, 4H).

Пример 125. 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((3-((1r,3R)-3-аминоцикlobутил)гуанидино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-этилиден)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 119, используя трет-бутил ((1r,3r)-3-((имино(метилтио)метил)амино)циклогексилкарбамат. LCMS: R_t=0,33 мин, m/z=641,0 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,72 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,58 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,01-4,95 (м, 1H), 4,89-4,85 (м, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,25-4,17 (м, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 2,69-2,59 (м, 2H), 2,58-2,48 (м, 2H), 1,34-1,27 (м, 2H), 1,19-1,12 (м, 2H).

Пример 126. 1-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-азетидин-3-илметил)гуанидино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил 3-((3-((2-(((2R,3S)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,2-бис-(трет-бутоксикарбонил)гуанидино)метил)азетидин-1-карбоксилат.

Синтез трет-Бутил ((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат 2,2,2-трифторацетата. К раствору NH-Вос [бензил ((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата] (368 мг, 0,86 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (1,05 мл, 13,68 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением названного соединения в форме TFA соли (предположительно, количественно). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=0,43 мин, m/z=331,0 (M+1). Метод 2m acidic.

Синтез трет-бутил 3-((N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-карбоксимидамидо)метил)азетидин-1-карбоксилата. К раствору бис-Вос-пиразолкарбоксамидина (2,49 г, 8,01 ммоль), N-Вос-3-гидроксиметилазетидина (1,50 г, 8,01 ммоль) и трифенил-фосфина (2,10 г, 8,01 ммоль) в THF (80 мл) при 0°C добавляли по каплям DIAD (1,62 г, 8,01 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток растворяли в 10% EtOAc/гептан для растирания трифенилфосфиноксида. Фильтрат концентрировали под вакуумом и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-35%) с получением названного соединения (1,6 г, 41%). LCMS: R_t=1,12 мин, m/z=480,0 (M+1). Метод 2m acidic.

Синтез трет-бутил 3-((3-((2-(((2R,3S)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,2-бис-(трет-бутоксикарбонил)гуанидино)метил)азетидин-1-карбоксилата. К раствору бензил ((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата 2,2,2-трифторацетата (340 мг, 0,77 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли DI-PEA (0,147 мл, 0,842 ммоль) и раствор трет-бутил 3-((N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-карбоксимидамидо)метил)азетидин-1-карбоксилата (367 мг, 0,765 ммоль) в диоксане (1 мл). После нагревания до 60°C в течение 12 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-95%) с получением названного соединения (390 мг, 69%). LCMS: R_t=0,94 мин, m/z=742,5 (M+1). Метод 2m acidic.

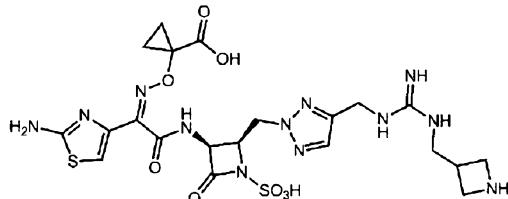
Стадия 2. трет-Бутил 3-((3-((2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,2-бис-(трет-бутоксикарбонил)гуанидино)метил)азетидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 3-((3-((2-(((2R,3S)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,2-бис-(трет-бутоксикарбонил)гуанидино)метил)азетидин-1-карбоксилата (390 мг, 0,526 ммоль) в EtOH (10 мл) и MeOH (10,00 мл) добавляли Pd/C (5%, 112 мг, 53 мкмоль) и после вакуумирования заполняли колбу H₂ из баллона. Через 1 час, реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (302 мг, 95%). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=0,74 мин, m/z=608,4 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3. трет-Бутил 3-((3-((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексопокси)-имино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,2-бис-(трет-бутоксикарбонил)гуанидино)метил)азетидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил 3-((3-((2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,2-бис-(трет-бутоксикарбонил)гуанидино)метил)азетидин-1-карбоксилата (309 мг, 0,51

ммоль) и (Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (273 мг, 0,51 ммоль) в DMF (6 мл, отношение: 1) и DCM (6 мл, отношение: 1) добавляли НАТУ (232 мг, 0,61 ммоль), затем DIPEA (0,22 мл, 1,27 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч, к реакционной смеси добавляли EtOAc и промывали водой, сушими над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-95%) с получением названного соединения (330 мг, 58%). LCMS: R_t=1,15 мин, m/z=1127,8 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-((2,3-бис-(трет-бутилкарбонил)-3-((1-трет-бутилкарбонил)азетидин-3-ил)метил)гуанидино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору трет-бутил 3-((3-((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)ацетамидо)-1,2-бис-(трет-бутилкарбонил)гуанидино)метил)азетидин-1-карбоксилата (330 мг, 0,29 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C добавляли раствор SO₃-DMF (359 мг, 2,34 ммоль) в DMF (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали солевым раствором, сушими над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (300 мг, 85%). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=1,25 мин, m/z=1208,7 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. 1-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-азетидин-3-илметил)гуанидино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексопанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-((2,3-бис-(трет-бутилкарбонил)-3-((1-трет-бутилкарбонил)азетидин-3-ил)метил)гуанидино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (300 мг, 0,248 ммоль), DCM (3 мл) и TFA (1,90 мл, 24,85 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 24 мл/мин), получая названное соединение (19 мг, 12%). LCMS: R_t=0,32 мин, m/z=641,3 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,26 (ущ.с, 1H), 8,79 (ущ.с, 3H), 7,78-7,54 (м, 3H), 7,14 (с, 2H), 6,84 (с, 1H), 5,06 (ущ.с, 1H), 4,88 (дд, J=14,1, 3,94 Гц, 1H), 4,70-4,59 (м, 1H), 4,54-4,46 (м, 1H), 4,35 (д, J=3,8 Гц, 2H), 4,00-3,89 (м, 2H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,08-2,94 (м, 1H), 1,30-1,09 (м, 4H).

Пример 127. 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((3-аминометил)азетидин-1-карбоксимидамило)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексопанкарбоновая кислота.

Стадия 1. Бензил ((2R,3S)-2-((4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2R,3S)-2-((4-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (1,8 г, 4,04 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли смолу DOWEX-50W-X4 100-200 (3,60 г, 4,04 ммоль), предварительно промытую с помощью MeOH. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (предположительно, количественно). LCMS: R_t=0,52 мин, m/z=332,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. трет-Бутил ((2-(((2R,3S)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил))((трет-бутилкарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил)карбамат. К раствору бензил ((2R,3S)-2-((4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (1,33 г, 4,01 ммоль) и бис-Вос-пиразолкарбоксамидина (1,37 г, 4,42 ммоль) в THF (50 мл) добавляли трифенилfosфин (1,16 г, 4,42 ммоль), затем DIAD (0,89 г, 4,42 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-90%) с получением названного соединения (1,73 г, 69%). LCMS: R_t=0,99 мин, m/z=624,4 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3. К раствору трет-бутил ((2-(((2R,3S)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил))((трет-бутилкарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил)карбамата (320 мг, 0,51 ммоль) в CH₃CN (2 мл) добавляли Вос-аминометилазетидин (105 мг,

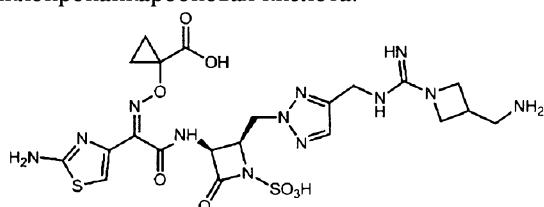
0,56 ммоль). После нагревания до 70°C в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением названного соединения. Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=0,91 мин, m/z=742,5 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. трет-Бутил ((2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)азетидин-1-ил)((трет-бутоксикарбонил)имино)карбамат. К раствору соединения со стадии 3 (570 мг, 0,77 ммоль) в EtOH (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (5%, 16,35 мг, 77 мкмоль), и после вакуумирования, заполняли колбу H₂ из баллона. Через 4 ч реакционную смесь фильтровали через слой целиита, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (302 мг, 95%). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=0,68 мин, m/z=608,4 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. Бензгидрил 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)азетидин-1-карбоксимидамидо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоксилат. Проводили синтез так же, как в примере 126, стадия 3, используя трет-бутил ((2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)азетидин-1-ил)((трет-бутоксикарбонил)имино)карбамат (460 мг, 0,76 ммоль), (Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогропокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусную кислоту (407 мг, 0,76 ммоль), DMF (8 мл), DCM (8 мл), НАТУ (345 мг, 0,91 ммоль) и DIPEA (0,33мкл, 1,89 ммоль). Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-100%) с получением названного соединения (0,65 г, 76%). LCMS: R_t=1,15 мин, m/z=1127,9 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 6. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогропокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-((4-((N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)амино)метил)азетидин-1-карбоксимидамидо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору бензгидрил 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)азетидин-1-карбоксимидамидо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоксилата (650 мг, 0,58 ммоль) в DMF (3 мл) при 0°C добавляли раствор SO₃-DMF (883 мг, 5,77 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (количественно). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=1,18 мин, m/z=1208,5 (M+1). Метод 2m acidic.

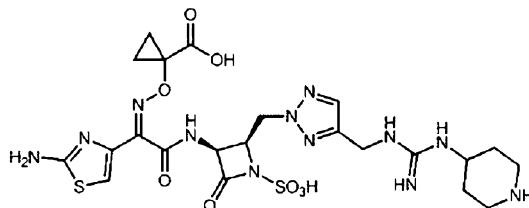
Стадия 7. 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((3-(аминометил)азетидин-1-карбоксимидамидо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогропанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогропокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-((4-((N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)азетидин-1-карбоксимидамидо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (690 мг, 0,57 ммоль), DCM (3 мл) и TFA (2,1 мл, 27,4 ммоль). Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (98 мг, 27%). LCMS: R_t=0,32 мин, m/z=641,3 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,73 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,72-7,54 (м, 3H), 7,18 (с, 2H), 6,74 (с, 1H), 5,25 (дд, J=8,9, 5,5 Гц, 1H), 4,88 (дд, J=14,2, 4,3 Гц, 1H), 4,65 (дд, J=14,2, 7,7 Гц, 1H), 4,53 (ддд, J=7,6, 5,6, 4,4 Гц, 1H), 4,46-4,31 (м, 2H), 4,15 (тд, J=8,7, 5,0 Гц, 2H), 3,96-3,81 (м, 2H), 3,11 (д, J=7,3 Гц, 2H предположительно; частично перекрыт пиком воды), 2,91 (п, J=6,8 Гц, 1H), 1,26-1,11 (м, 2H), 1,08-0,95 (м, 2H).

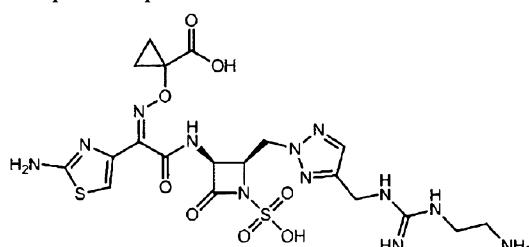
Пример 128. 1-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-((3S,4R)-2-оксо-4-((4-((3-(пиперидин-4-ил)гуанидино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)оксициклогропанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 119, используя трет-бутил 4-((амино(метилтио)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат. LCMS: $R_t=0,32$ мин, $m/z=655,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,73 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,59 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,90-4,84 (м, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,80-3,71 (м, 1H), 3,48 (д, $J=13,4$ Гц, 2H), 3,10 (т, $J=12,5$ Гц, 2H), 2,21 (д, $J=12,9$ Гц, 2H), 1,85-1,71 (м, 2H), 1,38-1,31 (м, 2H), 1,24-1,16 (м, 2H).

Пример 129. 1-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-(2-аминоэтил)гуанидино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 119, используя трет-бутил (2-((амино(метилтио)метил)амино)этил)карбамат. LCMS: $R_t=0,31$ мин, $m/z=615,4$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,63 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,49 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,88 (кв., $J=5,6$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,48 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,14 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 1,28-1,15 (м, 2H), 1,12-1,00 (м, 2H).

Пример 130: 1-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((1-(3-аминопропил)гуанидино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1. Бензил ((2R,3S)-2-((4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2R,3S)-2-((4-((трет-бутилдиметилсилан)окси)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (500 мг, 1,12 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли смолу DOWEX-50W-X4 100-200 (1 г, 1,12 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (предположительно, количественно). LCMS: $R_t=0,51$ мин, $m/z=332,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 2. Бензил ((2R,3S)-2-((4-формил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2R,3S)-2-((4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (385 мг, 1,16 ммоль) в THF (10 мл) добавляли диоксид марганца (2,0 г, 23 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч, добавляли еще 1 г MnO_2 и перемешивали в течение еще 1 ч.

Реакционную смесь фильтровали через целит, промывая с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (340 мг, 89%). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: $R_t=0,61$ мин, $m/z=330,0$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 3. К раствору бензил ((2R,3S)-2-((4-формил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (340 мг, 1,03 ммоль) и Вос-1,3-диаминопропана (360 мг, 2,07 ммоль) в DCE (16 мл) и THF (6 мл) при 0°C добавляли триацетоксигидрид натрия (328 мг, 1,55 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом, повторно растворяли в DCM, промывали водным 5% раствором бикарбоната натрия, солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (470 мг, 93%). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: $R_t=0,64$ мин, $m/z=488,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 4. К раствору DIPEA (0,17 мл, 0,96 ммоль) и продукта со стадии 3 (470 мг, 0,96 ммоль) в дioxane (15 мл) добавляли бис-Вос-пиразолкарбоксамидин (359 мг, 1,16 ммоль). После нагревания до 60°C в течение 3 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 20-100%) с получением названного соединения (130 мг, 18%). LCMS: $R_t=0,93$ мин, $m/z=730,5$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 5. Проводили синтез так же, как в примере 126, стадия 2, используя продукт со стадии 4

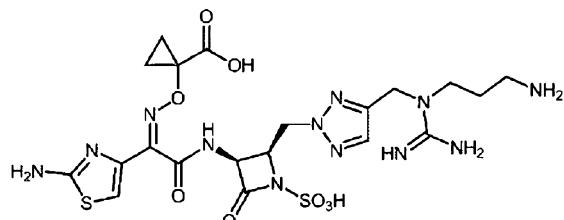
(130 мг, 0,178 ммоль), EtOH (5 мл) и метанол (3 мл), Pd/C (5%, 37,9 мг, 18 мкмоль). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии (100 мг, 94%). LCMS: R_t=0,70 мин, m/z=596,0 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 6. Бензидрил 1-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2,3-бис-(трет-бутоxсикарбонил)-1-((трет-бутоxсикарбонил)амино)пропил)гуанидино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-((трет-бутоxсикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-

этилиден)амино)оксицикlopропанкарбоксилат. Проводили синтез так же, как в примере 126, стадия 3, используя продукт со стадии 5 (100 мг, 0,168 ммоль), трет-бутил 3-((3-((2-((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,2-бис-(трет-бутоxсикарбонил)гуанидино)метил)азетидин-1-карбоксилат (309 мг, 0,51 ммоль) и (Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)цикlopропокси)имино)-2-((трет-бутоxсикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусную кислоту (90 мг, 0,17 ммоль), DMF (3 мл), DCM (2 мл), НАТУ (83 мг, 0,22 ммоль) и DIPEA (73 мкл, 0,42 ммоль). Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 15-90%) с получением названного соединения (110 мг, 59%) вместе с бис-Вос продуктом. LCMS: R_t=1,13 мин, m/z=1115,7 (M+1). Метод 2m acidic.

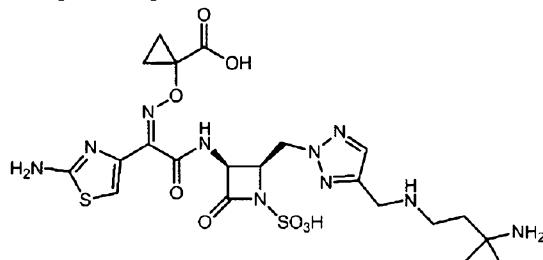
Стадия 7. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)цикlopропокси)имино)-2-((трет-бутоxсикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-((2,3-бис-(трет-бутоxсикарбонил)-1-((трет-бутоxсикарбонил)амино)пропил)гуанидино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. Проводили синтез так же, как в примере 126, стадия 4, используя бензидрил 1-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2,3-бис-(трет-бутоxсикарбонил)-1-((трет-бутоxсикарбонил)амино)пропил)гуанидино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-((трет-бутоxсикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксицикlopропанкарбоксилат (110 мг, 99 мкмоль), DMF (2 мл), раствор SO₃-DMF (121 мг, 0,79 ммоль) в DMF (1 мл), затем добавляли еще 140 мг SO₃-DMF. Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии (количественно). LCMS: R_t=1,15 мин, m/z=1195,9 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 8. 1-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((1-3-аминопропил)гуанидино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксицикlopропанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)цикlopропокси)имино)-2-((трет-бутоxсикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-((2,3-бис-(трет-бутоxсикарбонил)-1-((трет-бутоxсикарбонил)амино)пропил)гуанидино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (118 мг, 99 мкмоль), DCM (2 мл) и TFA (2,0 мл, 26 ммоль). Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (5,1 мг, 8%). LCMS: R_t=0,28 мин, m/z=629,4 (M+1). Метод 2m acidic.

Пример 131. 1-((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-амино-3-метил-бутил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксицикlopропанкарбоновая кислота.

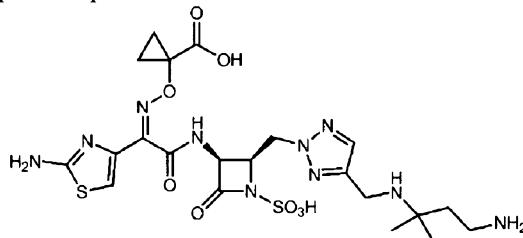


Проводили синтез так же, как в примере 90, используя трет-бутил (4-амино-2-метилбутан-2-ил)карбамат. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин). LCMS: R_t=0,33 мин, m/z=615,3 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,76 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,52 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,97-4,90 (м, 1H), 4,88-

4,74 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,18-3,08 (м, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,29 (с, 6 H), 1,23-1,18 (м, 2H), 1,14-0,99 (м, 2H).

Пример 132. 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(((4-амино-2-метил-бутан-2-ил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-этилиден)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 90, используя трет-бутил (3-амино-3-метилбутил)карбамат (защита с помощью группы Вое не требовалась, так как амин был стерически затрудненным). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин). LCMS: R_t=0,49 мин, m/z=615,3 (M+1). Метод 2m acidic.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,86 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,62 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,07-4,91 (м, 2H), 4,88-4,79 (м, 3H), 4,40 (с, 2H), 3,23-3,13 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 2H), 1,49 (с, 6 H), 1,39-1,11 (м, 4H).

Пример 133. 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(((2-аминоэтокси)карбонил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-этилиден)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.

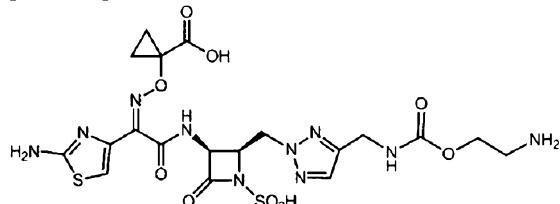
Стадия 1. 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил 1Н-имиазол-1-карбоксилат. К раствору CDI (218 мг, 1,30 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли раствор трет-бутил (2-гидроксиэтил)карбамата (0,22 мл, 1,37 ммоль) в DCM (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакционную смесь в DCM непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2. Бензидрил 1-((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-(10,10-диметил-3,8-диокса-4,9-диокса-2,7-диазаундекил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилат. К раствору бензидрил 1-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилата (90 мг, 0,13 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли раствор 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил 1Н-имиазол-1-карбоксилата (0,59 мл, 0,19 ммоль) в DCM (0,6 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч, добавляли еще 3 эквивалента 2-((трет-бутоксикарбонил)амино) этил 1Н-имиазол-1-карбоксилата (1,18 мл, 0,38 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение еще 60 ч, реакционную смесь разбавляли между DCM (40 мл) и водой (20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-5%) с получением названного соединения (64 мг, 56%). LCMS: Rt=1,09 мин, m/z=903,5 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексанкарбоксилокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(10,10-диметил-3,8-диокса-4,9-диокса-2,7-диазаундекил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору бензидрил 1-((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-(10,10-диметил-3,8-диокса-4,9-диокса-2,7-диазаундекил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилата (108 мг, 0,120 ммоль) в DMF (1,2 мл) добавляли SO₃⁻·DMF (189 мг, 1,20 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч, реакционную смесь разбавляли EtOAc (60 мл) и солевым раствором (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл).

Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (68 мг, 58%). Неочищенный остаток непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=0,96 мин, m/z=983,6 (M+1). Метод 2m acidic.

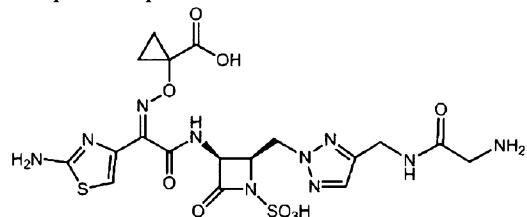
Стадия 4. 1-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-(((2-аминоэтокси)карбонил)амино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-этилиден)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклопропоксигидрокси)имино)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамило)-2-((4-(10,10-диметил-3,8-диоксо-4,9-dioxa-2,7-диазаундекил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (68 мг, 69 мкмоль), DCM (0,7 мл) и TFA (0,32 мл, 4,15 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (19 мг, 44%). LCMS: R_t=0,54 мин, m/z=617,3 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,67 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,60-5,52 (м, 1H), 5,01-4,84 (м, 3H), 4,43-4,37 (с, 2H), 4,35-4,27 (м, 2H), 3,33-3,25 (м, 2H), 1,36-1,13 (м, 4H).

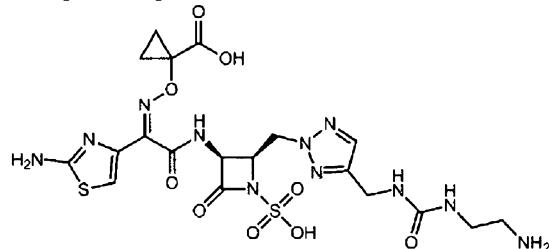
Пример 134. 1-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-((2-аминоацетамило)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексапентенкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 124, используя 2-((трет-бутилкарбонил)амино)уксусную кислоту. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин). LCMS: R_t=0,48 мин, m/z=587,2 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,68 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,57-5,53 (м, 1H), 4,96 (м, 3H), 4,51 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 1,35 (м, 4H).

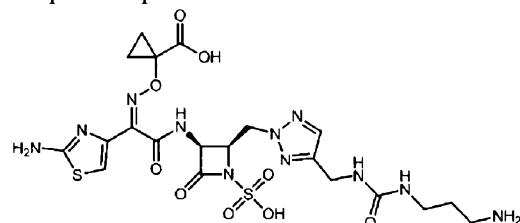
Пример 135. 1-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-((3-(2-аминоэтил)уреидо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексапентенкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 133, используя трет-бутил (2-(1Н-имидазол-1-карбоксамило)этил)карбамат (без дополнительного основания) на стадии 2. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин). LCMS: R_t=0,51 мин, m/z=616,3 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,62 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,55-5,49 (м, 1H), 4,97-4,86 (м, 3H), 4,34 (с, 2H), 3,44-3,35 (м, 2H), 3,12-3,03 (м, 2H), 1,36-1,10 (м, 4H).

Пример 136. 1-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-((3-(3-аминопропил)уреидо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексапентенкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 133, используя трет-бутил (3-(1Н-имидазол-1-карбоксамило)пропил)карбамат (без дополнительного основания) на стадии 2. Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин). LCMS: R_t=0,52 мин, m/z=630,4 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,60 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,57-5,48 (м, 1H), 4,97-4,86 (м, 3H), 4,32 (с, 2H),

3,18 (м, 2H), 2,97 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,33 (м, 4H).

Пример 137. (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((1-карбоксициклогексопокси)имино)-ацетамидо)-2-((4-(((1-метилпиридин-1-ий-3-ил)метил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.

Стадия 1. 3-(((2-((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексопокси)имино)-2-((трет-бутоуксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)метил)-1-метилпиридин-1-ий хлорид.

К суспензии 3-(аммониометил)-1-метилпиридин-1-ия (147 мг, 0,755 ммоль) в THF:EtOH (1:1, 1,26 мл) добавляли триэтиламин (175 мкл, 1,26 ммоль), затем добавляли по каплям раствор бензгидрил 1-(((Z)-1-(2-((трет-бутоуксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-((метилсульфонил)окси)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоксилата (200 мг, 0,252 ммоль) в THF (500 мкл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 ч, смесь концентрировали под вакуумом, затем повторно растворяли в DMSO и очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (50 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. LCMS: R_t=0,85 мин, m/z=821,3 (M⁺). Метод 2m acidic.

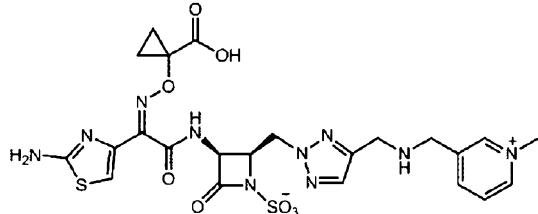
Стадия 2. 3-(((2-((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексопокси)имино)-2-((трет-бутоуксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(трет-бутоуксикарбонил)амино)метил)-1-метилпиридин-1-ия хлорид.

Проводили синтез так же, как в примере 85, стадия 4, используя 3-(((2-((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексопокси)имино)-2-((трет-бутоуксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1-метилпиридин-1-ия хлорид (50 мг, 0,058 ммоль), Вос-ангидрид (0,027 мл, 0,115 ммоль), насыщенный водный раствор NaHCO₃ (1,22 мл) и DCM (1,15 мл). LCMS: R_t=0,99 мин, m/z=921,3 (M⁺). Метод 2m acidic.

Стадия 3. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексопокси)имино)-2-((трет-бутоуксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-((трет-бутоуксикарбонил)((1-метилпиридин-1-ий-3-ил)метил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.

Проводили синтез так же, как в примере 19, стадия 3 используя 3-(((2-((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексопокси)имино)-2-((трет-бутоуксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)-1-метилпиридин-1-ий хлорид (49 мг, 0,051 ммоль), SO₃·DMF (78 мг, 0,51 ммоль) и DMF (1 мл). LCMS: R_t=0,99 мин, m/z=1002 (M⁺). Метод 2m acidic.

Стадия 4. (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((1-карбоксициклогексопокси)имино)ацетамидо)-2-((4-(((1-метилпиридин-1-ий-3-ил)метил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексопокси)имино)-2-((трет-бутоуксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-((трет-бутоуксикарбонил)((1-метилпиридин-1-ий-3-ил)метил)амино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат (53 мг, 0,053 ммоль), TFA (81 мкл, 1,1 ммоль) и DCM (72 мл). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (13 мг, 35%) в виде белого порошка. LCMS: R_t=0,30 мин, m/z=635,3 (M⁺). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 9,00 (с, 1H), 8,78-8,67 (м, 2H), 7,97 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,75 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=14,4, 3,7 Гц, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 4,70-4,46 (м, 4H), 4,38 (с, 3H), 3,77-3,62 (м, 1H), 1,35-1,26 (м, 1H), 1,20-1,10 (м, 2H), 0,93-0,82 (м, 1H).

Пример 138. 1-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.

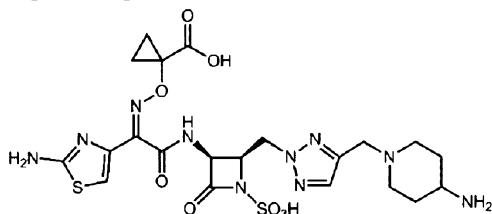
Стадия 1. Бензгидрил 1-((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-((4-((трет-бутоуксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-((трет-бутоуксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.

Бензгидрил 1-((Z)-(1-(2-((трет-бутоуксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-

(((метилсульфонил)окси)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксо-этилиден)амино)окси)циклогропанкарбоксилат (64 мг, 0,081 ммоль) и йодид натрия (18,1 мг, 0,121 ммоль) перемешивали в DMF (700 мкл) в течение 14 ч, после чего добавляли карбонат цезия (33,4 мг, 0,103 ммоль) и трет-бутил пиперидин-4-илкарбамат (17,7 мг, 0,089 ммоль). После 3 ч дополнительного перемешивания смесь разбавляли EtOAc и водным 5% раствором LiCl. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x) и объединенные органические слои промывали водным 5% раствором LiCl, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-8% MeOH-DCM), получая названное соединение (52,6 мг, 73%) в виде желтовато-белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,98$ мин, $m/z=899,7$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 2. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогропокси)имино)-2-(2-((трет-бутооксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-((4-((4-((трет-бутооксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору бензгидрил 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((4-((трет-бутооксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутооксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)циклогропанкарбоксилата (53 мг, 59 цмоль) в DMF (293 мкл) при 0°C добавляли $\text{SO}_3\cdot\text{DMF}$ (24,3 мг, 0,159 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре, добавляли еще $\text{SO}_3\cdot\text{DMF}$ (24,3 мг, 81 мкмоль). После перешивания в течение еще 16 ч, раствор концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал непосредственно использовали на стадии 3. LCMS: $R_t=0,97$ мин, $m/z=979,9$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 3. 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)циклогропанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогропокси)имино)-2-(2-((трет-бутооксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-((4-((4-((трет-бутооксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (58 мг, 59 мкмоль), DCM (590 мкл), анизол (13 мкл, 0,12 ммоль) и TFA (273 мкл, 3,54 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом preparative ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (2,7 мг, 7,3%) в виде желтовато-белого порошка. LCMS: $R_t=0,50$ мин, $m/z=613,4$ ($M+1$). Метод 2m acidic polar.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,93 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,59 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,07-5,00 (м, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 4,93-4,90 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,75-3,62 (м, 2H), 3,63-3,51 (м, 1H), 3,28-3,08 (м, 2H), 2,33 (д, $J=13,7$ Гц, 2H), 2,04-1,89 (м, 2H), 1,38-1,11 (м, 4H).

Пример 139. (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((1-карбоксициклогропокси)имино)ацетамида)-2-((4-((6,7-дигидро-5Н-пиразоло[1,2-а][1,2,4]триазол-4-ий-6-ил)тио)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.

Стадия 1. 6-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогропокси)имино)-2-(2-((трет-бутооксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тио)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[1,2-а][1,2,4]-триазол-4-ия хлорид.

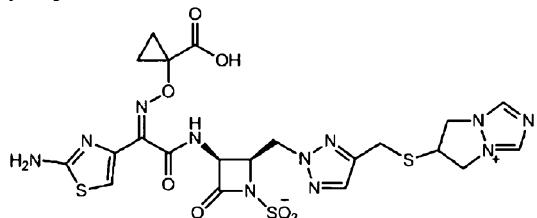
Проводили синтез так же, как в примере 138, стадия 1, используя бензгидрил 1-((Z)-(1-((трет-бутооксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-((метилсульфонил)окси)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-2-оксо-этилиден)амино)окси)циклогропанкарбоксилат (54 мг, 0,068 ммоль), йодид натрия (17,2 мг, 0,115 ммоль), карбонат цезия (24,5 мг, 0,075 ммоль), 6-меркапто-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[1,2-а][1,2,4]-триазол-4-ия хлорид (13,4 мг, 0,075 ммоль) и DMF (600 мкл). Супензию концентрировали под вакуумом, и неочищенный остаток очищали preparative ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (19,7 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,91$ мин, $m/z=840,4$ ($M+$). Метод 2m acidic.

Стадия 2. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогропокси)имино)-2-(2-((трет-бутооксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-((4-((6,7-дигидро-5Н-пиразоло[1,2-а][1,2,4]триазол-4-ий-6-ил)тио)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.

Проводили синтез так же, как в примере 138, стадия 2, используя 6-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогропокси)имино)-2-(2-((трет-бутооксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)тио)-6,7-дигидро-5Н-

пиразоло[1,2-a][1,2,4]-триазол-4-ия хлорид (21 мг, 0,025 ммоль), DMF (250 мкЛ), SO₃-DMF (18,9 мг, 0,123 ммоль), затем добавляли еще SO₃-DMF (22,3 мг, 0,146 ммоль). Неочищенный материал непосредственно использовали на стадии 3. LCMS: R_t=0,92 мин, m/z=921,7 (M+1). Метод 2m acidic.

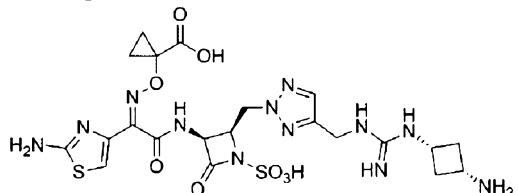
Стадия 3. (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((1-карбоксициклогексокси)имино)ацетамидо)-2-((4-(((6,7-дигидро-5Н-пиразоло[1,2-a][1,2,4]триазол-4-ий-6-ил)тио)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.



Проводили синтез так же, как в примере 138, стадия 3, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-((трет-бутиксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(((6,7-дигидро-5Н-пиразоло[1,2-a][1,2,4]триазол-4-ий-6-ил)тио)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат (23 мг, 0,025 ммоль), анизол (5,5 мкЛ, 0,050 ммоль), TFA (116 мкЛ, 1,50 ммоль) и DCM (300 мкЛ). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (1,5 мг, 8%). LCMS: R_t=0,60 мин, m/z=654,4 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 9,02 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,65 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,12-4,97 (м, 3H), 4,94-4,89 (м, 1H), 4,64-4,50 (м, 4H), 4,09 (с, 2H), 1,48-1,36 (м, 2H), 1,32-1,24 (м, 2H).

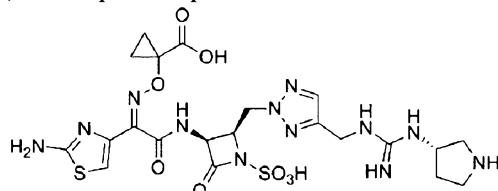
Пример 140. 1-((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-((3-(1S,3S)-3-аминоциклогексил)гуанидино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-этилен)амино)окси)циклогексопанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 119, используя трет-бутил ((1S,3S)-3-((имино(метилтио)метил)амино)циклогексил)карбамат. LCMS: R_t=0,49 мин, m/z=641,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ч/млн 7,61 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,47 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,91-4,84 (м, 1H), 4,79-4,76 (м, 3H), 4,41 (с, 3H), 3,78 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,51 (т, J=8,0 Гц, 1H), 2,84-2,67 (м, 1H), 2,12 (д, J=9,7 Гц, 1H), 1,23-1,19 (м, 2H), 1,05 (д, J=4,5 Гц, 2H).

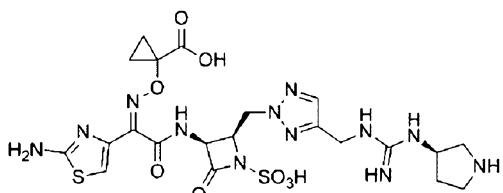
Пример 141. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-((3S,4R)-2-оксо-4-((4-((3-((S)-пирролидин-3-ил)гуанидино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилен)амино)окси)циклогексопанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 119, используя (S)-трет-бутил 3-((имино(метилтио)метил)амино)пирролидин-1-карбоксилат. LCMS: R_t=0,49 мин, m/z=640,8 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ч/млн 7,62 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,49 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,83-4,91 (м, 1H), 4,80-4,75 (м, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,30 (т, J=4,0 Гц, 1H), 3,60-3,18 (м, 5H), 2,38-2,24 (м, 1H), 2,04 (дкв, J=12,5, 6,5 Гц, 1H), 1,24-1,12 (м, 2H), 1,04 (ущ.с, 2H).

Пример 142. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-2-((3S,4R)-2-оксо-4-((4-((3-((S)-пирролидин-3-ил)гуанидино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)этилен)амино)окси)циклогексопанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 119, используя (R)-трет-бутил 3-((имино(метилтио)метил)амино)пирролидин-1-карбоксилат. LCMS: $R_t=0,29$ мин, $m/z=641,1$ ($M+1$). Метод 2m.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ ч/млн $7,62$ (с, 1H), $7,01$ (с, 1H), $5,49$ (д, $J=5,6$ Гц, 1H), $4,87$ (кв., $J=5,7$ Гц, 1H), $4,80$ - $4,75$ (м, 2H), $4,44$ (с, 2H), $4,31$ (т, $J=4,0$ Гц, 1H), $3,61$ - $3,20$ (м, 4H), $2,41$ - $2,21$ (м, 1H), $2,08$ - $2,00$ (м, 1H), $1,18$ (м, 2H), $1,14$ (м, 2H).

Пример 143. 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1. 4-(Азидометил)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол. К раствору 1-бром-2-бутина (640 мкл, $7,31$ ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода ($3:1$, 36 мл) добавляли азид натрия ($1,901$ г, $29,2$ ммоль), затем аммоний хлорид (782 мг, $14,6$ ммоль). Суспензию нагревали до 75°C в течение 8 ч. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ($3x$). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2O_4 и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала (833 мг, 78%), который непосредственно использовали на стадии 2. LCMS: $R_t=0,35$ мин, $m/z=138,9$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 2. трет-Бутил ((5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)карбамат. Колбу с суспензией 4-(азидометил)-5-метил-2Н-1,2,3-триазола (803 мг, $5,81$ ммоль), Вос-ангидрида ($1,36$ мл, $5,88$ ммоль) и Pd-C (157 мг, $0,148$ ммоль) в EtOH (39 мл) вакуумировали и заполняли с помощью H_2 ($3x$). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 1 ч 45 мин. Полученную черную суспензию фильтровали через целин и элюировали с помощью EtOAc . Фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc -гептан, 0 - 60%) с получением названного соединения (878 мг, 71%). LCMS: $R_t=0,82$ мин, $m/z=213,0$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 3. К раствору бензил (($2S,3S$)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (331 мг, $0,826$ ммоль), трет-бутил ((5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)карбамата ($235,3$ мг, $1,109$ ммоль) и трифенилfosfina ($265,6$ мг, $1,013$ ммоль) в THF ($8,3$ мл) при 0°C добавляли по каплям DIAD ($0,210$ мл, $1,016$ ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционную смесь концентрировали на силикагеле. Очистка хроматографией на силикагеле (EtOAc -гептан, 0 - 60%) давала требуемое соединение (360 мг, 73%). LCMS: $R_t=0,99$ мин, $m/z=595,3$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 4. Суспензию продукта с предыдущей стадии (стадия 4) ($396,8$ мг, $0,667$ ммоль), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (243 мг, $0,870$ ммоль) и K_2HPO_4 ($268,1$ мг, $1,539$ ммоль) в ACN /вода ($2:1$, $9,4$ мл) нагревали до 90°C в течение 2 ч. Добавляли еще $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ($55,6$ мг, $0,200$ ммоль) и продолжали нагревание в течение еще 2 ч. Реакционную смесь частично концентрировали под вакуумом, затем гасили, используя NaHCO_3 , и экстрагировали с помощью EtOAc ($3x$). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (EtOAc -гептан, 0 - 90%), затем методом ВЭЖХ (OBD C18 , 5 мкм, 30×100 мм, 30 - 70% $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ / $0,1\%$ TFA буфер в течение 18 мин, 60 мл/мин), давала требуемое соединение (157 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. LCMS: $R_t=0,80$ мин, $m/z=445,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

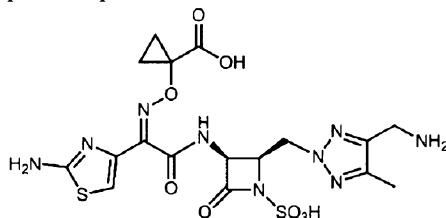
Стадия 5. трет-Бутил (($2-(((2R,3S)-3\text{-амино}-4\text{-оксоазетидин-2-ил})метил)-5\text{-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил})метил)карбамат. В продутую азотом колбу, содержащую продукт с предыдущей стадии ($93,2$ мг, $0,210$ ммоль) и Pd-C (18 мг), добавляли этанол ($1,6$ мл), затем метанол ($0,4$ мл). Колбу с суспензией вакуумировали и заполняли H_2 ($3x$). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 2 ч. Полученную черную суспензию фильтровали через целин, элюируя метанолом. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и неочищенный остаток использовали без очистки на стадии 6. LCMS: $R_t=0,46$ мин, $m/z=311,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.$

Стадия 6. Бензидрил 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((трет-бутоxикарбонил)амино)метил)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(трет-бутоxикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилат. К раствору (Z) -2-((1 -((бензидрилокси)карбонил)циклогексанкарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (120 мг, $0,213$ ммоль), трет-бутил (($2-(((2R,3S)-3\text{-амино}-4\text{-оксоазетидин-2-ил})метил)-5\text{-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил})метил)карбамата ($65,2$ мг, $0,210$ ммоль) и HATU (86 мг, $0,22$ ммоль) в DMF ($2,1$ мл) при 0°C добавляли DIPEA ($0,073$ мл, $0,420$ ммоль). После перемешивания в течение 16 ч, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водным 5% раствором LiCl . Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ($3x$), и объединенные органические слои промывали$

водным 5% раствором LiCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Очистка неочищенного остатка хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-90%) давала названное соединение (144 мг, 82%). LCMS: R_t=1,12 мин, m/z=830,5 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 7. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-((4-(((трет-бутилкарбонил)амино)метил)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору бензидрил 1-((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-(((трет-бутилкарбонил)амино)метил)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоксилата (140 мг, 0,170 ммоль) в DMF (848 мкл) при 0°C добавляли SO₃·DMF (54,4 мг, 0,355 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч, после чего добавляли еще SO₃·DMF (27,4 мг, 0,170 ммоль). Через еще 22 ч раствор разбавляли с помощью EtOAc и выливали в холодный водный 5% раствор LiCl. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали водным 5% раствором LiCl, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением 163,1 мг неочищенного материала, который использовали на стадии 8 без дополнительной очистки. LCMS: R_t=1,01 мин, m/z=910,5 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 8. 1-((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамида)-2-((4-(((трет-бутилкарбонил)амино)метил)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (155 мг, 0,170 ммоль), DCM (1,70 мл), анизол (37 мкл, 0,34 ммоль) и TFA (0,787 мл, 10,2 ммоль). Неочищенный материал очищали методом preparative HPLC с обращенной фазой (XSELECT C18, 5 мкм, 30×100 мм, ACN-H₂O w/буфер 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (55 мг, 57%) в виде желтовато-белого твердого вещества. LCMS: R_t=0,49 мин, m/z=544,1 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,04 (с, 1H), 5,46 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,91-4,84 (м, 1H), 4,84-4,76 (м, 1H), 4,62-4,56 (м, 1H предположительно; перекрывается пиком остаточного растворителя), 4,13 (с, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,32-1,18 (м, 2H), 1,18-1,00 (м, 2H).

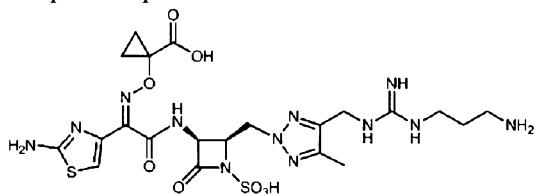
Пример 144. 1-((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-((3-(3-аминопропил)гуанидино)метил)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил (3-((трет-бутилкарбонил)амино)пропил)((трет-бутилкарбонил)имино)-(1Н-пиразол-1-ил)метил)карбамат. К очень холодному раствору трет-бутил ((трет-бутилкарбонил)амино) (1Н-пиразол-1-ил)метилен)карбамата (500 мг, 1,611 ммоль), трет-бутил (3-гидроксипропил)карбамата (282 мг, 1,611 ммоль) и трифенилfosфина (634 мг, 2,417 ммоль), растворенных в THF (16 мл), добавляли DIAD (470 мкл, 2,417 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) с получением названного соединения (600 мг, 80%). LCMS: R_t=1,02 мин, m/z=468,4 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. 1-((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((4-((Z)-4-(трет-бутилкарбонил)-3-((трет-бутилкарбонил)имино)-11,11-диметил-9-оксо-10-окса-2,4,8-триазадодецил)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота. К раствору 1-((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновой кислоты (33,9 мг, 0,062 ммоль) и трет-бутил (3-((трет-бутилкарбонил)амино)пропил)((трет-бутилкарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил)карбамата (54,2 мг, 0,116 ммоль) в DMF (624 мкл) при 0°C добавляли DIPEA (32,7 мкл, 0,187 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, раствор концентрировали под вакуумом и использовали без дополнительной очистки. LCMS: R_t=0,75 мин, m/z=943,7 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3. 1-((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-((3-(3-аминопропил)гуанидино)метил)-5-метил-2Н-1,2,3-

триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя 1-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-((Z)-4-(трет-бутилкарбонил)-3-((трет-бутилкарбонил)имино)-11,11-диметил-9-окса-10-окса-2,4,8-триазододецил)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновую кислоту (58,5 мг, 0,062 ммоль), DCM (621 мкл), анизол (20,4 мкл, 0,186 ммоль) и TFA (427 мкл, 4,55 ммоль). Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (1 мл) и слои разделяли. Органический слой экстрагировали водой (1 мл), и объединенные водные слои промывали с помощью DCM (1 мл) и затем очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSELECT C18, 5 мкм, 30×100 мм, 1-20% ACN/H₂O w/буфер 0,1% муравьиной кислоты в течение 18 мин, 60 мл/мин), получая названное соединение (19 мг, 44%) в виде желтовато-белого твердого вещества. LCMS: R_t=0,54 мин, m/z=643,2 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,11 (с, 1H), 5,62 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,91-4,74 (м, 2H предположительно; перекрываются пиком остаточного растворителя), 4,50 (уш.с, 2H), 3,36 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,11 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,01 (п, J=7,2 Гц, 2H), 1,35-1,25 (м, 2H), 1,21-1,05 (м, 2H).

Пример 145. 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(1-(3-(3-аминопропил)гуанидино)этил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1. 1-(2Н-1,2,3-Триазол-4-ил)этанол. К раствору бут-3-ин-2-ола (3,63 г, 50,2 ммоль) в DMF (40 мл) и MeOH (10 мл) добавляли азидотриметилсиан (10,22 мл, 75 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали до ~25 мл и непосредственно использовали на следующей стадии. LCMS: R_t=0,16 мин, m/z=113,8 (M+1). Метод 2m acidic polar.

Стадия 2. 4-(1-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)этил)-1Н-1,2,3-триазол. К раствору 1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)этанола (50,2 ммоль) и имидазола (5,13 мг, 75 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли TBDPSCl (14,6 мл, 55,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, смесь фильтровали через слой целита и затем концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очистка неочищенного остатка хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 5-25%) давала названное соединение (8,16 г, 46%) в виде желтого масла. LCMS: R_t=1,09 мин, m/z=352,1 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,71 (д, J=6,5 Гц, 2H), 7,64-7,54 (м, 3H), 7,49-7,28 (м, 6H), 5,14 (кв., J=6,3 Гц, 1H), 1,46 (дд, J=6,3, 3,0 Гц, 3H), 1,08 (с, 9H).

Стадия 3. Бензил ((2R,3S)-2-((4-(1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору 4-(1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-1Н-1,2,3-триазола (2,42 г, 6,88 ммоль), бензил ((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (2,76 г, 6,88 ммоль) и PPh₃ (2,17 мг, 8,26 ммоль) в THF (35 мл) при 0°C добавляли по каплям DIAD (1,60 мл, 8,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем концентрировали под вакуумом. Очистка неочищенного остатка хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 30-60%) давала названное соединение (4,32 г, 85%) в виде твердого вещества. LCMS: R_t=1,12 мин, m/z=734 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. Бензил ((2R,3S)-2-((4-(1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2R,3S)-2-((4-(1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (2,50 г, 3,41 ммоль) в ACN/вода (2:1, 45 мл) при комнатной температуре добавляли K₂S₂O₈ (1,57 мг, 5,79 ммоль) и K₂HPO₄ (949 мг, 5,45 ммоль). Смесь нагревали до 90°C в атмосфере азота при перемешивании в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления ACN. К полученной суспензии добавляли EtOAc и воду. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка неочищенного остатка хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 30-60%) давала названное соединение (1,35 г, 68%). LCMS: R_t=1,18 мин, m/z=584,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. Бензил ((2R,3S)-2-((4-(1-гидроксиэтил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. Смесь ((2R,3S)-2-((4-(1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (1,35 г, 2,31 ммоль) и TBAF (1 М в THF, 4,63 мл, 4,63 ммоль) в THF (23 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли, и остаток

очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) с получением названного соединения (450 мг, 56%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: $R_f=0,53$ мин, $m/z=346,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 6. трет-Бутил (1-(2-((2R,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)((Z)-((трет-бутоксикарбонил)имино)(1H-пиразол-1-ил)метил)карбамат. К раствору бензил ((2R,3S)-2-((4-(1-гидрокси этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (460 мг, 1,33 ммоль), (E)-трет-бутил (((трет-бутоксикарбонил)имино)(1H-пиразол-1-ил)метил)карбамата (455 мг, 1,465 ммоль) и трифенилfosфина (419 мг, 1,60 ммоль) в THF (7 мл) при 0°C добавляли по каплям DIAD (0,311 мл, 1,598 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха. Очистка неочищенного остатка хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 30-60%) давала названное соединение (190 мг, 22%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: $R_f=0,99$ мин, $m/z=638,4$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

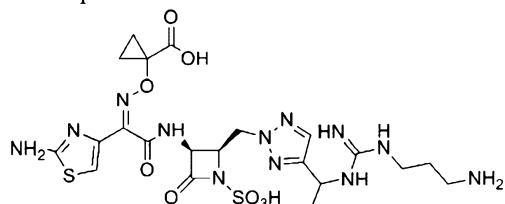
Стадия 7. Смесь трет-бутил (1-(2-((2R,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)((Z)-((трет-бутоксикарбонил)имино)(1H-пиразол-1-ил)метил)карбамата (190 мг, 0,298 ммоль) и трет-бутил (3-аминопропил)карбамата (57,1 мг, 0,328 ммоль) в ACN (1490 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель затем удаляли под вакуумом, и неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 50-80%), получая требуемое соединение (100 мг, 45%). LCMS: $R_f=0,91$ мин, $m/z=744,5$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 8. Смесь продукта, полученного на стадии 7 (100 мг, 0,134 ммоль), и 10% Pd-C (30 мг, 0,134 ммоль) в EtOH (2 мл) и MeOH (1 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 ч. Палладий отфильтровывали через слой целита, и растворитель удаляли с получением неочищенного материала, который использовали на стадии 9 без дополнительной очистки. LCMS: $R_f=0,68$ мин, $m/z=610,4$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 9. Бензидрил 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-(E)-3-(трет-бутоксикарбонил)-4-((трет-бутоксикарбонил)имино)-12,12-диметил-10-оксо-11-окса-3,5-, 9-триазатрисесап-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилат. К раствору (Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексопокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (76 мг, 0,13 ммоль) и DIPEA (35,1 мкл, 0,201 ммоль) в DCM/DMF (2:1, 1,34 мл) при 0°C добавляли НАТУ (61,1 мг, 0,161 ммоль). Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К смеси добавляли продукт, полученный на стадии 8 (82 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем разбавляли с помощью EtOAc (60 мл), промывали насыщенным водным раствором $\text{Ba}(\text{SCo}_3)$, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Очистка неочищенного остатка хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 40-60%) давала названное соединение (150 мг, 99%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: $R_f=1,12$ мин, $m/z=1129,8$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 10. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексопокси)имино)-2-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(E)-3-(трет-бутоксикарбонил)-4-((трет-бутоксикарбонил)имино)-12,12-диметил-10-оксо-11-окса-3,5,9-триазатридекан-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору бензидрил 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-(E)-3-(трет-бутоксикарбонил)-4-((трет-бутоксикарбонил)имино)-12,12-диметил-10-оксо-11-окса-3,5,9-триазатридекан-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоксилата (150 мг, 0,133 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C добавляли комплекс $\text{SO}_3\text{-DMF}$ (203 мг, 1,33 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 ч, раствор разбавляли с помощью EtOAc, промывали холодным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток использовали без очистки на стадии 11. LCMS: $R_f=1,15$ мин, $m/z=1210,5$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 11. 1-(((Z)-(2-((2R,3S)-2-((4-(1-(3-(3-аминопропил)гуанидино)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексопокси)имино)-2-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(E)-3-(трет-бутоксикарбонил)-4-((трет-бутоксикарбонил)имино)-12,12-диметил-10-оксо-11-окса-3,5,9-триазатридекан-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (0,133 ммоль), TFA (410 мкл, 5,32 ммоль), анизол (29 мкл, 0,27 ммоль) и DCM (1,33 мл). Реакции

онную смесь охлаждали до 0°C и разбавляли DCM и ледяной водой, после чего слои разделяли. Водный слой очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSELECT, C18 5 мкм 30×100 мм; ACN-вода с 0,1% муравьиной кислоты), получая названное соединение (34 мг, 39%) в виде белого порошка. LCMS: R_t=0,52 мин, m/z=643,2 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O, получено в виде 1:1 смеси диастереомеров) δ 7,79 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,64 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,61 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,05-4,73 (м, 8Н предположительно; частично перекрыт пиком остаточного растворителя, 3,39-3,32 (м, 4H), 3,13-3,05 (м, 4H), 2,00 (п, J=7,0 Гц, 4H), 1,64 (д, J=3,6 Гц, 3H), 1,63 (д, J=3,7 Гц, 3H), 1,37-1,28 (м, 4H), 1,21-1,12 (м, 4H).

Пример 146. 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((S)-1-((3-аминопропил)амино)этил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогептанкарбоновая кислота.

Стадия 1. (R)-бут-3-ин-2-илметансульфонат. К раствору R-(+)-3-бутил-2-ола (1000 мг, 14,27 ммоль) и DIPEA (3,72 мл, 21,4 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (1,44 мл, 18,6 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем разбавляли с помощью DCM, промывали 0,2 N водным раствором HCl, затем насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (2,093 г, 99%) в виде светло-оранжевого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4/млн 5,28 (м, J=6,7, 2,1 Гц, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,71 (д, J=2,2 Гц, 1H), 1,66 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Стадия 2. (S)-трет-бутил (3-(бут-3-ин-2-иламино)пропил)карбамат. Раствор (R)-бут-3-ин-2-илметансульфоната (2189 мг, 14,77 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли по каплям к суспензии трет-бутил (3-аминопропил)карбамата (2831 мг, 16,25 ммоль) и карбоната калия (2446 мг, 17,72 ммоль) в ACN (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего суспензию фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-8%) с получением названного соединения (570 мг, 17%) в виде светло-оранжевого масла. LCMS: R_t=0,43 мин, m/z=227,0 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3. (S)-трет-бутил бут-3-ин-2-ил(3-((трет-бутоxикарбонил)амино)пропил)карбамат. Смесь (S)-трет-бутил (3-(бут-3-ин-2-иламино)пропил)карбамата (570 мг, 2,52 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (1,10 г, 5,04 ммоль) и насыщенного водного раствора NaHCO₃ (17 мл) в DCM (16,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего два слоя разделяли, и органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (MeOH-DCM, 0-5%) давала названное соединение (710 мг, 86%) в виде вязкого масла. LCMS: R_t=0,99 мин, m/z=327,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. (S)-трет-бутил (1-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)этил)(3-((трет-бутоxикарбонил)амино)пропил)карбамат. Смесь (S)-трет-бутил бут-3-ин-2-ил(3-((трет-бутоxикарбонил)амино)пропил)карбамата (710 мг, 2,18 ммоль), азидотриметилсилана (452 мкл, 3,26 ммоль) и йода меди (I) (21 мг, 0,11 ммоль) в DMF/MeOH (1:1, 3,4 мл) нагревали до 100°C в течение 8 ч. После охлаждения, смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 30-80%) с получением названного соединения (636 мг, 79%) в виде масла. LCMS: R_t=0,78 мин, m/z=370,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. К раствору (S)-трет-бутил (1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)этил)(3-((трет-бутоxикарбонил)амино)пропил)карбамата (636 мг, 1,72 ммоль), бензил ((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (689 мг, 1,72 ммоль) и трифенилfosfina (542 мг, 2,07 ммоль) в THF (8,6 мл) при 0°C добавляли по каплям DIAD (402 мкл, 2,07 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч, смесь концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 30-60%) давала требуемое соединение (970 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. LCMS: R_t=1,08 мин, m/z=752,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 6. Смесь продукта, полученного на стадии 5 (970 мг, 1,29 ммоль), K₂S₂O₈ (611 мг, 2,19 ммоль) и K₂HPO₄ (360 мг, 2,06 ммоль) в ACN/вода (2:1, 15 мл) нагревали до 90°C в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления ACN. Смесь распределяли между EtOAc/вода и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 50-100%) давала требуемое соединение (443 мг, 57%). LCMS: R_t=0,95 мин, m/z=602,4 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 7. трет-Бутил ((S)-1-(2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)этил)(3-((трет-бутоxикарбонил)амино)пропил)карбамат. Смесь продукта, полученного на стадии 6 (443 мг, 0,736 ммоль), и 10% Pd/C (100 мг) в EtOH/MeOH (2:1, 15 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 ч, после чего смесь фильтровали через цеит, и растворитель удаляли под вакуумом с получением названного соединения (количественно), которое непосредственно использовали без дополнительной очистки. LCMS: R_t=0,68 мин, m/z=468,3 (M+1). Метод 2m acidic.

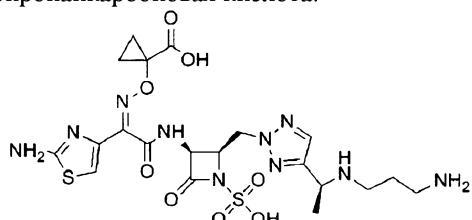
Стадия 8. Бензидрил 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((S)-1-((трет-бутоxикарбонил)(3-((трет-

бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-этилиден)амино)окси)циклогексанкарбоксилат.

К смеси (Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексанпропокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (416 мг, 0,736 ммоль), трет-бутил ((S)-1-(2-((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)карбамата (0,736 ммоль) и DIPEA (193 мкл, 1,10 ммоль) в DCM/DMF (5:1, 7,3 мл) при 0°C добавляли НАТУ (308 мг, 0,810 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 50-90%) давала требуемое соединение (700 мг, 96%) в виде красного твердого вещества. LCMS: R_t=1,17 мин, m/z=987,7 (M+1). Метод 2m acidic. Методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (SFC-X5, CO₂/EtOH=90/10, SFC=5 мл/мин, колонка AD, R_t=12,28 мин) было подтверждено образование индивидуального диастереомера.

Стадия 9. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексанпропокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-((S)-1-((трет-бутоксикарбонил)3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К бензгидрил 1-((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-((S)-1-((трет-бутоксикарбонил)3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоксилату (700 мг, 0,709 ммоль) в DMF (3,5 мл) при 0°C добавляли SO₃-DMF (760 мг, 4,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего добавляли еще 3 эквивалента SO₃-DMF и перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водным 5% раствором LiCl (2x), солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (количественно), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. LCMS: R_t=1,07 мин, m/z=1067,6 (M+1). Метод 2m acidic.

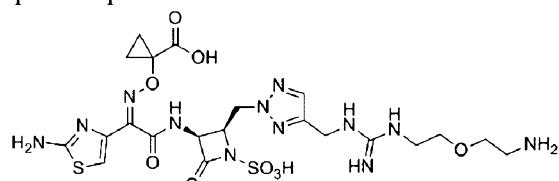
Стадия 10. 1-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-((S)-1-((3-аминопропил)амино)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексанпропокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-((S)-1-((трет-бутоксикарбонил)3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (0,709 ммоль), анизол (153 мг, 1,42 ммоль), TFA (273 мкл, 35,5 ммоль) и DCM (7,1 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и разбавляли DCM и ледяной водой. После интенсивного перемешивания, два слоя разделяли, и водный слой очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSELECT, C18, 5 мкм 30×100 мм ACN-вода с 0,1% муравьиной кислоты), получая названное соединение (110 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. LCMS: R_t=0,50 мин, m/z=601,3 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,87 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,61 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,04-4,97 (м, 1H), 4,89 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,69-4,62 (м, 1H), 3,13-3,00 (м, 4H), 2,04 (т, J=4,0 Гц, 2H), 1,68 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,23 (т, J=3,9 Гц, 2H), 1,11-1,02 (м, 2H).

Пример 147. 1-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-((3-(2-(2-амино-этокси)этил)гуанидино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 119, используя трет-бутил ((2-(имино(метилтио)метил)амино)этокси)этил)карбамат. LCMS: R_t=0,31 мин, m/z=659,0 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 7,61 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,47 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,87 (кв., J=5,6 Гц,

1H), 4,81-4,70 (м, 2H предположительно; частично перекрыт пиком остаточного растворителя, 4,42 (с, 2H), 3,66-3,54 (м, 4H), 3,32 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,13-3,06 (м, 2H), 1,28-0,93 (м, 4H).

Пример 148. 1-(((Z)-2-((2R,3S)-2-((4-((3-(3-аминопропил)-1-метилгуанидино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксо-этилиден)амино)оксициклопропанкарбоновая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил (3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-(((трет-бутоксикарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил)карбамат. К очень холодному раствору трет-бутил (((трет-буто克斯икарбонил)амино)(1Н-пиразол-1-ил)метилен)карбамата (500 мг, 1,61 ммоль), трет-бутил (3-гидроксипропил)карбамата (282 мг, 1,611 ммоль) и трифенилfosфина (634 мг, 2,42 ммоль) в THF (16 мл) добавляли DIAD (470 мкЛ, 2,42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего летучие компоненты удаляли под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-100%) давала названное соединение (600 мг, 80%). LCMS: R_t=1,02 мин, m/z=468,4 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. Бензил ((2R,3S)-2-((4-формил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. Смесь бензил ((2R,3S)-2-((4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (360 мг, 1,09 ммоль) и MnO₂ (2,36 г, 27,2 ммоль) в THF (11 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего смесь фильтровали через целит и концентрировали. Полученный материал (340 мг, 95%) использовали без очистки на стадии 3.

Стадия 3. Бензил ((2R,3S)-2-((4-((метиламино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2R,3S)-2-((4-формил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (340 мг, 1,03 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли MeNH₂ (1032 мкЛ, 2,065 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре, добавляли триацетоксигидрид натрия (438 мг, 2,07 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи, после чего гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал (количественно) использовали без очистки на стадии 4.

Стадия 4. Раствор бензил ((2R,3S)-2-((4-((метиламино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (93 мг, 0,27 ммоль), трет-бутил (3-((трет-буто克斯икарбонил)амино)пропил)-((трет-бутоексикарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил)карбамата (152 мг, 0,324 ммоль), DIPEA (94 мкЛ, 0,540 ммоль) в ACN (1800 мкЛ) нагревали до 90°C в течение ночи. Все летучие компоненты удаляли под вакуумом, и очистка неочищенного остатка хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) давала требуемый продукт. LCMS: R_t=0,94 мин, m/z=744,6 (M+1). Метод 2m acidic.

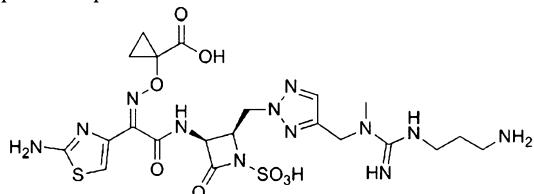
Стадия 5. Смесь продукта со стадии 4 (46 мг, 0,062 ммоль) и Pd на C (10 мас.%, 23 мг) в EtOH/MeOH (4:1, 620 мкЛ) перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали, и полученный материал (количественно) непосредственно использовали без дополнительной очистки.

Стадия 6. Бензидрил 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(4-(трет-бутоексикарбонил)-3-(трет-бутоексикарбонил)имино)-2,11,11-три-метил-9-оксо-10-окса-2,4,8-триазадодецил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоексикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклопропанкарбоксилат. Раствор (Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутоексикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (30,9 мг, 0,057 ммоль), DIPEA (30,1 мкЛ, 0,172 ммоль) и HATU (26,2 мг, 0,069 ммоль) в DCM/DMF (1:1, 574 мкЛ) перемешивали в течение 20 мин, после чего добавляли продукт со стадии 5 (35 мг, 0,057 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч, после чего летучие компоненты удаляли под вакуумом, и материал разбавляли с помощью EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) давала названное соединение. LCMS: R_t=1,11 мин, m/z=1029,9 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 7. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутоексикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((4-(4-(трет-бутоексикарбонил)-3-((трет-бутоексикарбонил)имино)-2,11,11-три-метил-9-оксо-10-окса-2,4,8-триазадодецил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К очень холодному раствору бензидрил 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(4-(трет-бутоексикарбонил)-3-((трет-бутоексикарбонил)имино)-2,11,11-три-метил-9-оксо-10-окса-2,4,8-триазадодецил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-((трет-бутоексикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклопропанкарбоксилата (32 мг, 0,028 ммоль) в DMF (283 мкЛ) добавляли SO₃-DMF (43,4 мг, 0,283 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Этот неочищенный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 8. 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(3-(3-аминопропил)-1-метилгуанидино)метил)-2H-1,2,3-

триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.

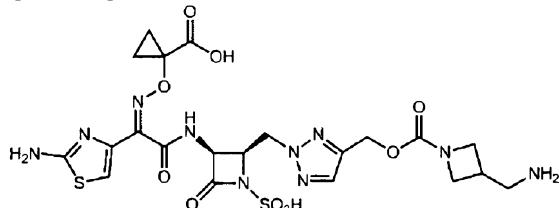


Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((1-((бензгидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамило)-2-((4-(4-(трет-бутилкарбонил)амино)-2,1,1,1- trimethyl-9-оксо-10-окса-2,4,8-триазадодекил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-4-оксазетидин-1-сульфоновую кислоту (27 мг, 0,022 ммоль), TFA (103 мкл, 1,34 ммоль) и DCM (223 мкл).

Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSELECT C18, 5 мкм, 30×100 мм, ACN/H₂O w/буфер 0,1% муравьиной кислоты), получая названное соединение (1,1 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. LCMS: R_t=0,32 мин, m/z=643,3 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ ч/млн 7,65 (с, 1Н), 7,00 (с, 1Н), 5,48 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 4,89-4,83 (м, 1Н), 4,60-4,45 (м, 2Н), 3,25 (тд, J=6, 9, 3,6 Гц, 2Н), 2,95 (т, J=7,7 Гц, 2Н), 2,91 (с, 3Н), 1,98-1,74 (м, 2Н), 1,23-1,10 (м, 2Н), 1,05-1,00 (м, 2Н).

Пример 149. 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((3-аминометил)азетидин-1-карбонил)окси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



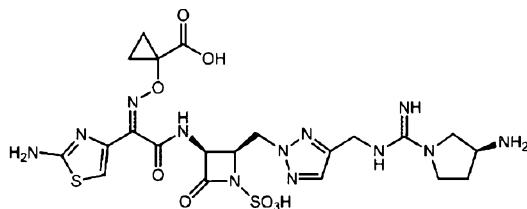
Проводили синтез так же, как в примере 126, используя (2-(((2R,3S)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил 3-((трет-бутилкарбонил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат на стадии 2. LCMS: R_t=0,52 мин, m/z=643,2 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,83 (с, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 5,61 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 5,25-5,16 (м, 2Н), 5,08-4,97 (м, 2Н), 4,93-4,86 (м, 1Н предположительно; частично перекрыт пиком остаточного растворителя), 4,22 (т, J=8,6 Гц, 2Н), 3,89-3,77 (м, 2Н), 3,32 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 3,07-2,95 (м, 1Н), 1,49-1,37 (м, 2Н), 1,34-1,19 (м, 2Н).

Синтез (2-(((2R,3S)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил 3-((трет-бутилкарбонил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата. Проводили синтез так же, как в примере 4, стадия 2, используя (2-(((2R,3S)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил 3-((трет-бутилкарбонил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат (410 мг, 0,591 ммоль), K₂S₂O₈ (272 мг, 1,01 ммоль) и K₂HPO₄ (165 мг, 0,946 ммоль) в ACN:вода (2:1, 7,2 мл) при нагревании в течение 5 ч при 90°C. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 30-90%), получая названное соединение (80 мг, 25%) в виде твердого вещества. LCMS: R_t=0,78 мин, m/z=544,2 (M+1). Метод 2m acidic.

Синтез (2-(((2R,3S)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксазетидин-2-ил)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил 3-((трет-бутилкарбонил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата. В спиртосцинтиляционный флакон объемом 20 мл загружали бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксазетидин-3-ил)карбамат (660 мг, 1,37 ммоль, полученный в качестве побочного продукта при синтезе промежуточного соединения V), CDI (252 мг, 1,51 ммоль) и DCM (11,4 мл). После перемешивания в течение 2 ч, добавляли трет-бутил (азетидин-3-илметил)карбамат (383 мг, 2,06 ммоль) и перемешивали в течение еще 16 ч. Смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 40-90%), получая названное соединение (410 мг, 43%) в виде твердого вещества. R_t=0,94 мин, m/z=694,3 (M+1). Метод 2m acidic.

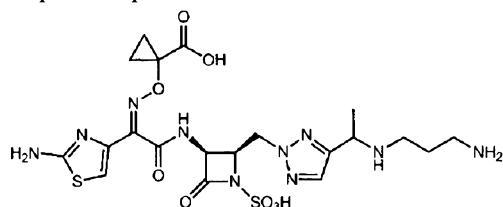
Пример 150. 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((S)-3-амино-пирролидин-1-карбоксимидамило)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)окси)циклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 127, используя (S)-трет-бутил пирролидин-3-илкарбамат на стадии 3. $R_t=0,25$ мин, $m/z=641,4$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,55-10,15 (м, 1H), 8,06-7,78 (м, 1H), 7,66 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,59 (уш.c, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,74 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 5,23 (ddd, $J=14,6, 8,8, 5,5$ Гц, 1H), 4,90 (дт, $J=13,8, 3,7$ Гц, 1H), 4,71-4,60 (м, 1H), 4,59-4,35 (м, 3H), 3,90 (уш.c, 1H), 3,70-3,38 (м, 3H предположительно; перекрыт пиком воды), 2,30-2,15 (м, 1H), 2,09-1,98 (м, 1H), 1,30-1,13 (м, 2H), 1,13-0,98 (м, 2H).

Пример 151. 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(1-((3-аминопропил)амино)этил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогпропанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 146, используя 3-бромбут-1-ин на стадии 2. LCMS: $R_t=0,50$ мин, $m/z=601,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic polar.

^1H ЯМР (400 МГц, $D_2\text{O}$, получено в виде 1,3:1 смеси диастереомеров) δ 7,94 (с, 0,75H), 7,90 (с, 1H), 5,69 (д, $J=5,6$ Гц, 0,75H), 5,64 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,08 (кв., $J=5,5$ Гц, 1,8H), 4,97 (кв., $J=9,3, 7,7$ Гц, 3,9H), 4,76-4,68 (м, 1,7H предположительно; частично перекрыт пиком остаточного растворителя, 3,24-3,02 (м, 7,5H), 2,21-2,02 (м, 3,8H), 1,76 (д, $J=7,0$ Гц, 2,35H), 1,73 (д, $J=6,9$ Гц, 3,1H), 1,41-1,21 (м, 4,9H), 1,20-1,08 (м, 2,5H).

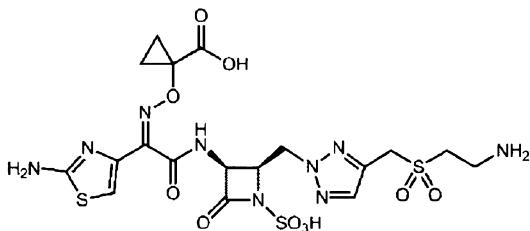
Пример 152. 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(((2-аминоэтил)сульфонил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогпропанкарбоновая кислота.

Стадия 1. (2-(((2R,3S)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метилметан-сульфонат. К раствору бензил ((2R,3S)-2-((4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (100 мг, 0,302 ммоль, полученного при синтезе промежуточного соединения V) в DCM (3,0 мл) при 0°C добавляли TEA (84 мкЛ, 0,60 ммоль), затем метан-сульфонилхлорид (28,2 мкЛ, 0,362 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, раствор разбавляли с помощью DCM, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки. LCMS: $R_t=0,66$ мин, $m/z=410,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 2. Проводили синтез так же, как в примере 138, стадия 1, используя продукт со стадии 1 (525 мг, 1,28 ммоль), трет-бутил (2-меркаптоэтил)карбамат (273 мг, 1,53 ммоль), йодид натрия (192 мг, 1,28 ммоль) и карбонат цезия (836 мг, 2,56 ммоль) в DMF (12,8 мл). Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) с получением продукта (190 мг, 30%). LCMS: $R_t=0,80$ мин, $m/z=491,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 3. К раствору продукта (190 мг, 0,387 ммоль) со стадии 2 в DCM (3,9 мл) при 0°C добавляли m-CPBA (147 мг, 0,852 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч, раствор распределяли между смесью вода/DCM. Водный слой экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан), получая продукт (148 мг, 73%). LCMS: $R_t=0,72$ мин, $m/z=523,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

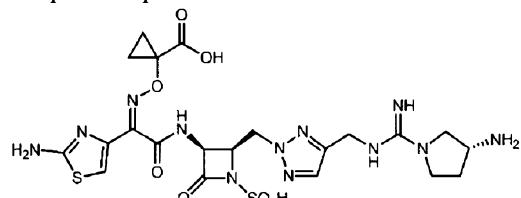
Стадия 4. 1-((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(((2-аминоэтил)сульфонил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилиден)амино)оксициклогпропанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 4, стадии 3-6. LCMS: $R_t=0,31$ мин, $m/z=622,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 7,90 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,59 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,03 (кв., $J=5,6$ Гц, 1H), 4,91 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,78 (с, 2H предположительно; перекрываетя пиком остаточного растворителя), 3,63-3,58 (м, 2H), 3,54-3,50 (м, 2H), 1,41-1,33 (м, 2H), 1,24 (т, $J=3,2$ Гц, 2H).

Пример 153. 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(((R)-3-амино-пирролидин-1-карбоксимидамидо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.



Проводили синтез так же, как в примере 127, используя (R)-трет-бутил пирролидин-3-илкарбамат на стадии 3. $R_t=0,30$ мин, $m/z=641,4$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,51-9,87 (м, 1H), 8,07-7,75 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,59 (уш.c, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,73 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,22 (ddd, $J=15,1, 8,8, 5,4$ Гц, 1H), 4,94-4,85 (м, 1H), 4,70-4,59 (м, 1H), 4,59-4,36 (м, 3H), 3,97-3,83 (м, 1H), 3,70-3,38 (м, 3H assumed; overlaps водой peak), 2,29-2,17 (м, 1H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,27-1,15 (м, 2H), 1,13-1,01 (м, 2H).

Пример 154. 1-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((2R,3S)-2-((5,6-дигидропирроло[3,4-d][1,2,3]триазол-2(4Н)-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1. трет-Бутил((4-хлорбут-2-ин-1-ил)окси)дифенилсилан.

К раствору имидазола (691 мг, 10,2 ммоль) и трет-бутилхлор-дифенилсилана (2,65 мл, 10,1 ммоль) в DCM (15,3 мл) при 0°C добавляли 4-хлорбут-2-ин-1-ол (824 мкл, 9,18 ммоль). После 2 ч перемешивания при комнатной температуре, раствор разбавляли с смесь DCM/вода и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2x), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток растворяли в диоксане и повторно концентрировали (2x), затем непосредственно использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2. 5-(азидометил)-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол. К раствору трет-бутил((4-хлорбут-2-ин-1-ил)окси)дифенилсилана (3,15 г, 9,18 ммоль) в смеси диоксан/вода (46 мл, 3:1) добавляли хлорид аммония (982 мг, 18,4 ммоль), затем азид натрия (2,39 г, 36,8 ммоль). Двухфазный раствор нагревали до 75°C в течение 33 ч, после чего слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-35%) с получением названного соединения (1,692 г, 47%) в виде белого твердого вещества. $R_t=1,11$ мин, $m/z=393,2$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,54 (с, 1H), 7,71-7,63 (м, 4H), 7,49-7,36 (м, 6H), 4,87 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 1,58 (с, 2H), 1,07 (с, 9H).

Стадия 3. трет-Бутил ((4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)карбамат. В колбу загружали 5-(азидометил)-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол (1,044 г, 2,420 ммоль), Вос-ангидрид (581 мг, 2,66 ммоль) и Pd-C (5%, 200 мг). После продувания системы с помощью N_2 , добавляли EtOH (24,2 мл). Колбу со смесью затем вакуумировали и заполняли H_2 (3x). После интенсивного перемешивания в течение 17 ч, систему продували с помощью N_2 , и супензию фильтровали через целин и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-50%) с получением названного соединения (777 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. $R_t=1,12$ мин, $m/z=467,1$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,71-7,64 (м, 4H), 7,49-7,36 (м, 6H), 4,87 (с, 2H), 4,40 (уш.c, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,08 (с, 9H).

Стадия 4. К раствору бензил ((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (674 мг, 1,68 ммоль), трет-бутил ((4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)карбамата (777 мг, 1,67 ммоль) и трифенилfosфина (525 мг, 2,00 ммоль) в THF (16,7

мл) при 0°C добавляли по каплям DIAD (414 мкл, 1,10 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 11 ч, смесь концентрировали на силикагеле и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-50%) с получением продукта (1,196 г, 85%) в виде белого твердого вещества. R_t=1,31 мин, m/z=849,4 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 5. Бензил ((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору продукта со стадии 4 (265 мг, 0,312 ммоль) в DCM (3,1 мл) при 0°C добавляли TFA (721 мкл, 9,36 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 3 ч, раствор разбавляли с помощью DCE и концентрировали под вакуумом. Остаток повторно растворяли в DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3x), и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток непосредственно использовали без дополнительной очистки. R_t=1,03 мин, m/z=749,4 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 6. Бензил ((2R,3S)-2-((4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-((2-нитрофенилсульфопапи.с1о)метил)-2H-1,2,3-три-азол-2-ил)метил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2R,3S)-2-((4-(аминометил)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (234 мг, 0,312 ммоль) в DCM (3,1 мл) при 0°C добавляли 2-нитробензол-1-сульфонилхлорид (77,2 мг, 0,338 ммоль), затем TEA (87 мкл, 0,62 ммоль). После 2,2 ч перемешивания при комнатной температуре, раствор разбавляли с помощью DCM и промывали водным 2% раствором KHSO₄. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3x), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-60%), получая названное соединение (252 мг, 87%) в виде желтовато-белого твердого вещества. R_t=1,24 мин, m/z=934,4 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 7. Бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((4-(гидроксиметил)-5-((2-нитрофенилсульфонамидо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2R,3S)-2-((4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-((2-нитрофенилсульфонамидо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (252 мг, 0,270 ммоль) в THF (2,8 мл) при 0°C добавляли TBAF (1,0 М в THF, 270 мкл, 0,270 ммоль). После перемешивания в течение 2,6 ч раствор разбавляли с помощью EtOAc и частично концентрировали под вакуумом. Добавляли еще EtOAc вместе с водным 2% раствором KHSO₄ и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-100%), получая названное соединение (165 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. R_t=0,83 мин, m/z=696,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 8. Бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((5-((2-нитрофенил)сульфонил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d][1,2,3]-триазол-2(4Н)-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамат. К раствору бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((4-(гидроксиметил)-5-((2-нитрофенилсульфонамидо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (165 мг, 0,237 ммоль) и трифенилfosфина (91,6 мг, 0,349 ммоль) в THF (11,9 мл) при 0°C добавляли по каплям DIAD (72 мкл, 0,35 ммоль). Через 3 ч добавляли еще трифенилfosфина (46,4 мг, 0,177 ммоль), после чего охлаждали до 0°C, затем добавляли DIAD (37 мкл, 0,18 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 ч, раствор концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-100%) с получением названного соединения (318 мг), которое было загрязнено трифенилfosфиноксидом. R_t=0,93 мин, m/z=678,3 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 9. трет-Бутил 2-(((2R,3S)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-4,6-дигидропирроло[3,4-d][1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилат. К суспензии бензил ((2R,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((5-((2-нитрофенил)сульфонил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d][1,2,3]триазол-2(4Н)-ил)метил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (241 мг, ~50 мас.%, ~0,178 ммоль) и карбоната калия (77,4 мг, 0,560 ммоль) в DMF (3,0 мл) добавляли тиофенол (23,8 мкл, 0,231 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, добавляли Вос-ангидрид (78 мг, 0,36 ммоль). Через еще 2 ч суспензию разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x), и объединенные органические слои промывали водным 5% раствором LiCl, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток объединяли с остатками после проведения 2 подобных превращений (15 мг и 20 мг) и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-100%) с получением названного соединения (85,5 мг, 81% суммарно). R_t=0,96 мин, m/z=593,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,40-7,27 (m, 5H), 6,92 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,49 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,40 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,04 (c, 2H), 5,00 (dd, J=9, 6, 5,1 Гц, 1H), 4,65 (dd, J=14,0, 7,1 Гц, 1H), 4,56 (dd, J=4,1, 6,2 Гц, 1H), 4,38-4,24 (m, 5H), 4,12 (кв., J=6,2 Гц, 1H), 3,86 (d, J=15,1 Гц, 1H), 3,74 (c, 3H), 3,72 (c, 3H), 1,46 (c, 9H).

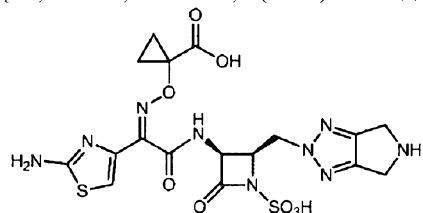
Стадия 10. трет-Бутил 2-(((2R,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-4,6-дигидропирроло[3,4-d]-[1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилат. Сuspendировали трет-бутил 2-(((2R,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-4,6-дигидропирроло[3,4-d]-[1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилат (85,5 мг, 0,144 ммоль), пероксидисульфат калия (51,8 мг, 0,186 ммоль) и двухосновной фосфат калия (57 мг, 0,33 ммоль) в смеси ACN/вода (2 мл, 2:1) в течение 5 мин, затем нагревали до 90°C в течение 1,5 ч. Добавляли еще пероксидисульфата калия (13,9 мг, 0,050 ммоль) и смесь нагревали в течение еще 1 ч. Добавляли еще пероксидисульфата калия (12,1 мг, 0,043 ммоль), и смесь нагревали еще один час, после чего супензию частично концентрировали под вакуумом, затем распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO₃ и EtOAc. После разделения слоев, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан, 0-100%) с получением загрязненного продукта (33 мг), который повторно очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой HPLC (XSELECT CSH, C18, 5 мкм, 30×100 мм, ACN/H₂O с буфером 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин). Названное соединение (12,1 мг, 19%) получали в виде белого твердого вещества. R_t=0,78 мин, m/z=433,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (с, 1H), 8,17 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,42-7,26 (м, 5H), 5,05 (с, 2H), 5,04-4,99 (м, 1H), 4,58 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,40 (д, J=4,7 Гц, 4H), 4,22 (кв., J=6,5 Гц, 1H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 11. трет-Бутил 2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-4,6-дигидропирроло[3,4-d]-[1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилат. Сuspendировали трет-бутил 2-(((2R,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-4,6-дигидропирроло[3,4-d]-[1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилат (11,8 мг, 0,027 ммоль) и Pd-C (5%, 2,3 мг) в MeOH/EtOH (740 мкл, 1:7:1) в атмосфере N₂, после чего систему вакуумировали и заполняли H₂ (3x). После интенсивного перемешивания в течение 1,7 ч, систему продували N₂, и твердые вещества фильтровали через шприцевой фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрат концентрировали под вакуумом и использовали без дополнительной очистки.

Стадия 12. трет-Бутил 2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-4,6-дигидропирроло[3,4-d]-[1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилат. К охлажденной (0°C) супензии (Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (15,3 мг, 0,028 ммоль), трет-бутил 2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-4,6-дигидропирроло[3,4-d]-[1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилата (8,3 мг, 0,027 ммоль) и HATU (11,4 мг, 0,029 ммоль) в DMF (500 мкл) добавляли DIPEA (9,5 мкл, 0,054 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, супензию разбавляли с помощью EtOAc и промывали водным 5% раствором LiCl. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) с получением названного соединения (18,1 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. R_t=1/08 мин, m/z=828,5 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 13. (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((5-(трет-бутоксикарбонил)-5,6-дигидропирроло-[3,4-d]-[1,2,3]триазол-2(4Н)-ил)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфоновая кислота. К раствору трет-бутил 2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-4,6-дигидропирроло[3,4-d]-[1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилата (18,1 мг, 0,022 ммоль) в DMF (300 мкл) при 0°C добавляли SO₃-DMF (12,3 мг, 0,078 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, раствор охлаждали до 0°C и добавляли еще SO₃-DMF (22,2 мг, 0,141 ммоль). Через еще 4 ч раствор разбавляли при комнатной температуре с помощью EtOAc и промывали водным 5% раствором LiCl. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток (полученный количественно) использовали без дополнительной очистки. R_t=0,96 мин, m/z=908,4 (M+1). Метод 2m acidic.



Стадия 14. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((5,6-дигидропирроло[3,4-d]-[1,2,3]триазол-2(4Н)-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен-амино)окси)циклогексокарбоновая кислота. Удаляли защитную группу с помощью кислоты, используя (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-((5-(трет-бутоксикарбонил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]-[1,2,3]триазол-2(4Н)-ил)метил)-

4-оксоазетидин-1-сульфоновую кислоту (20 мг, 0,022 ммоль), анизол (5 мкл, 0,046 ммоль), DCM (300 мкл) и TFA (51 мкл, 0,66 ммоль). Неочищенный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (XSELECT CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая названное соединение (7,3 мг, 60%) в виде белого порошка. LCMS: R_t=0,37 мин, m/z=542,1 (M+1). Метод 2m acidic polar.

¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 7,18 (с, 1H), 5,51 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,01-4,92 (м, 2H), 4,87 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,61-4,35 (м, 4H), 1,42-1,32 (м, 2H), 1,32-1,23 (м, 2H).

Пример 155. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-((S)-1,3-диаминопропил)-2H-1,2,3-тиазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогептан-карбоновая кислота.

Пример 156. 1-((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2R,3S)-2-((4-((R)-1,3-диаминопропил)-2H-1,2,3-тиазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксициклогептан-карбоновая кислота.

Стадия 1. (S)-трет-бутил (1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4-оксобутан-2-ил)карбамат. К раствору (S)-трет-бутил (1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4-гидроксибутан-2-ил)карбамата (синтезированного в соответствии с методикой, описанной в патентном документе WO 2013124826 A1, используя L-аспарагиновую кислоту) (15,0 г, 33,8 ммоль) и DIPEA (29,5 мл, 169 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли суспензию DMSO (7,20 мл, 101 ммоль) и комплекса триоксида серы и пиридина (16,14 г, 101 ммоль) в DCM (50 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч, смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (16,9 г, количественно) в виде светло-коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки. LCMS: R_t=1,20 мин, m/z=442,2 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 2. (S)-трет-бутил (4-(бензиламино)-1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бутан-2-ил)карбамат. К (S)-трет-бутил (1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4-оксобутан-2-ил)карбамату (14,93 г, 33,8 ммоль) в DCE (100 мл) при 0°C добавляли последовательно бензиламин (3,69 мл, 33,8 ммоль) и триацетоксигидроборат натрия (8,60 г, 40,6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч, реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ (300 мл) и перемешивали в течение еще 30 мин. Фазы разделяли, и водную fazу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) с получением названного соединения (8 г, 44%). LCMS: R_t=1,08 мин, m/z=533,2 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 3. (S)-трет-бутил (4-амино-1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бутан-2-ил)карбамат. К (S)-трет-бутил (4-(бензил-амино)-1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бутан-2-ил)карбамату (8,0 г, 15,0 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли формиат аммония (9,47 г, 150 ммоль) и Pd(OH)₂ (1,054 г, 1,502 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целин, элюируя MeOH/EtOAc (1:2, ~800 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (7 г) в виде светло-коричневого остатка, который использовали без дополнительной очистки. LCMS: R_t=0,95 мин, m/z=443,2 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 4. (S)-ди-трет-бутил (4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бутан-1,3-диил)дикарбамат. К (S)-трет-бутил (4-амино-1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бутан-2-ил)карбамату (6,65 г, 15,02 ммоль) в DCM (75 мл) добавляли последовательно насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (5,24 г, 24,03 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч, слои разделяли, и органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) с получением названного соединения (6,25 г, 77%). LCMS: R_t=1,31 мин, m/z=543,2 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70-7,58 (м, 4H), 7,49-7,34 (м, 6H), 5,29-5,12 (м, 1H), 4,83-4,56 (м, 1H), 3,72 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,63-3,51 (м, 1H), 3,48-3,27 (м, 1H), 3,04-2,73 (м, 1H), 1,58 (д, J=4,9 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,43, (с, 9H), 1,06 (с, 9H).

Стадия 5. (S)-ди-трет-бутил (4-гидроксибутан-1,3-диил)дикарбамат. К раствору (S)-ди-трет-бутил (4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бутан-1,3-диил)дикарбамата (6,25 г, 11,51 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли гидроксид натрия (1,38 г, 34,5 ммоль) в воде (20,0 мл). Смесь нагревали до 70°C в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и частично концентрировали под вакуумом. Затем добавляли DCM, и смесь охлаждали до 0°C, после чего добавляли уксусную кислоту (2,31 мл, 40,3 ммоль). Затем органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором. Объединенные водные фазы экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) с получением названного соединения (1,67 г, 48%). LCMS: R_t=0,67 мин, m/z=305,1 (M+1). Метод 2m acidic.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,06 (ущ.с, 1H), 4,83 (ущ.с, 1H), 3,82-3,64 (м, 2H), 3,61 (дд, J=10,3, 4,9 Гц, 1H), 3,43-3,25 (м, 1H), 3,11-2,93 (м, 1H), 2,18 (ущ.с, 1H), 1,79-1,65 (м, 1H), 1,64-1,58 (м, 1H), 1,51-

1,36 (м, 18Н).

Стадия 6. (S)-ди-трет-бутил (4-оксобутан-1,3-диил)дикарбамат. К раствору (S)-ди-трет-бутил (4-оксобутан-1,3-диил)дикарбамата (1,67 г, 5,49 ммоль) и DIPEA (3,83 мл, 21,95 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли суспензию DMSO (1,061 мл, 13,72 ммоль) и комплекса триоксида серы с пиридином (2,183 г, 13,72 ммоль) в DCM (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) с получением названного соединения (1,47 г, 89%). LCMS: R_t=0,70 мин, m/z=325,0 (M+Na). Метод 2m acidic.

Стадия 7. (S)-ди-трет-бутил пент-4-ин-1,3-диилдикарбамат. К раствору (S)-ди-трет-бутил (4-оксобутан-1,3-диил)дикарбамата (1,47 г, 4,86 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли последовательно карбонат калия (1,680 г, 12,15 ммоль) и диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (1,40 мл, 7,29 ммоль). После перемешивания в течение 15 ч, смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) с получением названного соединения (0,943 г, 65%). LCMS: R_t=0,81 мин, m/z=321,1 (M+Na). Метод 2m acidic.

Стадия 8. (S)-ди-трет-бутил (1-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-1,3-диил)дикарбамат. К раствору (S)-ди-трет-бутил пент-4-ин-1,3-диилдикарбамат в DMF/MeOH (3,7 мл, 1,2:1) добавляли азидотриметилсилан (330 мкл, 2,38 ммоль) и йодид меди (15 мг, 0,079 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом и неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) с получением названного соединения. LCMS: R_t=0,68 мин, m/z=342,1 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 9. К раствору (S)-ди-трет-бутил (1-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-1,3-диил)дикарбамата (852 мг, 2,50 ммоль), бензил ((2S,3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гидроксиметил)-4-оксоазетидин-3-ил)карбамата (1,05 г, 2,62 ммоль) и PPh₃ (785 мг, 2,99 ммоль) в THF (13 мл) при 0°C добавляли по каплям DIAD (0,582 мл, 2,99 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 7 дней, раствор концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) с получением продукта (1,24 г, 68%). LCMS: R_t=1,01 мин, m/z=724,5 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 10. К продукту со стадии стадия 9 (1,240 г, 1,713 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли последовательно K₂S₂O₈ (621 мг, 2,227 ммоль) и раствор K₂HPO₄ (477 мг, 2,74 ммоль) в воде (10 мл). После нагревания при 90°C при интенсивном перемешивании в течение 1 ч, добавляли еще K₂S₂O₈ (185 мг, 0,685 ммоль) вместе с K₃PO₄ (363 мг, 1,71 ммоль). Смесь нагревали до 90°C в течение 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (120 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) с получением продукта (590 мг, 60%). LCMS: R_t=0,85 мин, m/z=574,2 (M+1). Метод 2m acidic.

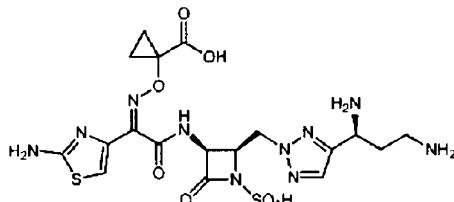
Стадия 11. Ди-трет-бутил ((S)-1-(2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-1,3-диил)дикарбамат. Суспендировали продукт со стадии 10 (590 мг, 1,03 ммоль) и Pd-C (10% 200 мг) в EtOH/MeOH (21 мл, 2:1), после чего систему вакуумировали и заполняли H₂ (3x). Через 4 ч интенсивного перемешивания смесь фильтровали через целит, промывая с помощью EtOH/DCM. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая названное соединение (количественно) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. LCMS: R_t=0,61 мин, m/z=440,2 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадия 12. Бензидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((4-((S)-2,2,12,12-тетраметил-4,10-диоксо-3,11-диокса-5,9-диазатридекан-6-ил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)циклогексанкарбоксилат. Смесь (Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексанкарбоксилат)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)уксусной кислоты (582 мг, 1,028 ммоль), DIPEA (0,269 мл, 1,543 ммоль) и HATU (430 мг, 1,131 ммоль) в DCM/DMF (12 мл, 5:1) перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К этой смеси добавляли ди-трет-бутил ((S)-1-(2-(((2R,3S)-3-амино-4-оксоазетидин-2-ил)метил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-1,3-диил)дикарбамат (1,03 ммоль). После перемешивания в течение еще 30 мин при 0°C, смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан) с получением названного соединения (760 мг, 77%). LCMS: R_t=1,12 мин, m/z=959,6 (M+1). Метод 2m acidic.

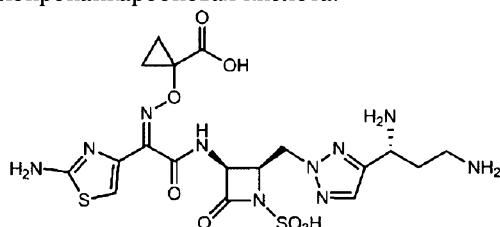
Стадия 13. (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексанкарбоксилат)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-оксо-4-((4-((S)-2,2,12,12-тетраметил-4,10-диоксо-3,11-диокса-5,9-диазатридекан-6-ил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)азетидин-1-сульфоновая кислота. К бензидрил 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксо-2-(((3S,4R)-2-оксо-4-((4-((S)-2,2,12,12-тетраметил-4,10-диоксо-3,11-диокса-5,9-диазатридекан-6-ил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)метил)азетидин-3-ил)амино)этилиден)амино)окси)циклогексанкарбоксилату (760 мг, 0,792 ммоль) в DMF (4 мл) при 0°C добавляли SO₃·DMF (850 мг, 5,55 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при

комнатной температуре, раствор разбавляли с помощью EtOAc, промывали водным 5% раствором LiCl, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (количественно) в виде оранжевого масла, которое непосредственно использовали без дополнительной очистки. LCMS: $R_t=1,01$ мин, $m/z=1039,6$ ($M+1$). Метод 2m acidic.

Стадия 14, соединение 1. 1-((*Z*)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((S)-1,3-диаминопропил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксицикло-пропанкарбоновая кислота.



Стадия 14, соединение 2. 1-((*Z*)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((R)-1,3-диаминопропил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)оксицикло-пропанкарбоновая кислота.



К (3*S*,4*R*)-3-((*Z*)-2-((1-((бензидрилокси)карбонил)циклогексокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2-оксо-4-((4-((S)-2,2,12,12-тетраметил-4,10-диоксо-3,11-диоксо-5,9-диазатридекан-6-ил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)метил)азетидин-1-сульфоновой кислоте (5,55 ммоль) в муравьиной кислоте (4 мл) при 0°C добавляли анизол (173 мкл, 1,58 ммоль). Раствор нагревали при 40°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. К полученному остатку добавляли DCM (15 мл), затем ледяную воду (12 мл) и интенсивно перемешивали в течение 1 ч. Слои разделяли и водный слой непосредственно очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой HPLC (XSELECT CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода с модификатором 0,1% муравьиной кислоты, 60 мл/мин), получая соединение 1 (170 мг, 37%) и соединение 2 (21 мг, 5%) в виде белых твердых веществ. Предполагается, что соединение 2 образуется в результате легкой эпимеризации стереоцентра при проведении стадии 7. 1-LCMS: $R_t=0,31$ мин, $m/z=573,3$ ($M+1$). Метод 2m acidic polar.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ ч/млн 7,86 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,60 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,03-4,82 (м, 4H предположительно; частично перекрыт пиком остаточного растворителя 3,12-2,85 (м, 2H), 2,54-2,34 (м, 2H), 1,28-1,08 (м, 4H).

2-LCMS: $R_t=0,30$ мин, $m/z=573,3$ ($M+1$). Метод 2m acidic polar.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ ч/млн 7,86 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,58 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,07-4,85 (м, 4H предположительно; частично перекрыт пиком остаточного растворителя 3,12-2,84 (м, 2H), 2,53-2,34 (м, 2H), 1,30-1,03 (м, 4H).

Бактериальные культуры и скрининг.

Бактериальные изоляты культивировали из хранившихся при -70°C штаммов бактерий путем двух последовательных пассажей на 5% кровяном агаре в течение ночи при 35°C в атмосфере окружающего воздуха (Remel, Lenexa, KANS.). Контроль за качеством и *P. aeruginosa* ATCC 27853 были предоставлены Американской коллекции типовых культур (ATCC; Rockville, Md.), и PAO1 был получен от доктора K. Poole.

Конструирование изогенных штаммов *Escherichia coli*. Штаммы NB27273-CDY0026 (исходные), NB27273-CDY0033 (KPC2) и NB27273-CDY0030 (SHV12).

Штамм NB27273 (BW25113 pspB::Km^r) был получен из коллекции вставок транспозонов Университета Кейо. Штамм имеет ген pspB, замененный маркером резистентности к канамицину (BW25113 pspB::Km^r). Этот штамм был вылечен транспозоном в pspB с помощью FLP рекомбиназы, используя опубликованную в литературе методику. Полученный штамм, BW25113 pspB, использовали в качестве хозяина для многокопийных векторов, экспрессирующих ключевые β -лактамазы.

Многокопийные плазмиды, направляющие конститутивную экспрессию β -лактамаз, были сформированы следующим образом. Синтетические оптимизированные кодоном гены, кодирующие *E.coli*, KPC2 и SHV12 β -лактамазы, были произведены фирмой DNA2,0 (Palo Alto, CA).

Каждый из синтетических фрагментов конструировали так, чтобы он содержал на своих концах сайты рестрикции NotI и NcoI, позволяющие осуществлять легирование в NotI/NcoI расщепленном

pET28a (+) производном для экспрессии белка. Вставки в этих векторах служили в качестве матричной ДНК для ПЦР-амплификации гена, кодирующего KPC2 и SHV12, используя пары праймеров E225 (tcgcCTCGAGgcactgcgctgacgaattgg) (SEQ ID NO: 1) и E202 (aatcGAATTCTtactgaccatTAACGCCAAGC) (SEQ ID NO: 2), и E227 (tcgcCTCGAGgcagcccaaccgctgga) (SEQ ID NO: 3) и E204 (aatcGAATTCTtaacgctgccaggctcaatc) (SEQ ID NO: 4) соответственно. Оптимизированные кодоном нуклеотидные последовательности и соответствующая информация по распознаванию праймеров приведены ниже:

SHV12

```

ATGGGCCATCATCATCATCACAGCAGCGGCCCTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGCCGCGC
GAGCCCCAACCGCTGGAGCAGATCAAGCAGTCTGAGAGCCAGCTGAGCGGCCGTGTGGGTATG
ATCGAGATGGATCTGGCTTCCGCCGTACGCTGACGGCATGGCGTGCACGAACGTTTCCCGA
TGATGTCGACCTTAAAGTTCTGTGTGGTGCCTTGGCACGTGTAGACGCCGTGACGA
ACAACTGGAGCGCAAGATCCATTACGCCAACAGGACTTGGTCACTACAGCCGGTTAGCGAA
AAGCACCTGGCGGATGGCATGACCGTGGGTGAATTGTGCCCGCTGCGATTACCATGAGCGACA
ATAGCGCGCTAATCTGCTGTTGGCACCGTTGGGCCAGCGGGCTGACCGCATTCTGCG
TCAAATCGCGATAATGTTACCGCTGGATCGCTGGAAACGGAGCTGAACGAGGCACTGCCG
GGTGATGCCGTGATACCACGACTCCTGCTAGCATGGCAGCGACCCCTGCGTAAACTGCTGACCA
GCCAGCGCTGAGCGCACGTAGCCAACGCCAGCTGCTGCAATGGATGGTGGATGACCGCTGGC
GGGTCCGCTGATCCGCTCCGTCTGCCAGCAGGCTGGTTATTGCGGACAAAATGGTGCCTCT
AAGCGTGGTGCCTGGTATCGTCGCGCTGCTGGGTCCGAACAACAAAGCCGAACGTATTGTGG

```

TTATCTATCTGCGCGACACCCCGCAAGCATGGCGAGCGCAACCAGCAAATTGCGGGCATTGG
TGCGGCACTGATTGAGCACTGGCAGCGTTAACGCCGGCG (SEQ ID NO:5)
E227 TCGCCTCGAGGCAGGCCAACCGCTGGA (SEQ ID NO:6)
E204 AATCGAATTCTTAACGCTGCCAGTGCCTAACTC (SEQ ID NO:7)
REV. COMP. E204 GATTGAGCACTGGCAGCGTTAAGAATTGATT (SEQ ID
NO:8)
KPC2
ATGGGCCATCATCATCATCACAGCAGCGGCCTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGCCGC
GACTGCGCTGA
CGAATTIGGTGGCCGAGCCGTTCGCAAATTGGAGCAAGATTTGGTGGTTCGATCGGT
GTCTACCGCAGT
GGACACCGGTAGCGGTGCCACCGTGAGCTACCGTGCCGAAGAGCGTTTCCGCTGTGA
GCTCTTCAAG
GGTTTCTGCCGCAGCGTGCTGGCACGCAGCCAACAGCAAGCGGGCCTGCTGGACAC
CCCGATCCGTT
ACGGCAAAATGCGCTGGTCCGTGGAGCCGATTAGCGAAAAGTACCTGACCACCGGC
ATGACGGTGGC
GGAGTTGAGCGCTGCGCGGTTCACTATTCCGATAACGCTGCGCAAATCTGCTGCTGA
AAGAACTGGGC
GGTCCAGCGGGCTGACGGCTTTCATGCGTTCTATTGGCAGACACCACCTTCGCTTGG
CCGCTGGGAGC
TGGAGCTGAAACAGCGCATTCCGGCGACGCACGTGATAACGAGCAGCCCGTGCAGTG
ACCGAGAGCCT
GCAGAAGCTGACCCCTGGCAGCGCACTGGCCGACCGCAGCGCCAACAGTTCGTCGATT
GGCTGAAGGGT
AACACCACCGTAACCATCGTATTCGCGCAGCGTCCCGCTGATTGGCAGTTGGTGA
CAAGACTGGTA
CGTGCAGCGTTATGGTACGGCGAATGACTACGCGTTGTTGGCTACGGGTCGTGCG
CCGATCGTCCT
GGCGGTGTATACCCGTGCTCCGAACAAAGACGATAAACACTCCGAAGCGGTACGCCG
CAGCAGCGCGT
CTGGCCCTGAAAGGCTTGGCGTTAATGGTCAGTAACGCCCG (SEQ ID NO:9)
E225 TCGCCTCGAGGCAGCGACTGCGCTGACGAAATTGG (SEQ ID NO:10)
E202 AATCGAATTCTTAACGCCCCAACG (SEQ ID NO:11)
REV. COMP. E202 GCTTGGCGTTAATGGTCAGTAAGAATTGATT (SEQ ID
NO:12)

Подчеркнутые=ДНК, кодирующая ВЛ.

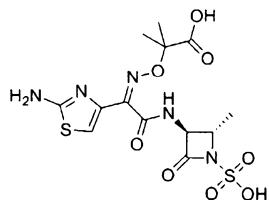
Продукты ПЦР затем расщепляли с помощью XbaI и EcoRI и легировали в расщепленную аналогичным образом плазмиду pAH63-CTT (BLAP). Плазмида pAH63-CTT (BLAP) является производным плазмида pAH63 (J. Bacteriol. 183 (21): 6384-6393), полученным путем клонирования TEM-1 (bla) промотора и сигнального пептида, кодирующего область из плазмида pBAD (J. Bacteriol. 1995 Jul. 177(14):4121-30) в плазмиду pAH63. Этот фрагмент был ПЦР-амплифицирован из pBAD, используя пару праймеров E192 (ttcaCTGCAGtgaacgttgcgaagcaacggC) (SEQ ID NO: 13) и E194 (TCGAggatccctcgagag-сакаасаггааггсаатggcgg) (SEQ ID NO: 14), расщепленных с помощью PstI и BamHI и вставленных аналогичным образом в расщепленную плазмиду pAH63. Таким образом, экспрессия β-лактамаз из основанных на pAH63-CTT (BLAP) конструкциях является конститутивной, и получают сигнальную последовательность, которая направляет эти белки в периплазму. Векторы на основе плазмида pAH63 используются для вставки в геном в одной копии, однако, для того чтобы обеспечить более высокие уровни экспрессии для более чувствительного детектирования восприимчивости соединений к β-лактамазам, экспрессирующие вставки, содержащиеся в этих векторах, перемещали в репликативный мультикопийный вектор pBAD-Kan (J. Bacteriol. 1995 Jul. 177(14): 4121-30). Для достижения этой цели, вставки, включающие гены β-лактамаз, с ассоциированным промотором TEM и сигнальными последовательностями ПЦР-амплифицировали из их соответствующих векторов, используя праймер E269 (ccgTCTAGAcg-gatggccctttgcgttc) (SEQ ID NO: 15) и E202 (aatcGAATTCTtactgaccattaaacgccccaaagc) (SEQ ID: 16) для KPC2

конструкции и E204 (aatcGAATTCTtaacgcgtccagtgctcaatc) (SEQ ID NO: 17) для SHV12 конструкции. Эти фрагменты затем расщепляли с помощью XbaI и EcoRI, и каждый вставляли в pBAD18-kan, который был расщеплен с помощью тех же ферментов с формированием пары многокопийных векторов, экспрессирующих KPC2 и SHV12 соответственно. Эти векторы были трансформированы в BW25113 pspB для образования штаммов NB27273-CDY0033 (экспрессирующих KPC2) и NB27273-CDY0030 (экспрессирующих SHV12). Вектор pBAD18-kan также содержит область TEA промотора и сигнальную последовательность (но не имеет никаких интактных генов β -лактамаз), и его трансформировали в BW25113 pspB с использованием стандартных протоколов для создания контрольного штамма NB27273-CDY0026. Экспрессию β -лактамаз подтверждали путем проверки снижения восприимчивости к тестируемым в примерах антибиотикам, которые являются известными субстратами KPC2 или SHV12. Испытания на восприимчивость Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) определяли методом микроразведений в бульоне в соответствии с методическими указаниями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Вкратце, свежие бактериальные культуры суспендировали в течение ночи в стерильном физиологическом растворе и доводили до значения 0,5 по стандарту мутности Мак-Фарланда. Бактериальные суспензии затем разбавляли скорректированной по катиону средой Мюллера-Хинтона (МНВ II; BBL) с получением конечной инокулята с приблизительно 5×10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл.

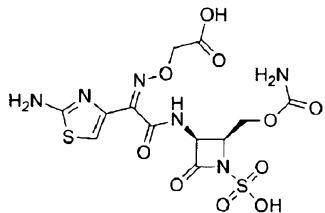
Приготавливали эталонный планшет с антибиотиками при концентрации, которая была в сто раз выше требуемой конечной концентрации в 100% диметилсульфоксида (DMSO). Этаплонный планшет с антибиотиками затем последовательно двукратно разбавляли, используя многоканальную пипетку. Полученные последовательные разбавления соединений разбавляли 1:10 с помощью стерильной воды, в результате чего конечная концентрация DMSO составляла 10%. Объем в 10 мкл последовательно разведенного лекарственного средства переносили в 96-луночные планшеты для анализа. Планшеты для анализа инокулировали, используя 90 мкл бактериальных суспензий, и инкубировали при 35-37°C в течение 20 ч. Планшеты для анализа считывали на планшет-ридере (Molecular Devices) при 600 нм, а также путем визуального наблюдения с помощью зеркала для считывания. Самую низкую концентрацию соединения, при которой прекращался видимый рост бактерий, регистрировали как минимальную ингибирующую концентрацию (МИК). При выполнении анализа осуществляли постоянный контроль путем испытания азtreонама в отношении штаммов, являющихся контролем качества проведения лабораторных исследований, в соответствии с методическими указаниями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Контрольные соединения: для сравнения в изобретении используют следующие известные моно-бактамные соединения.

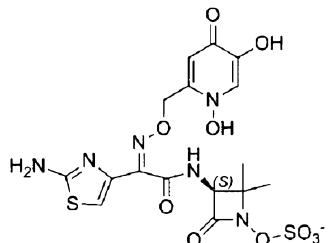
Контрольное соединение 1: азtreонам



Контрольное соединение 2: карумонам



Контрольное соединение 3: BAL30072



Контрольное соединение 4: Aicuris WO 2013110643

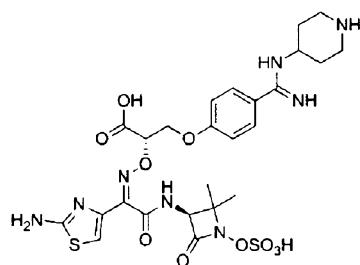


Таблица А

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) против изогенных линий *E.coli*, несущих различные резистентные детерминанты

Пример номер	Штамм 1 МИК (мкг/мл)	Штамм 2 МИК (мкг/мл)	Штамм 3 МИК (мкг/мл)
Контрольное соединение 1	0,125	>32	>32
Контрольное соединение 2	0,125	1	>32
Контрольное соединение 3	0,25	0,5	>32
Контрольное соединение 4	≤0,06	0,25	32
Пример 1	1	2	2
Пример 31	0,125	0,25	0,5
Пример 22	≤0,06	0,125	0,5
Пример 4	0,5	8	2
Пример 28	≤0,06	≤0,06	0,5

Штамм 1: *E.coli* NB2/2/3-CDY0026 (исходный).

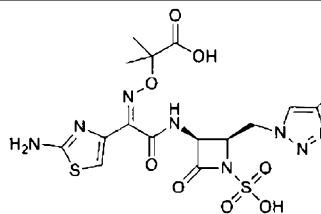
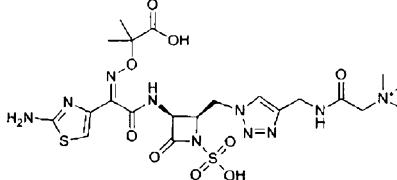
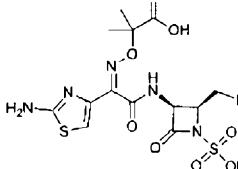
Штамм 2: *E.coli* NB27273-CDY0033 (KPC2).

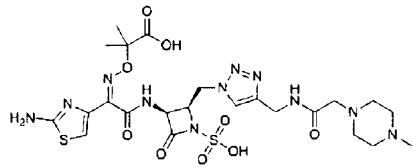
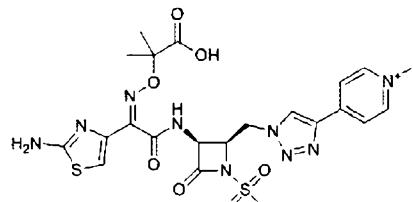
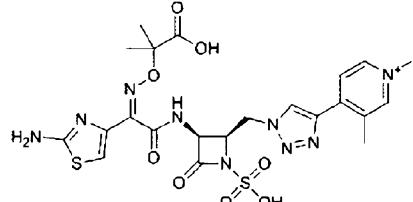
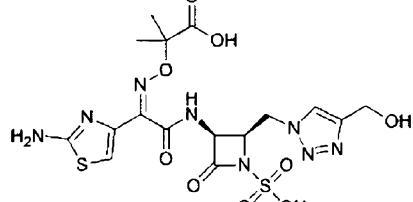
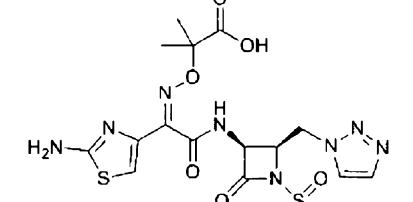
Штамм 3: *E.coli* NB27273-CDY0030 (SHV12).

Данные, приведенные в табл. А, показывают, что соединения изобретения обладают высокой антибактериальной активностью против *E.coli*, в том числе против штаммов, которые характеризуются высокой резистентностью к ряду хорошо известных монобактамных и сульфактамных антибиотиков.

Данные по активности для выбранных соединений изобретения приведены в следующей таблице. Для определения минимальных ингибирующих концентраций (МИК), в мг/л, соединения испытывали на *E.coli* штамме 25922 и на *E.coli*, содержащей KPC2 (известную карбапенемазу из клебсиеллы пневмонии). Следует отметить, что соединения, идентифицированные как формиатные соли, подвергали лиофилизации в процессе выделения, что в некоторых случаях приводило к удалению некоторого количества муравьиной кислоты, в силу чего содержание формиата в этих солях может быть меньше, чем стехиометрическое.

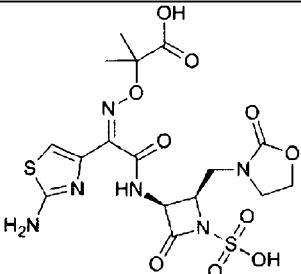
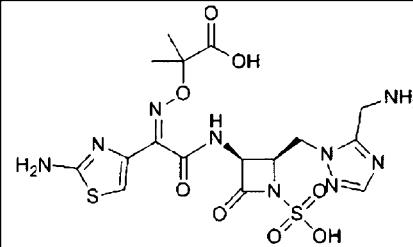
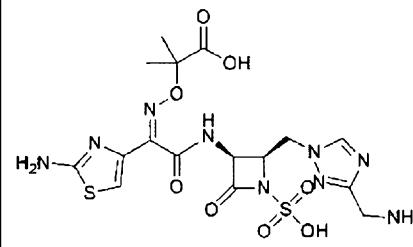
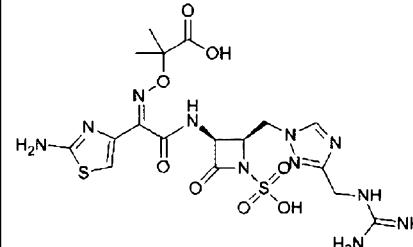
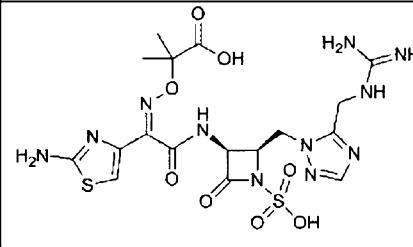
Таблица В
Активность соединений в примерах

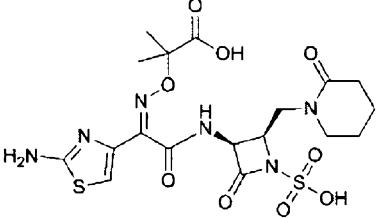
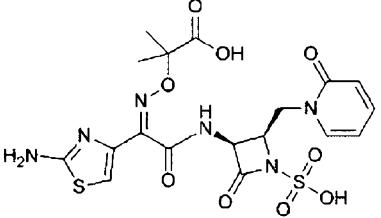
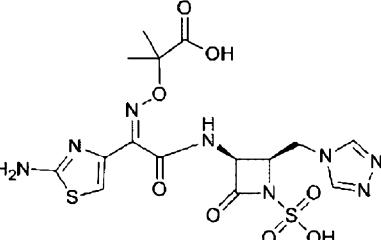
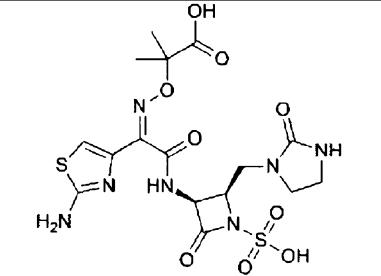
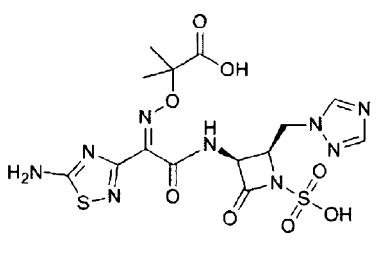
Пример №		Соль	Ec 25922	Ec KPC2 Iso
41		нет	1	2
43		нет	2	2
42		нет	1, 4	2

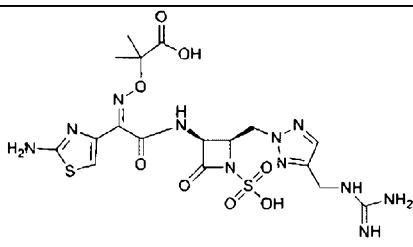
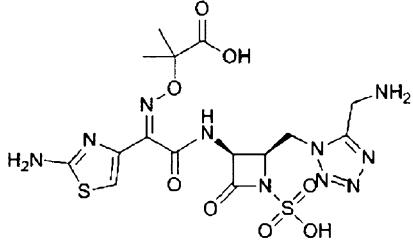
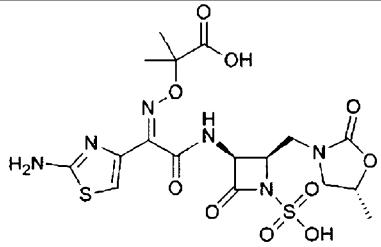
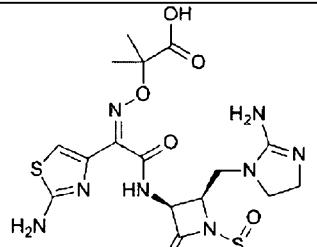
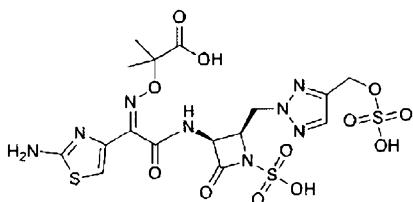
46		нет		
48		нет		
49		нет	2	16
47		нет	2	5
50		нет	2	2, 8

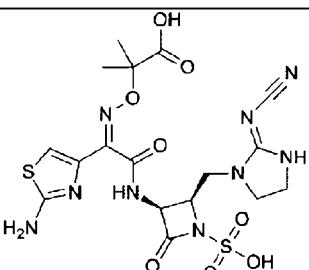
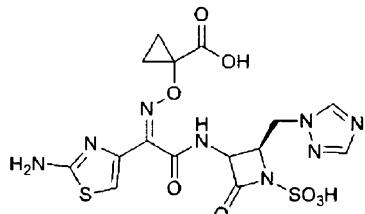
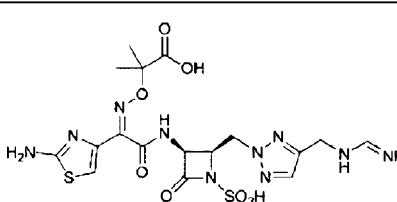
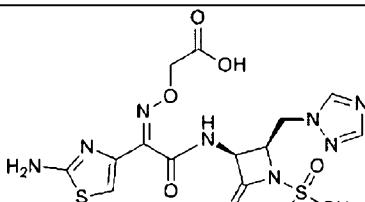
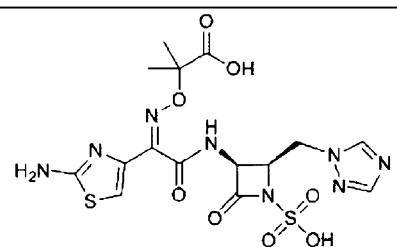
44		нет	0, 67	1, 5
7		формиат	4	8
8		формиат	2	2
51		нет	>64	16
4		формиат	1	8

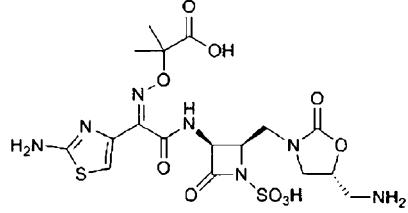
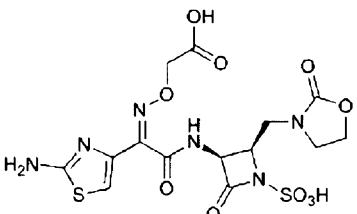
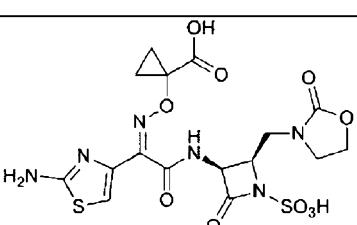
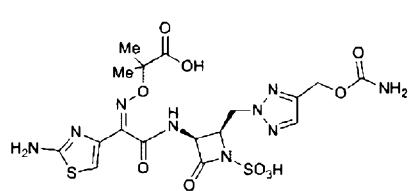
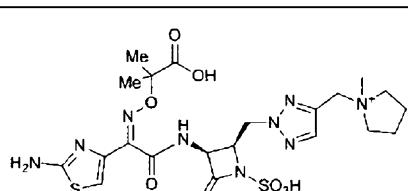
1		нет	16	2
55		нет	16	4
5		формиат	1	4
52		формиат	0, 5	1
54		формиат	2	1

2		нет	1	0, 5
12		формиат	4	4
10		формиат	4	11
11		формиат	4	4
13		формиат	16	32

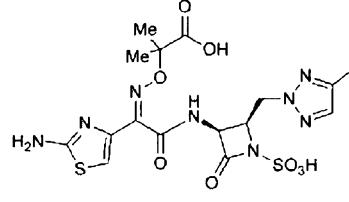
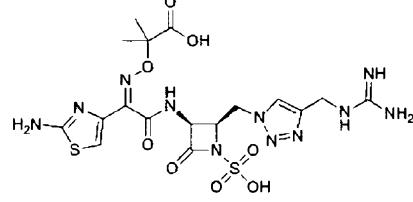
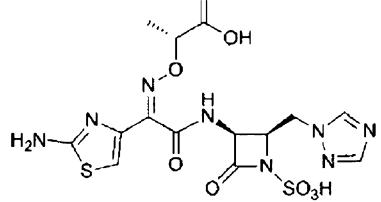
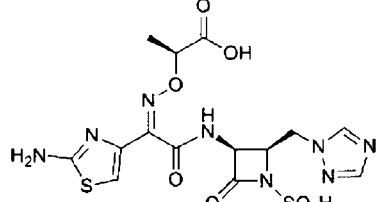
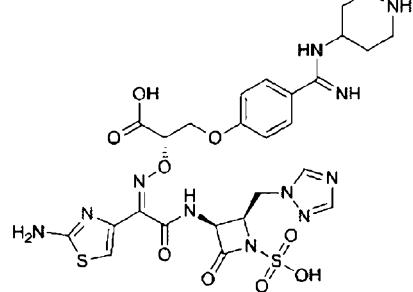
14		формиат	16	8
15		формиат	16	8
56		формиат	4	16
3		нет	2	1
16		формиат	4	2

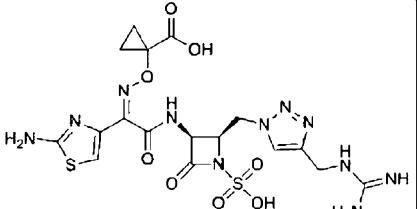
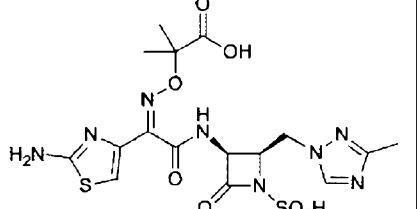
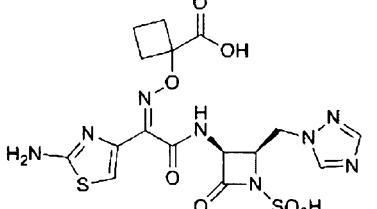
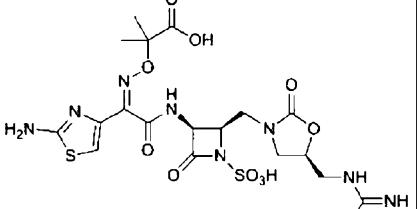
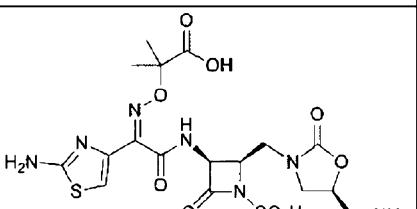
53		формиат	1	1
6		формиат	4	1
23		формиат	2	1
39		нет	64	>64
38		формиат	8	4

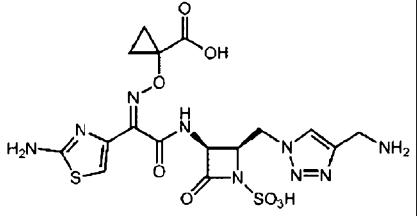
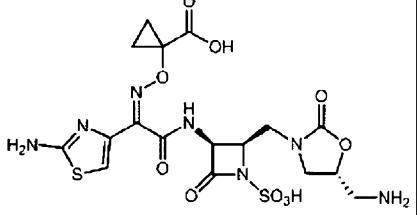
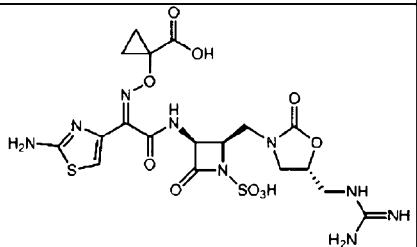
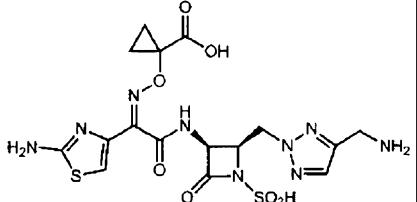
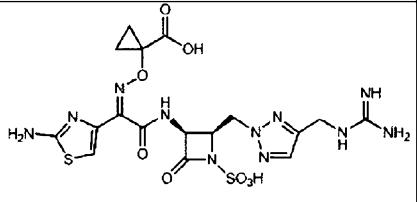
40		нет	2	2
18		формиат	0,5	0,25
62		формиат	0,5	2
17		формиат	0,5	0,25
9		формиат	1	1

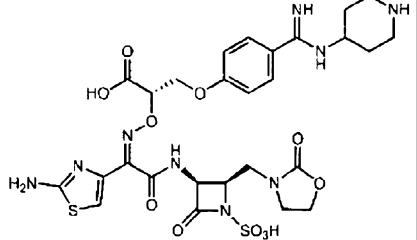
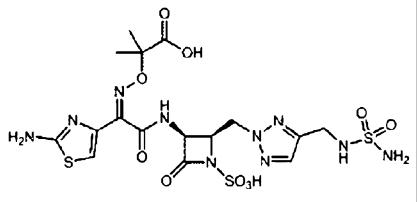
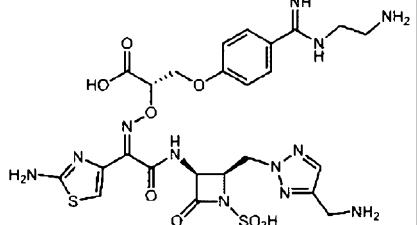
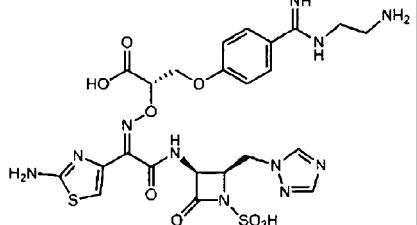
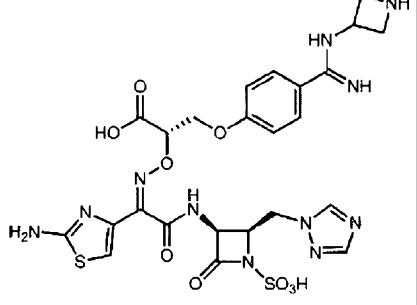
57		формат	0,5	1
21		нет	0,25	0,5
22		нет	0,25	0,125
37		формат	2	2
36		формат	2	1

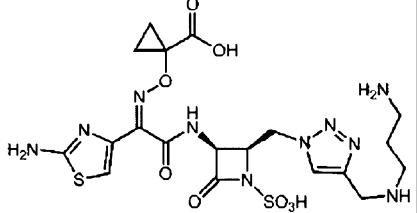
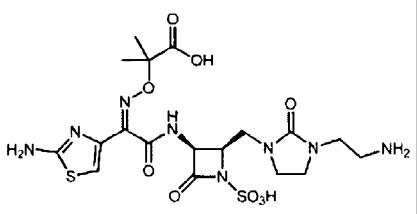
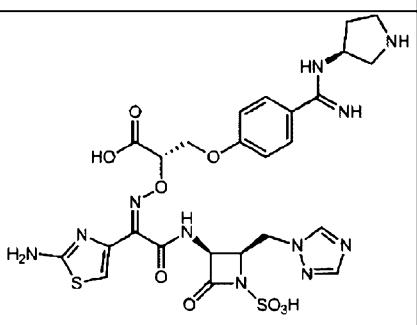
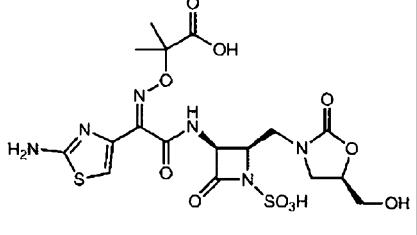
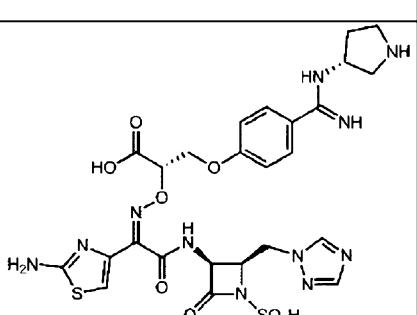
35		формиат	2	1
24		формиат	0,25	1
63		нет	32	32
61		нет	8	2
34		формиат	>64	>64

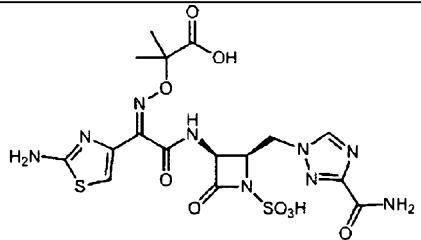
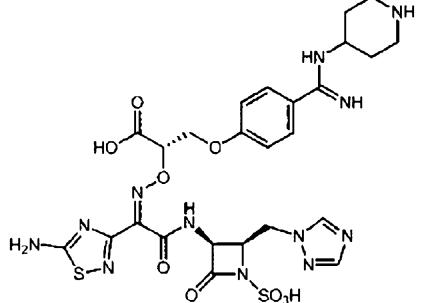
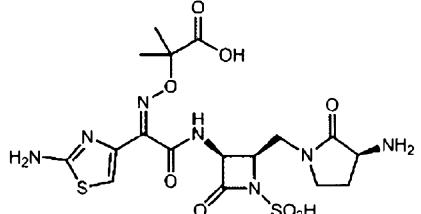
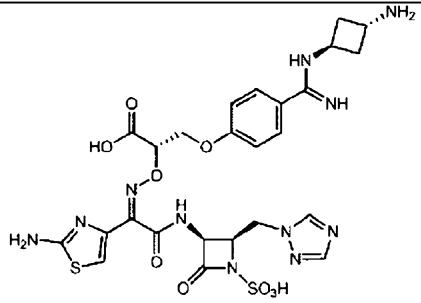
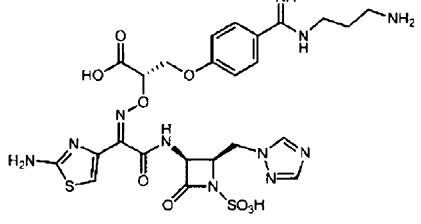
33		формиат	2	2
45		формиат	0,5	0,5
30		нет	1	1
29		нет	0,25	1
31		формиат	0,25	0,25

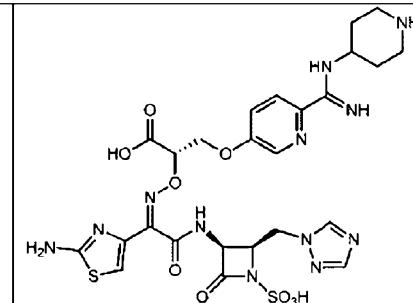
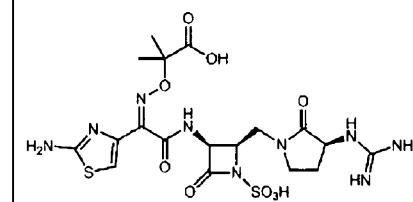
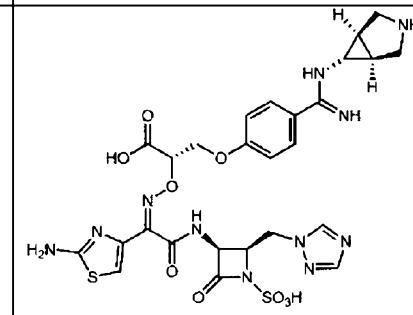
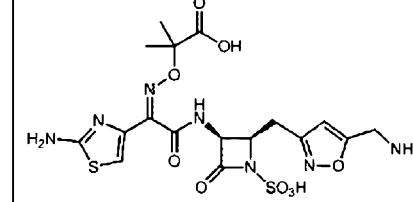
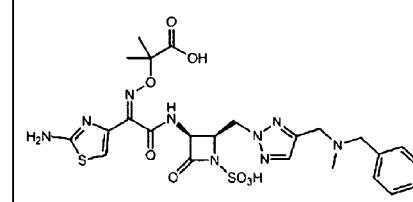
28		формиат	0,25	0,125
60		нет	8	8
32		нет	2	1
59		нет	16	16
58		нет	2	1

27		нет	≤ 0,06	0,125
25		нет	0,125	≤ 0,06
26		нет	0,125	≤ 0,06
19		нет	0,25	0,25
20		нет	≤ 0,06	0,125

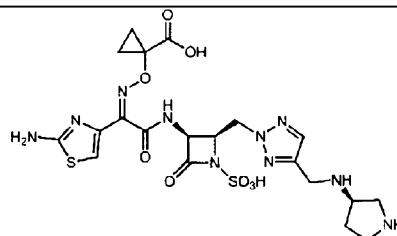
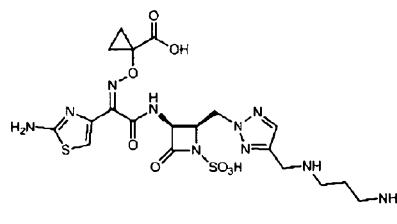
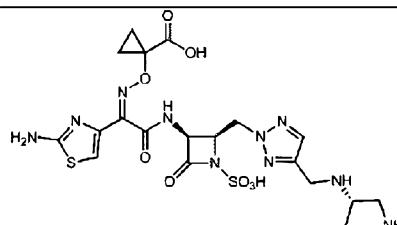
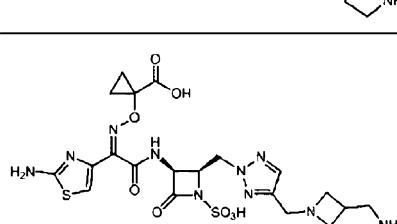
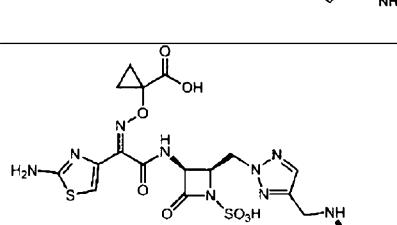
64		нет	0,5	0,25
65		нет	64	64
66		нет	1	2
67		нет	0,25	0,125
68		нет	0,25	0,25

69		формиат	0,25	0,125
70		формиат	8	8
71		нет	0,25	0,25
72		нет	4	4
73		нет	0,25	0,25

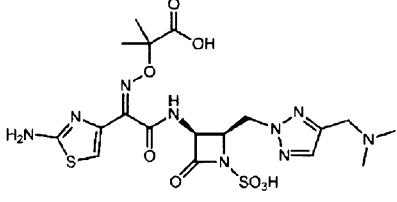
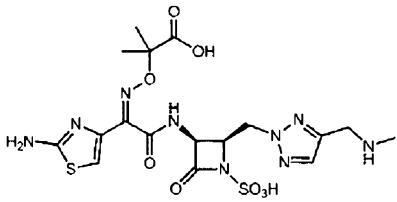
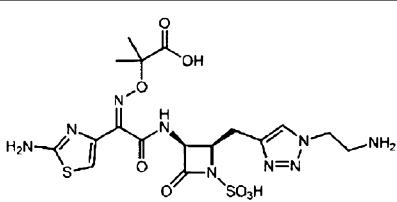
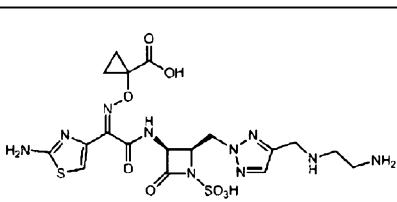
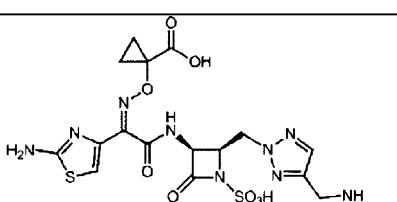
74		нeT	8	32
75		формат	0,5	0,5
76		нeT	1	0,5
77		нeT	0,25	0,125
78		нeT	≤ 0,06	0,125

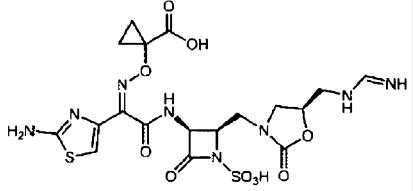
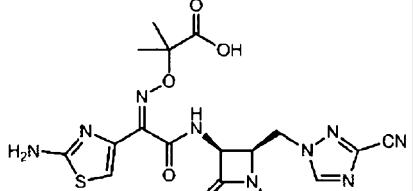
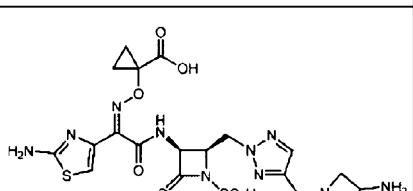
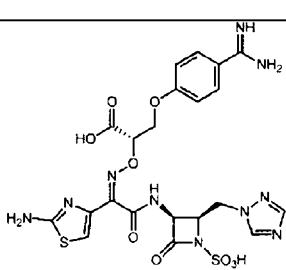
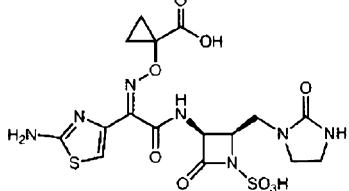
79		Формиат	0,25	0,25
80		нет	4	4
81		нет	0,125	0,125
82		нет	0,5	0,5
83		нет	32	32

84		нет	0, 5	0, 5
85		нет	0, 5	0, 5
86		нет	1	1
87		нет	1	0, 5
88		нет	2	4

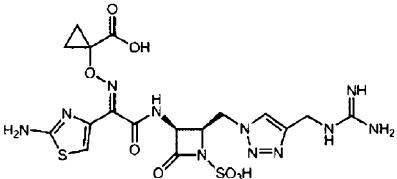
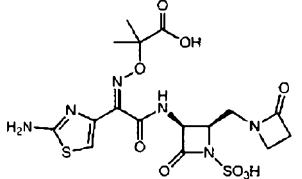
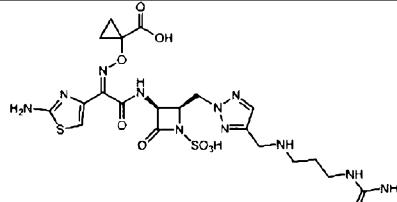
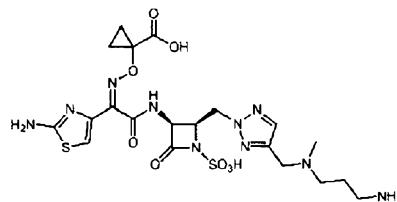
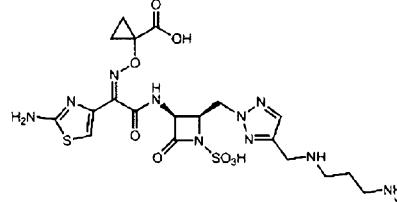
89		нет	0, 5	1
90		нет	0, 25	0, 25
91		нет	0, 125	0, 25
92		нет	0, 25	0, 5
93		нет	0, 25	0, 5

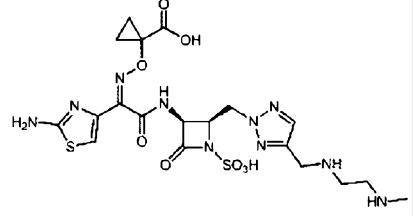
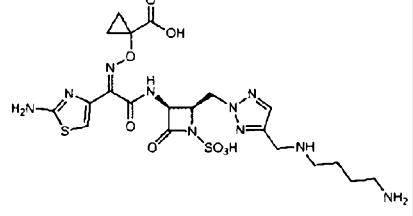
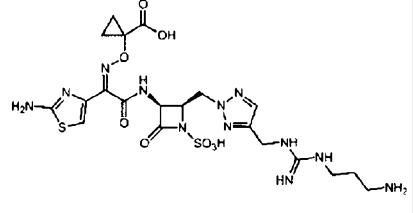
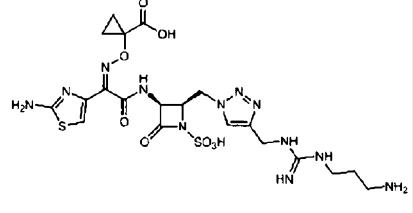
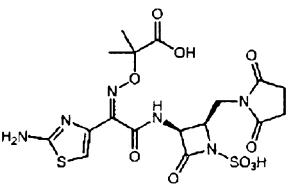
94		нет	0,5	1
95		нет	0,25	0,125
96		формат	0,25	1
97		нет	0,125	0,125
98		нет	2	0,5

99		нет	2	4
100		нет	1	4
101		нет	1	1
102		нет	0,25	0,25
103		нет	0,25	

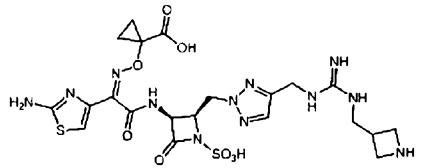
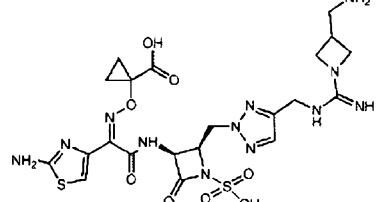
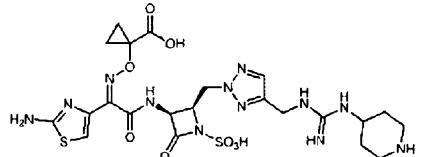
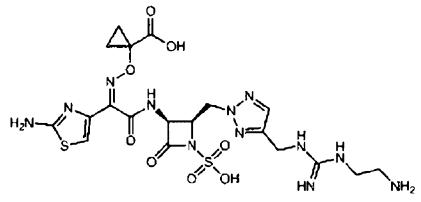
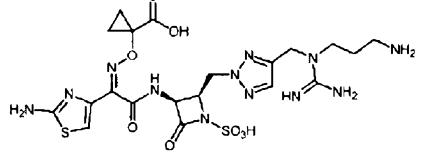
104		нет	>64	>64
105		нет	16	32
106		нет	≤ 0,06	≤ 0,06
107		формиат	0,25	0,25
108		формиат	0,125	≤ 0,06

109		нет	0,125	0,25
110		нет	8	8
111		формиат	≤0,06	≤0,06
112		формиат	0,5	0,5
20		нет	2	4

28		HET	4	8
113		HET	4	4
114		HET	0,25	≤0,06
115		HET	0,125	0,25
116		HET	0,25	0,125

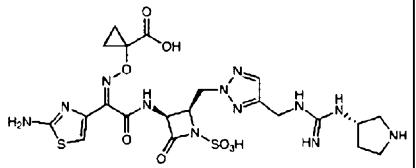
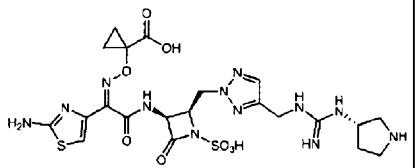
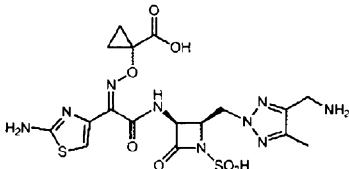
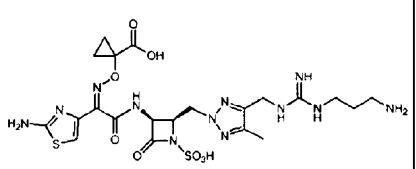
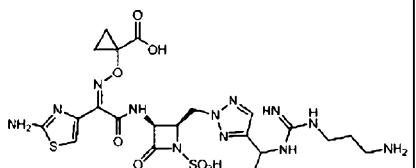
117		het	0,5	1
118		het	0,5	0,25
119		het	0,25	0,25
120		het	0,25	0,5
121		het	0,25	0,25

122		формиат	0,125	0,125
122		формиат	≤0,06	≤0,06
123		НeT	1	0,5
124		НeT	1	1
125		НeT	0,25	0,5

126		нет	0,5	0,5
127		нет	0,25	0,25
128		нет	0,5	1
129		нет	0,5	1
130		нет	1	2

131		нет	1	2
132		нет	1	1
133		нет	1	0,5
134		нет	0,5	0,25
135		нет	0,5	0,5

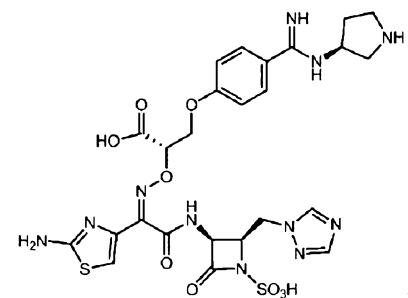
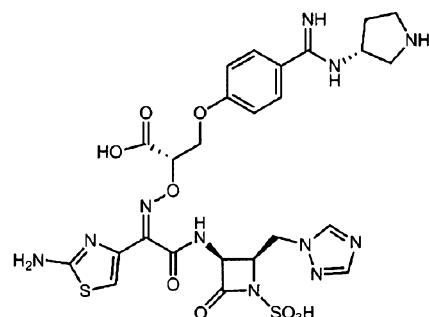
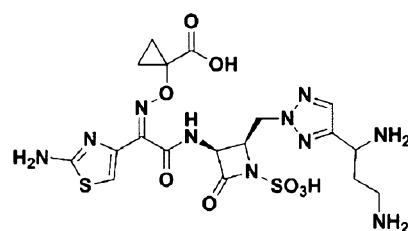
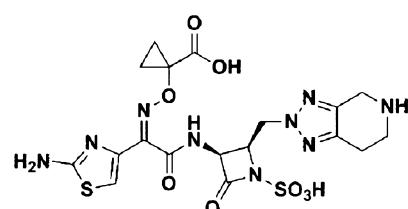
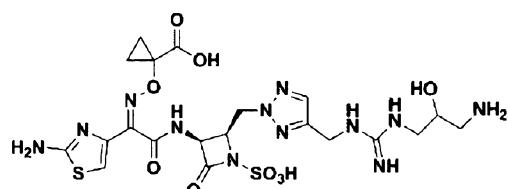
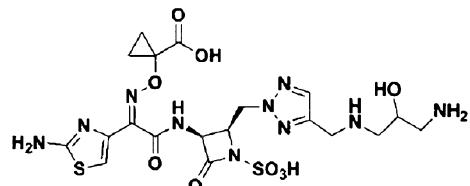
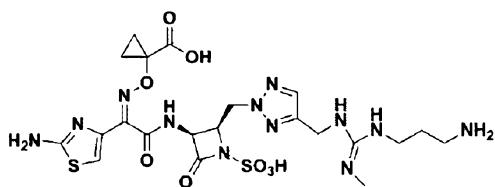
136		нет	0, 5	0, 5
137		нет	1	0, 5
138		нет	0, 5	1
139		нет	1	4
140		нет	0, 25	0, 25

141		нет	0,5	0,5
142		нет	0,5	0,25
143		нет	0,5	0,25
144		нет	1	1
145		нет	0,5	0,5

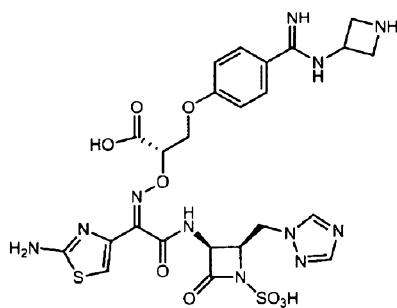
146		HET	0,5	0,5
147		HET	0,5	0,5
148		HET	1	1
149		HET	0,5	0,5
150		HET	1	0,5

151		нет	0, 5	0, 5
152		нет	0, 5	0, 5
153		нет	1	0, 5
154		нет	0, 25	0, 25
155		нет	0, 25	0, 25
156		нет	0, 25	0, 25

С помощью таких же методов, как описанные в изобретении, обычным специалистом в этой области могут быть легко получены дополнительные соединения из известных исходных материалов. Примеры этих соединений, которые, как предполагают, обладают аналогичной биологической активностью, включают:



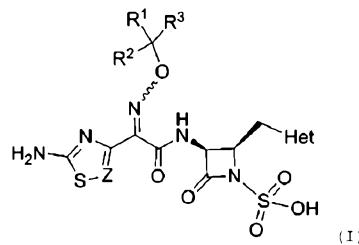
II



Для специалистов в этой области является очевидным, или они способны установить путем проведения обычных экспериментов, наличие многих эквивалентов для описанных в изобретение конкретных вариантов осуществления и способов. Предполагается, что такие эквиваленты входят в объем приведенных далее пунктов формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где Z представляет собой CR^4 или N ;

R^1 представляет собой H или C_1-C_4 -алкил;

R^2 выбирают из группы, состоящей из H , C_1-C_4 -алкила и $-COOH$,

или R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из C_3-C_6 циклоалкильного кольца и 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего до двух гетероатомов, выбранных из N , O и S , в качестве кольцевых атомов;

R^3 выбирают из H , $-COOH$ и $-L^1-W-(CH_2)_{0-2}-X-R^5$;

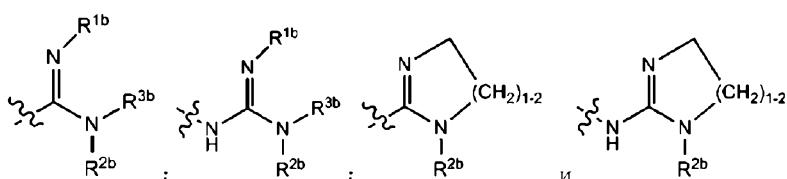
R^4 представляет собой H или галоген;

каждый L^1 представляет собой независимо линейный или разветвленный C_{1-4} -алкилен;

W представляет собой химическую связь, O , NH или S ;

X представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из N , O и S , в качестве кольцевых атомов; где фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены с помощью одной или двух групп, выбранных из C_{1-4} -алкила, гидрокси-, $-CN$, F , C_{1-4} -алкокси-, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ -алкил) и $-N(C_{1-4}$ -алкил) $_2$;

R^5 выбирают из



где R^{1b} , R^{2b} и R^{3b} независимо представляют собой водород, гидрокси-, CN , (C_1-C_4) -алкил, (C_1-C_4) -алкокси, (C_3-C_6) -циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклик, содержащий N , O или S в качестве кольцевого атома, где каждый (C_1-C_4) -алкил, (C_1-C_4) -алкокси, (C_3-C_6) -циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклик, содержащий N , O или S в качестве кольцевого атома, может быть замещен с помощью одного, двух или трех заместителей, независимо выбранных из Y ; и

R^{2b} и R^{3b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут необязательно образовывать 5-7-членный гетероциклик, включающий 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N , O и S , где указанный гетероциклик необязательно замещен с помощью Y ;

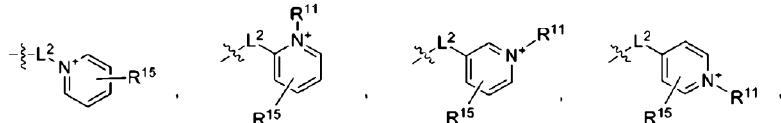
Y выбирают из F , CN , $-NH_2$, Q , $-L^2-C(O)NR^{10}-L^2-Q$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-L^2-Q$, $-L^2-OR^{10}$, $-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-(R^{11})_3$, $-L^2-NR^{10}-C(O)R^{10}$, $-L^2-NR^{10}-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-O-C(O)OR^{10}$, $-L^2-O-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-OR^{11}$, $-L^2-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-CON(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-R^{10}$, $-L^2-C(O)N(R^{10})_2$, $-L^2-O-SO_3R^{10}$;

L^2 независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, химическую связь или линейный или разветвленный C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный с помощью NH_2 , OH или F ;

Нет выбирают из пирролидин-2-она, оксазолидин-2-она и имидазолин-2-она, необязательно замещенного Y;

R¹⁰ и R¹² независимо представляют собой H или C₁₋₄алкил, необязательно замещенный с помощью одной или двух групп, выбранных из OH, NH₂ или Q;

Q выбирают из -L²-N(R¹³)₂, -L²-N⁺(R¹⁴)₃, -L²-NR¹³-C(=NR¹³)-N(R¹³)₂, -L²-NR¹³-CR¹³(=NR¹³), -L²-NR¹³-L²-Cy, -L²-NR¹³-C(=NR¹³)-NR¹³-L²-Cy, -L²-NR¹³-C(=NR¹³)-L²-Cy, -L²-Cy-L²-R¹³, -L²-Cy-L²-N(R¹³)₂, -L²-NR¹³-SO₂-N(R¹³)₂, -L²-SO₂-N(R¹³)₂, -L²-NR¹³-SO₂-R¹³, -L²-NR¹³-L²-Ar, -L²-S-L²-Cy, -L²-NR¹³-(C=O)-O-R¹³,



каждый Cy независимо представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклик, содержащий один или два гетероатома, выбранных из N, O и S в качестве кольцевого атома, и необязательно является конденсированным с 5-6-членным арилом или гетероарильным кольцом, где каждый Cy необязательно замещен с помощью одной или двух групп, выбранных из галогена, C₁₋₃галогеналкила, R¹⁴, гидрокси, C₁₋₄алокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂;

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью одной или двух групп, выбранных из галогена, C₁₋₃галогеналкила, R¹⁴, гидрокси, C₁₋₄алокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂;

R¹¹ независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, C₁₋₄алкил;

и два R¹⁰, или два R¹¹, или два R¹² на одном и том же N могут циклизоваться с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, необязательно замещенного с помощью C₁₋₄алкила, C₁₋₄алокси, гидрокси или оксо;

R¹³ независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, H или C₁₋₄алкил, необязательно замещенный с помощью гидрокси, -OR¹⁴, -NHR¹⁴, C₁₋₄алокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂;

R¹⁴ независимо представляет собой, в случае каждого его присутствия, C₁₋₄алкил, необязательно замещенный с помощью гидрокси, C₁₋₄алокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂;

где два R¹³ или два R¹⁴ на одном и том же N могут циклизоваться с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, необязательно замещенного с помощью C₁₋₄алкила, C₁₋₄алокси, гидрокси, амино или оксо;

R¹⁵ представляет собой H, галоген, C₁₋₄алкил, CN или -O(C₁₋₄алкил);

каждый R¹⁶ независимо представляет собой галоген, C₁₋₄алкил, -NH₂, CN или -O(C₁₋₄алкил);

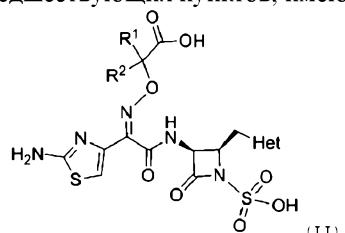
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R¹ и R² вместе с углеродом, к которому они оба присоединены, образуют циклопропановое кольцо и R³ представляет собой -COOH.

3. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где Z представляет собой CH.

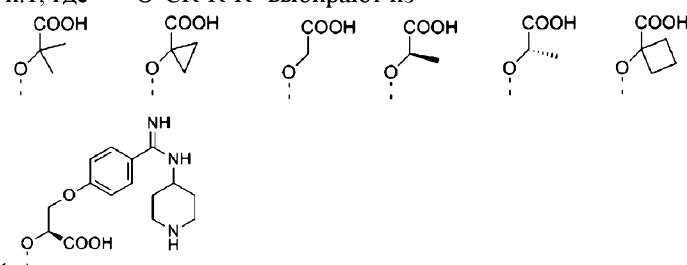
4. Соединение по п.1, где Het представляет собой оксазолидин-2-он и он необязательно замещен с помощью -L²-N(R¹⁰)₂ или L²-NR¹⁰-C(=NR¹⁰)-N(R¹⁰)₂.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, имеющее структуру формулы (II)

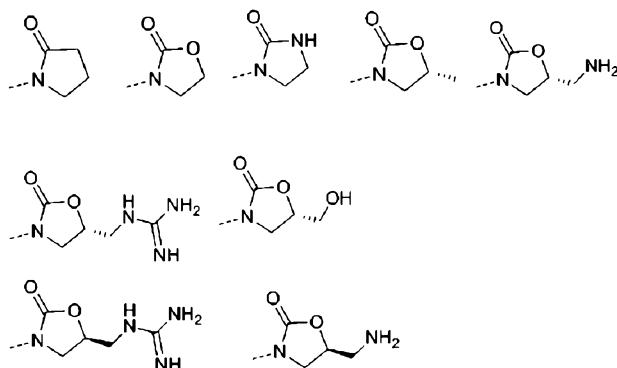


или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, где - -O-CR¹R²R³ выбирают из



7. Соединение по п.1, где Het выбирают из



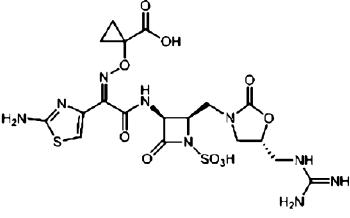
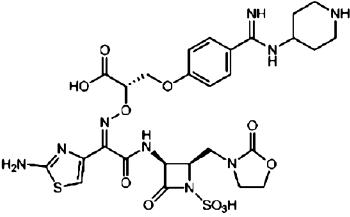
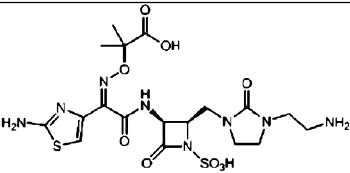
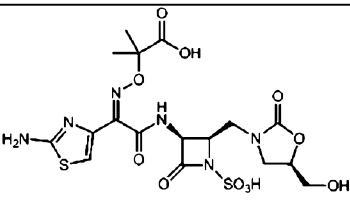
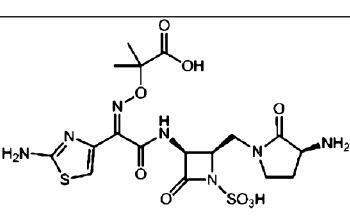
8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

9. Соединение по п.1, которое выбирают из

1	
2	

3	
23	
57	
21	
22	

24	
63	
59	
58	
25	

26	
64	
70	
72	
76	

80	
86	
88	
97	
104	
108	
111	
122	
122	

и их фармацевтически приемлемых солей.

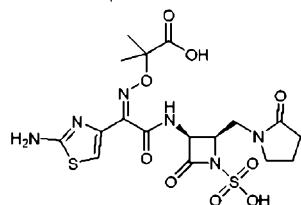
10. Способ лечения инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по любому из пп.1-9, 13, 14.

11. Способ по п.10, где бактериальная инфекция представляет собой нозокомиальную пневмонию, инфекцию брюшной полости или инфекцию мочевыводящих путей, вызванные бактериями вида Enterobacteriaceae.

12. Применение соединения по любому из пп.1-9, или 13, или 14 в качестве лекарственного средст-

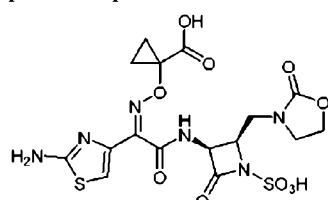
ва для лечения бактериальной инфекции, вызванной бактериями вида Enterobacteriaceae.

13. Соединение по п.1 или 9, представляющее собой



и его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.1 или 9, которое выбирают из



и его фармацевтически приемлемая соль.

15. Применение соединения по п.12, где бактериальная инфекция представляет собой нозокомиальную пневмонию, инфекцию брюшной полости или инфекцию мочевыводящих путей, вызванные бактериями вида Enterobacteriaceae.

