

(19) **KG** (11) **280** (13) **C2**(51)⁶ **C07D 501/48;**
A61K 31/545ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**
к патенту Кыргызской Республики

(21) 940020.1

(22) 15.04.1994

(31) 048688; 213562

(32) 16.04.1993; 21.03.1994

(33) US

(46) 30.06.2000, Бюл. № 2

(71)(73) Ф. Хоффманн-Ля Рош АТ (CH)

(72) Петер Ангерн (CH), Чунг-Чен Вей (US)

(56) SU 1428204 A, 30.09.1988

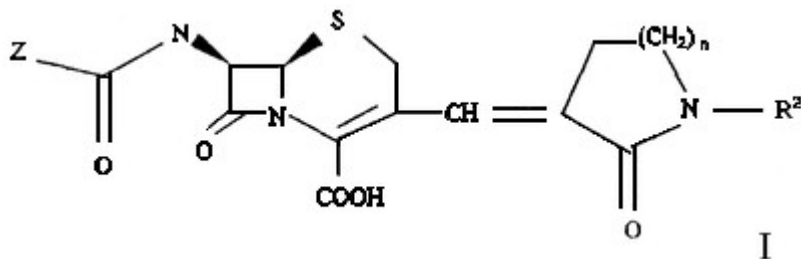
US 4255423 A, 10.03.1981

JP 01102082 A, 19.04.1989

JP 02289584 A, 29.11.1990

(54) Производные цефалоспорины

(57) Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к производным цефалоспорины, обладающим высокой антимикробной активностью, которые могут быть основой для эффективного средства для лечения бактериальных инфекционных заболеваний млекопитающих, общей формулы (I):



19 з.п. ф-лы, 6 табл., 31 пр.

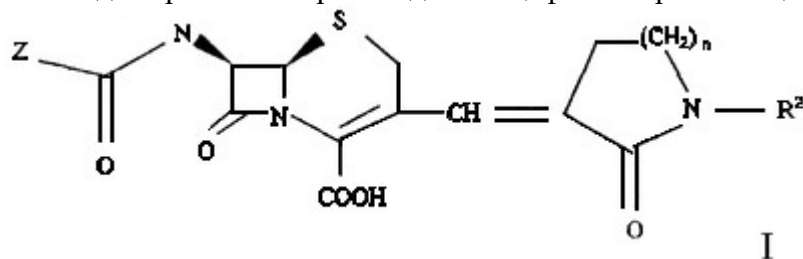
Изобретение относится к производным цефалоспорины, обладающим антимикробной активностью.

Наиболее близким аналогом к изобретению являются производные цефалоспорины,

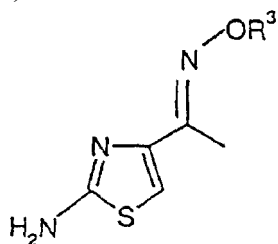
имеющие в положении 3 замещенную виниловую группу (US 4255423).

Задачей изобретения является создание производных цефалоспорины, обладающих высокой антимикробной активностью, которые могут быть основой для эффективного фармацевтического препарата.

Поставленная задача решается производными цефалоспорины общей формулы



в которой Z означает группу $-\text{CH}(\text{X})\text{NH}_2$, где X означает фенил или группу



R_2 означает водород, окси, низший алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, предпочтительно циклопропилметил, низший алкокси, низший алкенил, низший алкинил, арил- Q_m , аралкокси или гетероцикл, выбранный из группы, включающей пиридил, пирозинил, изоксазол, необязательно замещенный низшим алкилом пиримидинил или 1,1-диоксотетрагидротииенил; причем низший алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, низший алкокси, низший алкенил, низший алкинил, арил, аралкокси и гетероцикл могут быть замещены, по меньшей мере, одной группой, выбранной из ряда, содержащего карбокси, амино, нитро, циано, низший алкил, низший алкокси, окси и галоген;

R^3 представляет собой водород, низший алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, R^5CO -или $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)\text{CO}_2\text{R}^9$, где R^5 является низшим алкилом, R^7 и R^8 каждый независимо друг от друга представляют собой водород или низший алкил, и R^9 , представляет собой водород или низший алкил;

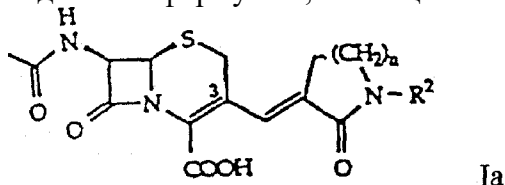
Q представляет собой $-\text{CO}-$ или $-\text{SO}_2-$;

m - 0 или 1;

n - 0, 1 или 2;

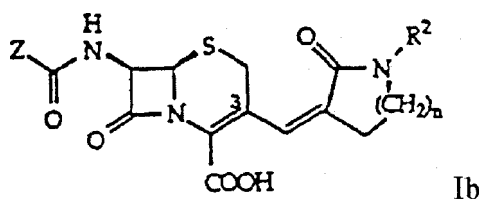
а также их дегидролизуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли указанных соединений и гидраты соединений формулы I, их сложных эфиров и солей.

Предпочтительны соединения формулы I, имеющие заместитель C_3 в E-форме



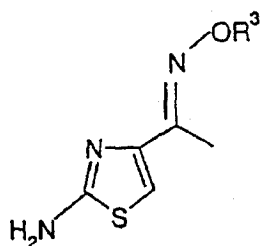
где R^2 не является арилом-Q, где Q представляет собой группы $\text{CO}-$ или $-\text{SO}_2-$, а также их легкогидролизуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли упомянутых соединений и гидраты соединений формулы I, их сложных эфиров и солей.

Предпочтительны также вышеуказанные соединения, имеющие заместитель C_3 в Z-форме,



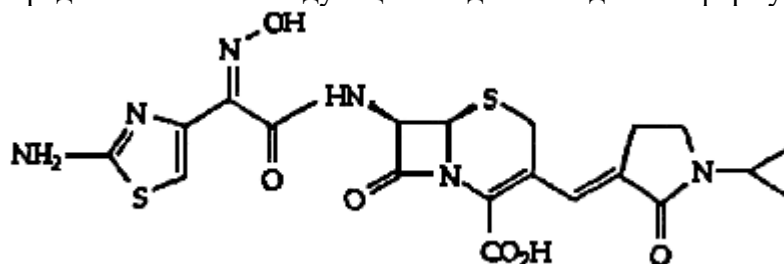
где R^2 и n имеют значения, определенные для формулы I, а также их легко гидролизуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли указанных соединений и гидраты соединений формулы I, их сложных эфиров и солей.

Далее, предпочтительны вышеуказанные соединения, в которых Z представляет собой группу

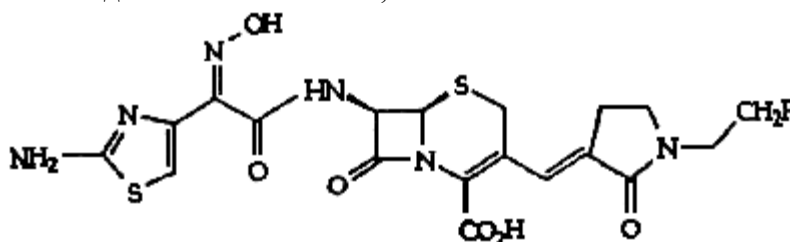


где R^3 имеет значения, определенные выше, а R^2 является фенилом, 4-метоксифенилом, 2,2,2-трифторэтилом, 2-фторэтилом, циклопропиллом, 3-пиридином, аллилом, цианометиллом, циклопропилметиллом, 2-пропилином и 2-пирозинилом.

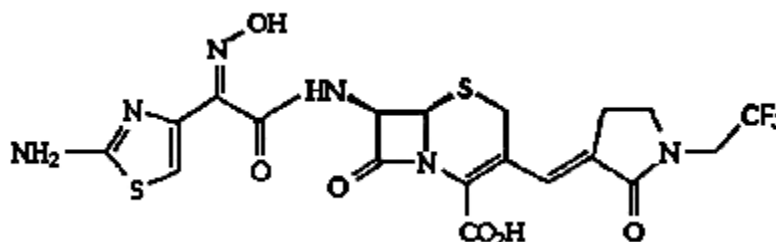
При этом предпочтительны следующие соединения данной формулы:



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино) ацетил]-амино-3-[[1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоиновая кислота, а также фармацевтически приемлемые соли этого соединения и гидраты указанного соединения и его солей;

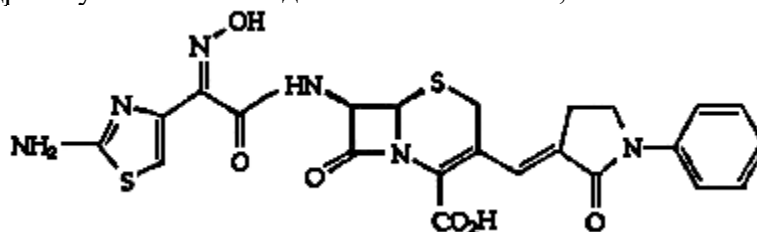


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино-3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоиновая кислота, а также фармацевтически приемлемые соли этого соединения и гидраты указанного соединения и его солей;

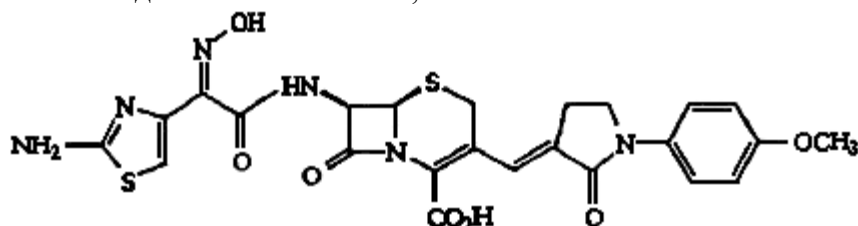


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино)ацетил]-амино-3-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]

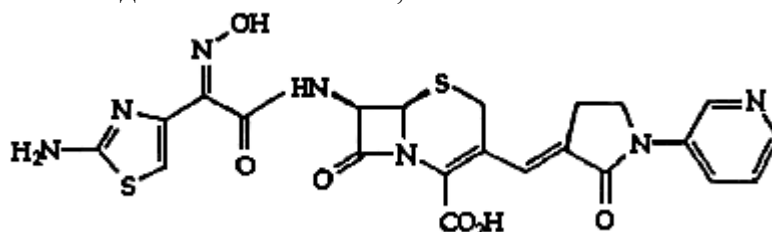
окт-2-ен-2-карбоновая кислота, а также фармацевтически приемлемые соли этого соединения и гидраты указанного соединения и его солей;



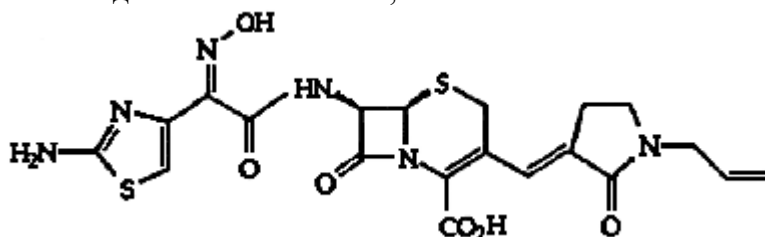
[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино-3-[[2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота, а также фармацевтически приемлемые соли этого соединения и гидраты указанного соединения и его солей;



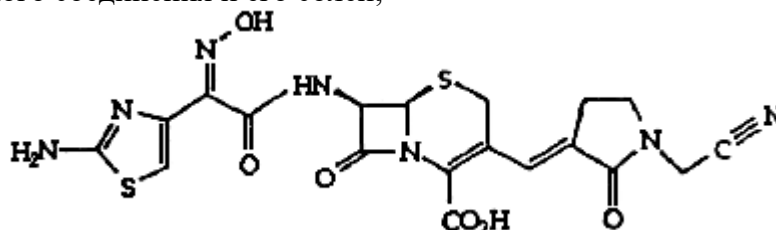
[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота, а также фармацевтически приемлемые соли этого соединения и гидраты указанного соединения и его солей;



[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота, а также фармацевтически приемлемые соли этого соединения и гидраты указанного соединения и его солей;

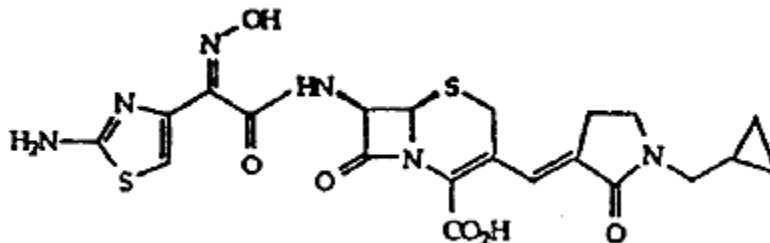


[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-3-[[1-аллил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]амино-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота, а также фармацевтически приемлемые соли этого соединения и гидраты указанного соединения и его солей;

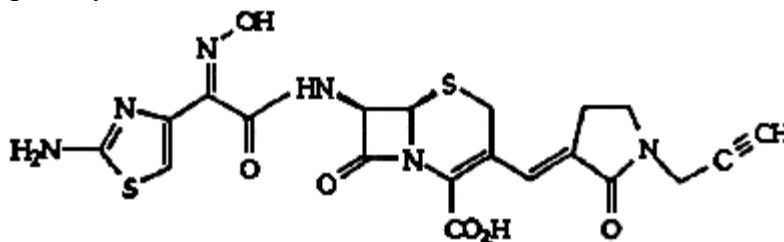


[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино-3-[[1-аллил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-

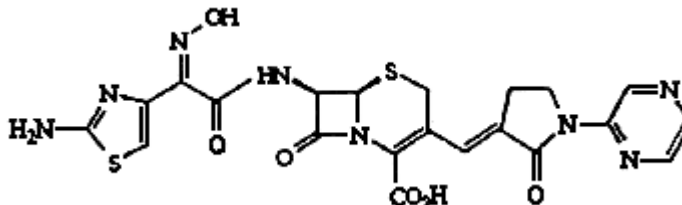
ен-2-карбоновая кислота, а также фармацевтически приемлемые соли этого соединения и гидраты указанного соединения и его солей;



[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетал]-амино]-3-[[1-циклопропилметил-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота, а также фармацевтически приемлемые соли этого соединения и гидраты указанного соединения и его солей;



[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(2-пропинил)-3-пирролидинилиден] метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота, а также фармацевтически приемлемые соли этого соединения и гидраты указанного соединения и его солей;



[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(2-пиразинил)-3-пирролидинилиден] метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота, а также фармацевтически приемлемые соли этого соединения и гидраты указанного соединения и его солей.

Предпочтительны соединения формулы I, в которых n равно 0.

Предпочтительны соединения формулы I, в которых R² представляет собой арил-Q, где Q является -CO- или -SO₂-.

Предпочтительны также соединения формулы I, в которых R² представляет собой 2-пропинил, цианометил, цианоэтил или циклопропилметил и соединения формулы I, в которых R² представляет собой 6-метоксипиридин-3-ил, 5-метилизоксазол-3-ил или 1,1-диоксотетрагидротиен-3-ил.

Все вышеуказанные соединения обладают противомикробной активностью и предназначены для лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

Использованные в описании термины "алкил" и "низший алкил" относятся к насыщенным углеводородным группам как с прямой, так и с разветвленной цепью, имеющей 1-8, предпочтительно 1-4, углеродных атомов, таких как метил, этил, п-пропил, изопропил, трет.-бутил и тому подобные.

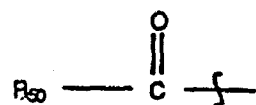
Использованный в описании термин "низший алкокси" относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, в которой "алкильная" часть является низшей алкильной группой, определенной выше. Примеры включают метокси, этокси, п-пропокси и тому подобные.

Термин "галоген" или "гало", использованный в описании, относится ко всем четырем формам, то есть хлору, фтору, йоду и бром, если не определено иначе.

Термин "ацильная группа, производная карбоновой кислоты", использованная в сочетании с R^1 , относится ко всем органическим радикалам, полученным удалением оксигруппы от органической карбоновой кислоты. Хотя группа R^1 может быть одним из многих ацильных радикалов, некоторые ацильные группы являются предпочтительными, как описано ниже.

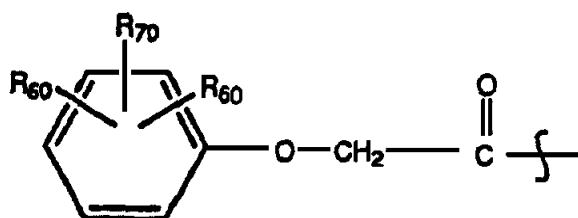
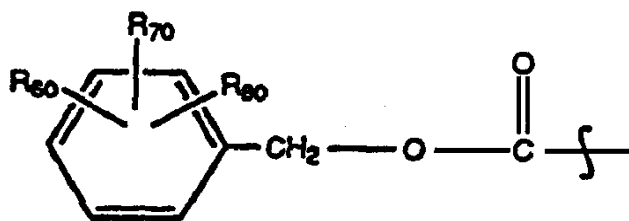
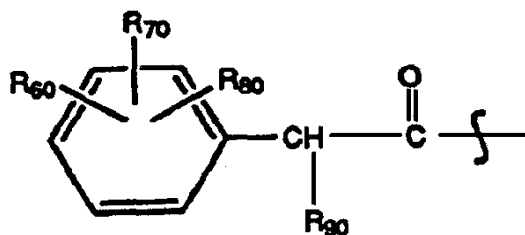
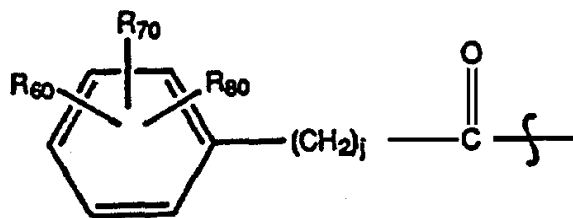
Примерами ацильных групп являются группы, которые могут быть использованы для ацилирования β -лактамовых антибиотиков, включая 6-аминопенициллановую кислоту и ее производные и 7-аминоцефалоспоровановую кислоту и производные (см., например, Cephalosporins and Penicillins, изд. Flynn, Academic Press (1972), патент Бельгии № 866038, опубл. 17 октября 1978 г.; патент Бельгии №867994, опубл. 11 декабря 1978 г. и патент США №3971778, зарегистрированный 27 июля 1976 г.). Части этих ссылок, описывающие различные ацильные группы, включены в библиографическую справку. Следующий перечень ацильных групп представлен для дальнейшей характеристики термина "ацил", не ограничивая понятия этого термина только приведенными ниже группами:

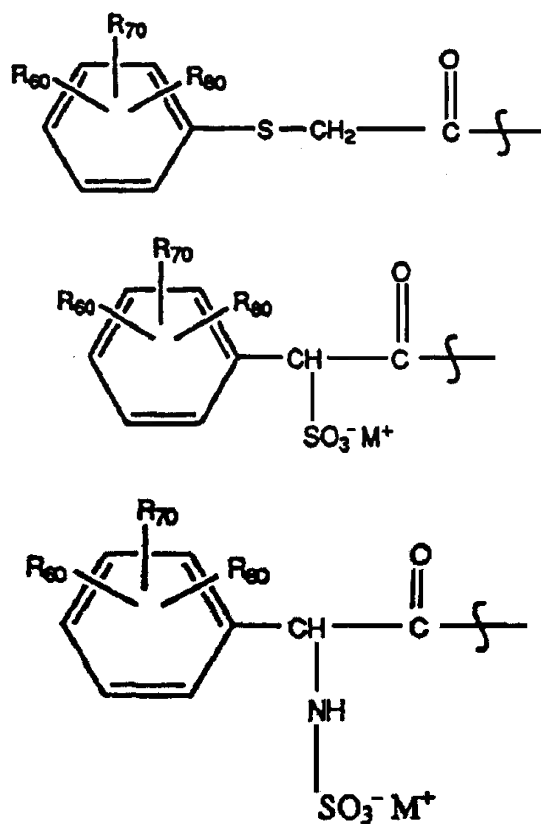
(a) алифатические ацильные группы, имеющие формулу:



в которых R_{50} является водородом, алкилом, циклоалкилом, алкокси, алкенилом, циклоалкенилом, циклогексадиенилом или алкилом, или алкенилом, замещенным одной или более галоген, циано, нитро, амино, меркапто, алкилтио, или цианометилтио группами.

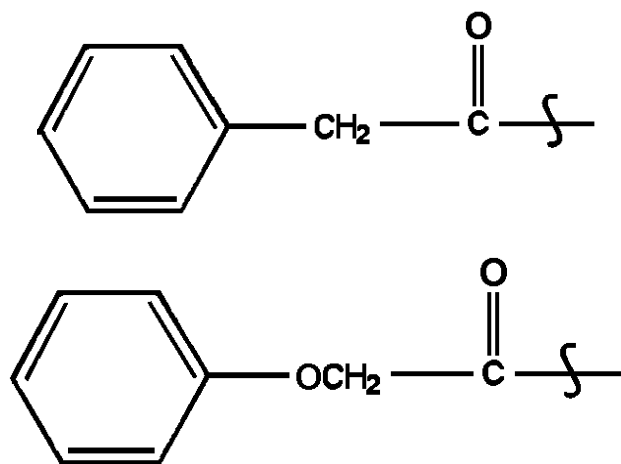
(b) ароматические ацильные группы, имеющие формулу:

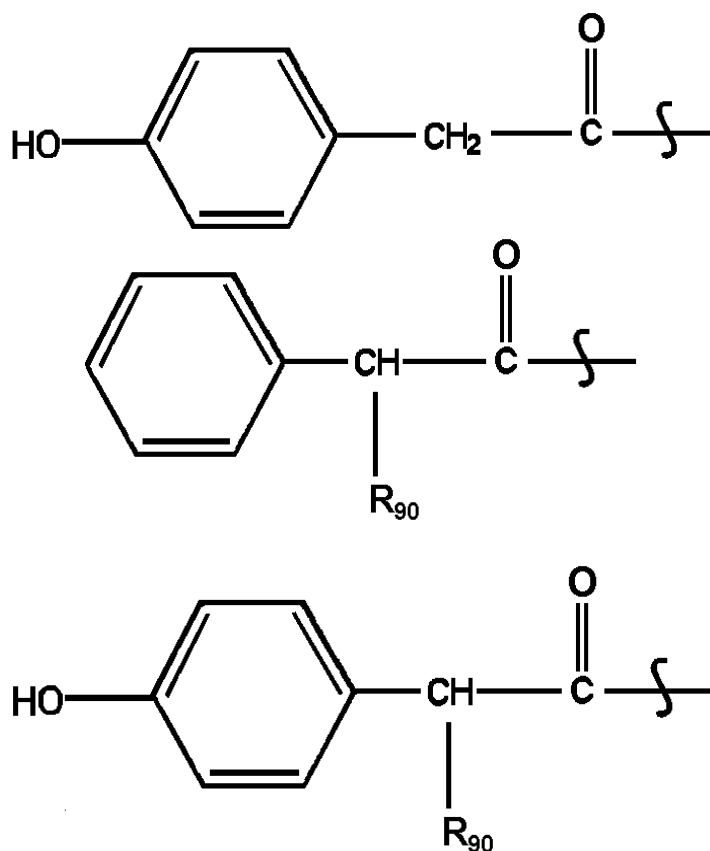




где j равно 0, 1, 2 или 3; R_{60} , R_{70} и R_{80} каждый независимо друг от друга представляет собой водород, галоген, гидроксил, нитро, амино, пиано, карбокси, карбамоил, трифторметил, алкил с 1-4 углеродными атомами, алкокси с 1-4 углеродными атомами или аминометил и R_{90} представляет собой amino, ациламино, гидроксил, карбоксильную соль, защищенную карбоксигруппу, такую как бензилоксикарбонил, формилокси или азидо.

Предпочтительные ароматические ацильные группы включают группы, имеющие следующие формулы:

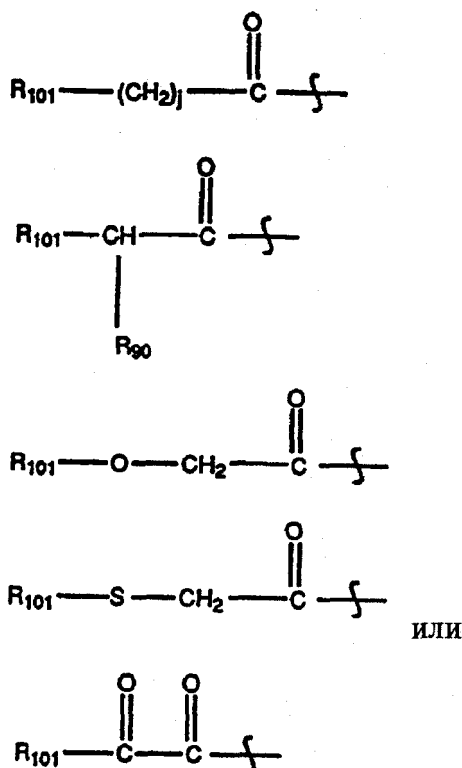




R_{90} предпочтительно является аминогруппой, оксигруппой или карбоксильной солью, или солью сульфокислоты.

Примерами других ацильных групп, пригодных для целей настоящего изобретения, являются гидроксисульфонилфенилацетил, сульфоамилфенилацетил, (феноксикарбонил) фенилацетил, (п-толилоксикарбонил)-фенилацетил, формилоксифенилацетил, карбоксифенилацетил, формиламинофенилацетил, бензилоксикарбонилфенилацетил, 2-(N,N-диметилсульфоамил)-2-фенилацетил, 2-амино-2-фенилацетил и так далее.

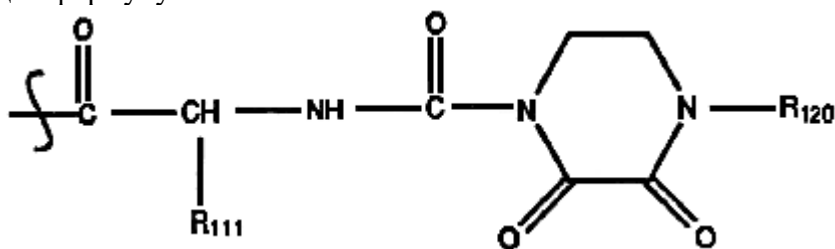
с) Гетероароматические ацильные группы, имеющие формулу:



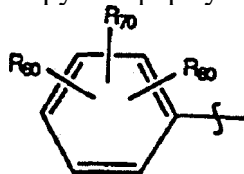
где j равно 0, 1, 2 или 3; R_{90} имеет определенные выше значения и R_{101} представляет собой гетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, конденсированное с бензольным кольцом.

Предпочтительные гетероароматические группы включают те группы указанных выше формул, в которых R_{101} представляет собой 2-амино-4-тиазолил, 2-амино-5-гало-4-тиазолил, 4-амино-пиридин-2-ил, 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-ил, 5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил, 2-тиенил, 2-фуриил, 4-пиридирил, 2,6-дихлоро-4-пиридирил или 2-амино-4-бензотиазодил.

d) [[(4-замещенные-2, 3-диоксо-1-пиперазинил)-карбонил]-амино]-ацетильные группы, имеющие формулу:

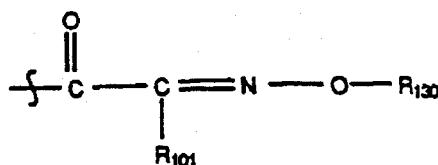


в которой R_{111} представляет собой алкил, оксиалкил или ароматический гетероцикл, или карбоциклическую группу, такую как группа формулы:



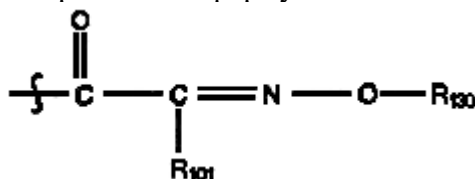
где R_{60} , R_{70} и R_{80} имеют ранее определенные значения, и гетероароматические группы, как включено в определение R_{101} ; R_{120} представляет собой алкил, замещенный алкил (в котором алкильная группа замещена одной или более галоген, циано, нитро, amino или меркапто группами), например, 4-низший алкил (предпочтительно этил или метил)-2,3-диоксо-1-пиперазинкарбонил-D-фенилглицил.

e) Оксимино-арилацетильные группы, имеющие формулу:



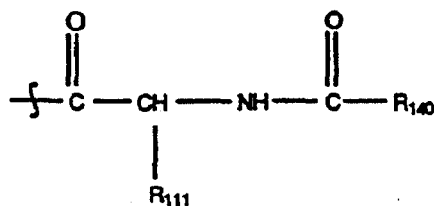
в которой R_{101} имеет определенные ранее значения и R_{130} представляет собой водород, низший алкил, низший алканойл или C_3 - C_7 -циклоалкил, или замещенный низший алкил, в котором алкильная группа замещена одним или более заместителями, выбранными из: галогена, циано, нитро, amino, меркапто, низшего алкилтио, ароматической группы (как определено для R_{111}), карбоксила (включая его соли), карбамоила, низшего алкокси-карбонила, фенилметоксикарбонила, дифенилметоксикарбонила, гидроксиалкокси-фосфинила, дигидроксифосфинила, гидрокси(фенилметокси)фосфинила, ди-низшего алкокси-фосфинила; карбокси-низший алкил или C_3 - C_7 -карбоксициклоалкил.

Примерами этой группы радикалов формулы:

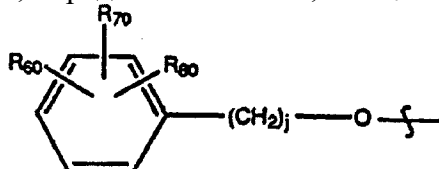


являются [2-[(хлорацетил)амино]-4-тиазолил](метоксиимино)-ацетил, (2-амино-4-тиазолил) (1-метилэтоксиимино)ацетил, (2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил, (2-фурил)(метоксиимино)-ацетил, (4-оксифенил) (метоксиимино) ацетил, (метоксиимино)-(фенил) ацетил, (оксиимино)-(фенил)ацетил, (оксиимино) (2-тиенил)ацетил, [[(дихлороацетил) окси] имино]-(2-тиенил)ацетил, [5-хлоро-2-[(хлоро-ацетил)амино]-4-тиазолил] (метоксиимино)ацетил, (2-амино-5-хлоро-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил, [[[1-(1,1-диметилэтокси)карбонил]-1-метил]этокси]имино]-(2-амино-4-тиазолил)ацетил, [[[1-(1,1-диметилэтокси)карбонил]-1-метил]этокси]имино] [[2-(трифенилметил)-амино]-4-тиазолил] ацетил, [[2-(хлорацетил)амино]-4-тиазолил] [[[(4-нитрофенил)метокси] карбонил]метокси]имино] ацетил, (2-амино-4-тиазолил) [(карбоксиметокси)имино] ацетил, (2-амино-4-тиазолил) [1-карбокси-(1-метилэтокси)имино]ацетил и (2-амино-4-тиазолил) [[(амино-карбонил)метокси] имино] ацетил. Особенно предпочтительными группами являются (2-амино-4-тиазолил) (оксиимино) ацетил, (2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-ил) (оксиимино)ацетил и (5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил) (оксиимино)ацетил.

f) (Ациламино) ацетильные группы, имеющие формулу:



в которой R_{111} имеет значения, определенные выше, и R_{140} является группой формулы:

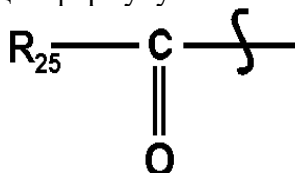


в которой R_{60} , R_{70} , R_{80} и j имеют определенные ранее значения, водородом, низшим алкилом, замещенным низшим алкилом, amino, алкиламино, диалкиламино, (цианоалкил)амино, гидразино, алкилгидразино, арилгидразино и ацилгидразино.

Предпочтительные (ациламино) ацетильные группы приведенной выше формулы включают те группы, в которых R_{140} является amino или ациламино. Предпочтительны также группы, в которых R_{111} является фенилом или 2-тиенилом.

г) Замещенные оксииминоацетильные группы формулы: включают фенил, толил, ксиллил, мезитил, куменил и тому подобные. Примеры арилов полиядерного типа включают нафгил, антрил, фенантрил и тому подобные. Арильная группа может иметь, по меньшей мере, один заместитель, выбранный, например, из галогена, окси, пиано, карбокси, нитро, amino, низшего алкила, низшего алкокси, как в 2,4-дихлорфениле, 4-карбоксифениле, 4-нитрофениле, 4-аминофениле, 4-метоксифениле.

Под термином "низший алканоил" или "алканоил", используемым в описании, понимают часть молекулы, имеющей формулу:



где R₂₅ является водородом или остатком низшей алкановой кислоты с 1-6 углеродными атомами, как, например, ацетил, формил, пропионил, бутирил и тому подобные.

Под термином "замещенный фенил" понимают фенил, моно- или двузамещенный галогеном, низшим алкилом, amino, нитро или трифторметилом.

Под термином "замещенный алкил" понимают "низшую алкильную" или "алкильную" часть молекулы, замещенную, например, галогеном, амино, циано, карбокси и так далее, как карбоксиметил, 2-фторацетил, 2,2,2-трифторэтил.

Под термином "аралкил" следует понимать алкильную группу, содержащую арильную группу. Это углеводородная группа, имеющая как ароматическую, так и алифатическую структуры, то есть углеводородная группа, в которой атом водорода низшего алкила замещен моноядерной арильной группой, например, фенилом, толилом и так далее.

Фармацевтически приемлемые соли по изобретению включают соли, производные металлов, соль аммония, соли четвертичного аммония, производные органических оснований и соли аминокислот. Примерами предпочтительных металлических солей являются соли, производные щелочных металлов, например, лития (Li^+), натрия (Na^+) и калия (K^+) и щелочно-земельных металлов, например, кальция (Ca^{++}) и магния (M^{++}), хотя катионные формы других металлов, таких как железо (Fe^{++} или Fe^{+++}), алюминий (Al^{+++}) и цинк (Zn^{++}) также включены в объем изобретения. Примеры солей четвертичного аммония, производных органических оснований, включают тетраметиламмоний ($\text{N}^+(\text{CH}_3)_4$), тетраэтиламмоний ($\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_3)_4$), бензилтриметиламмоний ($\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)(\text{CH}_3)_3$), фенилтриэтиламмоний ($\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$) и тому подобные. Соли, производные аминов, включают соли N-этилпиперидина, прокаина, дибензиламина, N,N'-дибензилэтилендиамин, алкиламинов или диалкиламинов, а также соли аминокислот, как, например, соли аргинина или лизина.

Используемый в описании термин "гетероциклическое кольцо" относится к ненасыщенному или насыщенному, незамещенному или замещенному 5-, 6- или 7-звенному гетероциклическому кольцу, содержащему, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород, азот или серу. Примеры гетероциклических колец включают, не ограничиваясь этим, следующие группы: пиридил, пиразинил, пиперидил, пиперидино, N-оксидо-пиридил, пиримидил, пиперазинил, пирролидинил, пиридазинил, N-оксид-пиридазинил, пиразолил, триазинил, имидазолил, тиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1H-тетразолил, 2H-тетразолил, тиенил, фурил, гексаметилениминил, оксепанил, 1H-азепинил, тиофенил, тетрагидротиофенил, 3H-1,2,3-оксатиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксатитиолил, изоксазолил, изотиазолил, 4H-1,2,4-оксадиазинил, 1,2,5-оксатиазинил, 1,2,3,5-оксатиадиазинил, 1,3,4-тиадиазепинил, 1,2,5,6-оксатриазепинил, 1,6,3,4-диоксатитиопанил, оксазолидинил, тетрагидротиенил и так далее, и другие. Заместители для гетероциклического кольца включают, например,

низшие алкилы, такие как метил, этил, пропил и так далее; низшие алкокси, такие как метокси, этокси и так далее; галогены, такие как фтор, хлор, бром и так далее; алкилы, замещенные галогеном, такие как трифторметил, трихлорэтил и так далее; amino-, меркапто-, окси-, карбамоил- или карбоксильную группу. Далее, заместителем является оксо-, такой как 2-оксо-оксазолидин-3-ил, 1,1-диоксо-тетрагидротиаин-3-ил. Другими примерами замещенных гетероциклов являются 6-метоксипиридин-3-ил, 5-метилизоксазол-3-ил, 1-метил-4-пиридино.

Под термином "циклоалкил" следует понимать 3-7-звенную насыщенную карбоциклическую часть молекулы, например, циклопропил, циклобутил, циклогексил и так далее.

Используемый в описании термин "алкенил" и "низший алкенил" относится к незамещенному или замещенному углеводородному цепному радикалу, имеющему от 2 до 8 углеродных атомов, предпочтительно от 2 до 4 углеродных атомов, и имеющему, по меньшей мере, одну олефиновую двойную связь, например, аллил, винил и так далее.

Под термином "карбоциклическое кольцо (или часть молекулы)" следует понимать незамещенный или замещенный, насыщенный или ненасыщенный или ароматический углеводородный кольцевой радикал. Карбоциклические кольца являются моноциклическими или конденсированными, связанными мостиковой связью, или спирополициклическими кольцевыми системами. Моноциклические кольца содержат от 3 до 9 атомов, предпочтительно 3-6 атомов. Полициклические кольца содержат от 7 до 17 атомов, предпочтительно от 7 до 13 атомов.

Используемый в описании термин "циклоалкенил" относится к карбоциклическому кольцевому радикалу, имеющему, по меньшей мере, одну олефиновую двойную связь.

Используемый в описании термин "аралкилокси" является кислородным радикалом, имеющим аралкильный заместитель.

Используемый в описании термин "низший алкинил" относится к незамещенному или замещенному углеводородному цепному радикалу, имеющему, по меньшей мере, одну олефиновую тройную связь.

Используемый в описании термин "арилокси" является кислородным радикалом, имеющим арильный заместитель (то есть -О-арил).

Используемый в описании термин "ацилокси" является кислородным радикалом, имеющим ацильный заместитель (то есть -О-ацил), например, -О-C(=O)-алкил.

Термин "аминозащитные группы" касается защитных групп, традиционно используемых для замещения кислотной части аминогруппы. Примеры таких групп описаны в Green, T., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Chapter 7, John Wiley and Sons, Inc. (1981), стр. 218-287 и включены здесь в качестве ссылки. Эти примеры включают (отсылка к указателю этого литературного источника) карбаматы метила, циклопропилметила, 1-метил-1-циклопропилметила, диизопропилметила, 9-флуоренилметила, 9-(2-сульфо)-флуоренилметила, 2-фуранилметила, 2,2,2-трихлорэтила, 2-галозтила, 2-йодозтила, 2-триметилсилилэтила, 2-метилтиозтила, 2-метилсульфонилэтила, 2-(п-толуолсульфонил)-этила, 2-фосфониозтила, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамидо)-пропила, 1,1-дифенил-3-(N,N-диэтиламино)-пропила, 1-метил-1-(1-адамантил)-этила, 1-метил-1-фенилэтила, 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)-этила, 1-метил-1-(4-дифенилил)-этила, 1-метил-1-(п-фенилазофенил)-этила, 1,1-диметил-2-галозтила, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтила, 1,1-диметил-2-цианозтила, изобутила, трет.-бутила, трет.-амила, циклобутила, 1-метилциклобутила, цикlopентила, циклогексила, 1-метилциклогексила, 1-адамантила, изоборнила, винила, аллила, циннамила, фенила, 2,4,6-три-трет.-бутилфенила, м-нитрофенила, S-фенила, 8-хинолила, N-оксипиперидинила, 4-(1,4-диметилпиперидинила), 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, бензила, 2,4,6-триметилбензила, п-метоксибензила, 3,5-диметоксибензила, п-децилоксибензила, п-нитробензила, о-нитробензила, 3,4-диметокси-6-нитробензила, п-бромбензила, хлорбензила, 2,4-дихлорбензила, п-цианобензила, о-(N,N-диметилкарбоксамид)-бензила,

м-хлор-п-ацилоксибензила, п-(диоксиборил)-бензила, п-(фенилазо)-бензила, п-(п'-метоксифенилазо)-бензила, 5-бензизоксазолилметила, 9-антриметила, дифенилметила, фенил-(о-нитрофенил) метила, ди-(2-пиридил)-метила, 1-метил-1-(4-пиридил)-этила, изоникотинила, S-бензила, N'-пиперидинилкарбонила, N'-толуолсульфониламинокарбонила, N'-фениламинотиокарбонила; амиды N-формила, N-ацетила, N-хлорацетила, N-дихлорацетила, N-трихлорацетила, N-трифторацетила, N-о-нитрофенилацетила, N-о-нитрофеноксиацетила, N-ацетиацетила, N-ацетилпиридиния, N-(N'-дитиобензилоксикарбониламино)-ацетила, N-3-фенилпропионила, N-3-(п-оксибензил)-пропионила, N-3-(о-нитрофенил)-пропионила, N-2-метил-2-(о-нитрофенокси)-пропионила, N-2-метил-2-(о-фенилазофенокси)-пропионила, N-4-хлоробутирила, N-изобутирила, N-о-нитроциннамоила, N-пиколиноила, N-(N'-ацетилметионила), N-(N'-бензоилфенилал-каноила), N-бензоила, N-п-фенилбензоила, N-п-метоксибензоила, N-о-нитробензоила, N-о-(бензоилоксиметил)-бензоила, N-п-Р-бензоила; циклические имиды N-фгалоила, N-2,3-дифенилмалеоила, N-дитиосукциноила; N-аллил, N-аллилоксикарбонил, N-фенацил, N-3-ацетоксипропил, N-(4-нитро-1-циклогексил-2-оксо-3-пирролин-3-ил), соли четвертичного аммония, N-метоксиметил, N-2-хлорэтоксиметил, N-бензилоксиметил, N-пивалоилоксиметил, N-[1-(алокси-карбониламино)-2,2,2-трифтор]-этил, N-[1-трифторметил-1-(п-хлорфенокси-метокси)-2,2,2-трифтор]-этил, N-2-тетрагидропиранил, N-2,4-динитрофенил, N-бензил, N-3,4-диметоксибензил, N-о-нитробензил, N-ди-(п-метоксифенил)-метил, N-трифенилметил, N-(п-метоксифенил)-дифенилметил, N-дифенил-4-пиридилметил, N-2-пиколил-N'-оксид, N-5-бензосуберил, N-(N',N'-диметиламинометилден), N,N'-изопропилиден, N-бензилиден, N-п-метоксибензилиден, N-п-нитробензилиден, N-салицилиден, N-5-хлоросалицилиден, N-дифенилметилден, N-(5-хлоро-2-оксифенил)-фенилметилден, N-(ацилвинил), N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексил), N-боран, N-[фенил-(пентакарбонил-хром либо - вольфрам)] карбонил, хелат N-меди или N-цинка, N-нитро, N-нитрозо, N-оксид, N-дифенилфосфинил, N-диметилтиофосфинил, N-дифенилтиофосфинил, N-диэтилфосфорил, N-дифенилфосфорил, N-диметилфосфорил, N-триметилсилил, N-бензолсульфенил, N-о-нитробензол-сульфенил, N-2,4-динитробензолсульфенил, N-2-нитро-4-метоксибензолсульфенил, N-трифенилметилсульфенил, N-бензолсульфонил, N-п-метоксибензолсульфонил, N-2,4,6-триметилбензолсульфонил, N-толуолсульфонил, N-бензолсульфонил, N-п-метилбензилсульфонил, N-трифторметилсульфонил, N-фенацилсульфонил. Предпочтительным является ВОС [трет.-бутоксикарбонил: другое название (1,1-диметилэтокси)карбонил], бензилоксикарбонил и аллилоксикарбонил.

Термин "защитная группа карбоновой кислоты" относится к защитным группам, обычно используемым для замещения кислотной части карбоновой кислоты. Примеры таких групп описаны у T. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, гл. 5, с. 152-192 (John Wiley and Sons, Inc. 1981), включенные в библиографическую справку. Эти примеры включают (руководствуясь указателем к этой литературной ссылке) метоксиметил, метилтиометил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, метоксиэтоксиметил, бензилоксиметил, фенацил, п-бромфенацил, α-метилфенацил, п-метоксифенацил, диацетилметил, N-фталимидометил, этил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-галозтил, ω-хлоралкил, 2-(триметилсилил)-этил, 2-метилтиозтил, 2-(п-нитрофенилсульфенил)-этил, 2-(п-толуолсульфонил)-этил, 1-метил-1-фенилэтил, трет.-бутил, циклопентил, циклогексил, аллил, циннамил, фенил, п-метилтиофенил, бензил, трифенилметил, дифенилметил, бис-(о-нитрофенил)-метил, 9-антриметил, 2-(9,10-диоксо)-антриметил, 5-дифензосуберил, 2,4,6-триметилбензил, п-бромбензил, о-нитробензил, п-нитробензил, п-метоксибензил, пиперонил, 4-пиколил, триметилсилил, триэтилсилил, трет.-бутилдиметилсилил, изопропилдиметилсилил, фенилдиметилсилил, S-трет.-бутил, S-фенил, S-2-пиридил, N-оксипиперидинил, N-оксисукцинимидоил, N-оксифталимидоил, N-оксибензотиазолил, 0-ацилоксимы, 2,4-динитрофенилсульфенил, 2-алкил-1,3-оксазолины, 4-алкил-5-оксо-1,3-оксазолидины, 5-алкил-4-оксо-1,3-диоксоланы, триэтилстаннил, три-н-бутилстаннил;

амиды или гидразиды N,N-диметиламино, пирролидинила, пиперидинила, о-нитрофенила, 7-нитроиндолила, 8-нитротетрагидрохинолила, п-бензолсульфонамида, гидразиды, N-фенилгидразид, N,N'-диизопропилгидразид.

Предпочтительными являются бензилгидрил, трет.-бутил, п-нитробензил, п-метоксибензил и аллил.

Под легкогидролизующимися сложными эфирами соединений формулы I следует понимать соединения формулы I, карбоксигруппа(ы) которых (например, 2-карбоксигруппа) присутствует(ют) в форме легкогидролизуемых эфирных групп. Примерами таких сложных эфиров, которые могут быть традиционного типа, являются сложные низший алканойл-оксиалкильные эфиры (например, ацетоксиметиловый, пивалоилоксиметиловый, 1-ацетоксиметиловый и 1-пивалоилоксиэтиловый эфиры), сложные низший алкоксикарбонил-оксиалкильные эфиры (например, метоксикарбонил-оксиэтиловый, 1-этоксикарбонил-оксиэтиловый и 1-изопропоксикарбонил-оксиэтиловый эфиры), сложные лактоновые эфиры (например, фталидиловый и тифталидиловый эфиры), низший алкоксиметиловый эфиры (например, метоксиметиловый эфир) и низший алканойл-аминометиловый эфиры (например, ацетамидометиловый эфир). Также могут быть использованы другие сложные эфиры (например, бензиловый и цианометиловый эфиры). Другими примерами таких сложных эфиров являются следующие: (2,2-диметил-1-оксопропокси)-метиловый эфир; 2-[(2-метилпропокси)-карбонил]-2-пентениловый эфир; 1-[(1-метилэтокси)-карбонил]-окси-этиловый эфир; 1-(ацетилокси)-этиловый эфир; (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метиловый эфир; 1-[(циклогексилокси)-карбонил]-окси-этиловый эфир и 3,3-диметил-2-оксобутиловый эфир. Специалистам в данной области следует иметь в виду, что легкогидролизуемые сложные эфиры соединений, согласно настоящему изобретению, могут быть образованы при наличии свободной карбоксигруппы соединения, например, карбоксигруппы в 1 положении и карбоксигруппы – COOR⁹.

Примеры солей соединений формулы I определены выше при рассмотрении термина "фармацевтически приемлемые соли".

Соединения формулы I, а также их соли, и легкогидролизуемые сложные эфиры могут быть гидратированы. Гидратация может быть осуществлена в процессе получения или может происходить постепенно в результате гигроскопических свойств первоначально безводного продукта.

Соединения, согласно изобретению, эффективны в качестве антибиотиков, обладающих сильнодействующей и широкой противомикробной активностью. Они также имеют хорошие абсорбционные свойства при пероральном введении.

Соединения, согласно изобретению, могут быть использованы в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических препаратов для энтерального (перорального) применения. Соединения, согласно изобретению, могут быть введены, например, через рот, то есть в форме таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий, или ректально, например, в форме суппозитория, композиций дозированных форм, пригодных для перорального или парентерального применения. Препараты, согласно изобретению, могут содержать в качестве необязательных ингредиентов любую из различных вспомогательных добавок, обычно используемых при получении лекарственных препаратов. Так, например, при составлении композиций для получения желаемых пероральных дозированных форм специалист может использовать в качестве необязательных ингредиентов наполнители, такие как совместно осажденные гидроокись алюминия и карбонат кальция, вторичный кислый фосфат кальция или лактозу; диспергирующие средства, такие как кукурузный крахмал, и смазки, такие как тальк, стеарат кальция и тому подобные. При этом следует подчеркнуть, что все перечисленные выше необязательные ингредиенты приведены только для примера и что изобретение не ограничивается их применением. Другие вспомогательные средства, известные в данной

области, могут быть применены для осуществления этого изобретения.

Подходящими носителями являются не только неорганические материалы, но также и органические носители. Так, для таблеток, таблеток с покрытиями, драже и твердых желатиновых капсул можно использовать, например, лактозу, кукурузный крахмал и его производные, тальк, стеариновую кислоту и ее соли. Подходящими носителями для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры и полутвердые и жидкие полиолы (в зависимости от природы активного вещества; в случае мягких желатиновых капсул не требуется, однако, никаких носителей). Подходящими носителями для получения растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, обращенный сахар и глюкоза. Подходящими носителями для суппозиторий, например, являются натуральное или отвержденное масла, воски, жиры и полужидкие или жидкие полиолы.

В качестве вспомогательных средств могут быть применены консерванты, солюбилизаторы, стабилизирующие средства, смачиватели, эмульгаторы, сладости, красители, ароматические средства, соли для изменения осмотического давления, буферы, средства для нанесения покрытий и антиоксиданты.

Соединения формулы I и их соли или гидраты предпочтительно могут быть использованы для парентерального введения и для этой цели их предпочтительно готовят такими препаратами, как лиофилизаты или сухие порошки для разбавления обычными средствами, такими, как вода или физиологический раствор.

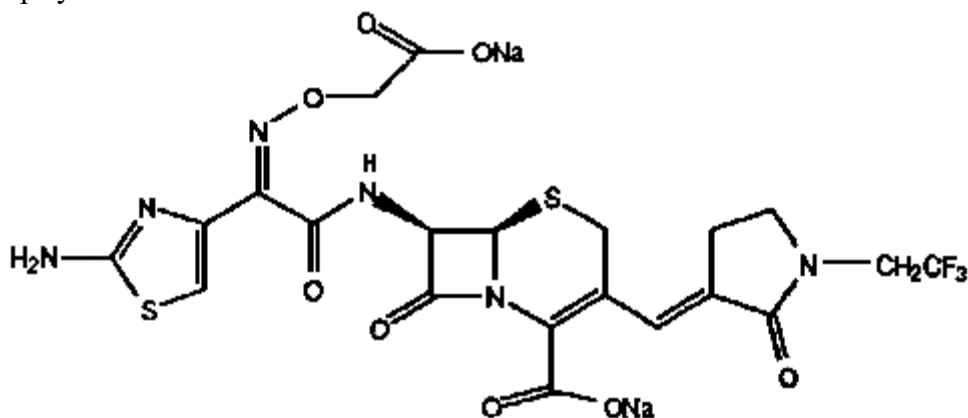
В зависимости от природы фармакологически активного соединения лекарственные препараты могут содержать соединение для профилактики и лечения инфекционных болезней у млекопитающих, как людей, так и животных, применяемое в дневной дозе от 10 до 4000 мг, особенно от 50 до 3000 мг, что является обычным, и специалисту в данной области понятно, что доза зависит также от возраста, состояния млекопитающего, тяжести и вида болезни для ее профилактики или лечения. Дневная доза может быть введена однократно как разовая доза или может быть разделена на несколько дробных доз. Можно рассматривать среднюю разовую дозу в 50, 100, 250, 500, 1000 и 2000 мг.

Согласно изобретению, были испытаны соединения.

Активность *in vitro* определяли минимальной ингибирующей концентрацией в спектре микроорганизмов методом разведения в агаре Мюллера-Хинтона.

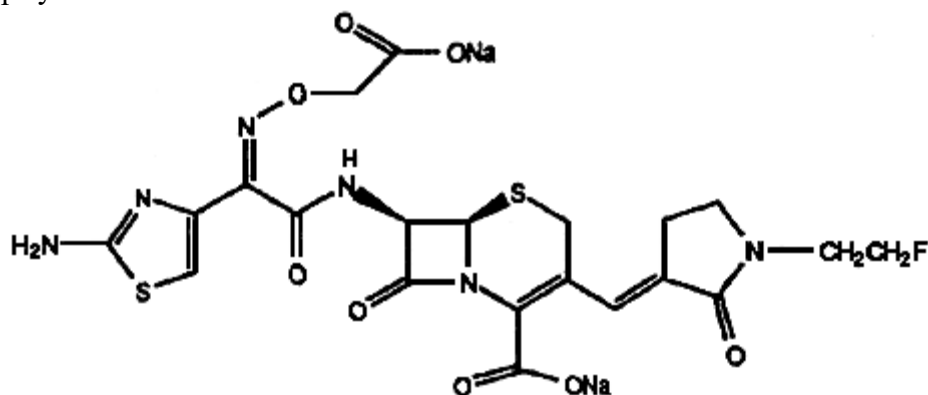
Испытаниям были подвергнуты следующие соединения:

А: динатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7- [[(2-амино-4-тиазолил) [(карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты формулы:

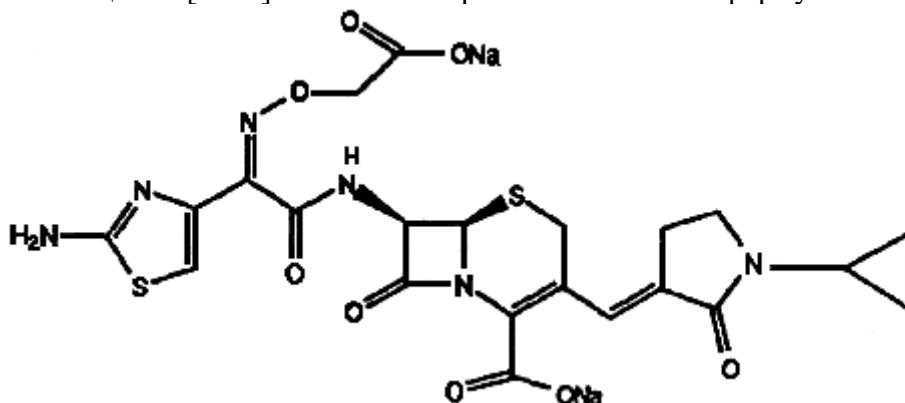


В: динатриевая соль [6R-(3(E), 6 α , 7 β (Z))]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) [(карбоксиметокси) имино] ацетил] амино] -3- [[1-(2-фторэтил) -2-оксо-3- пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой

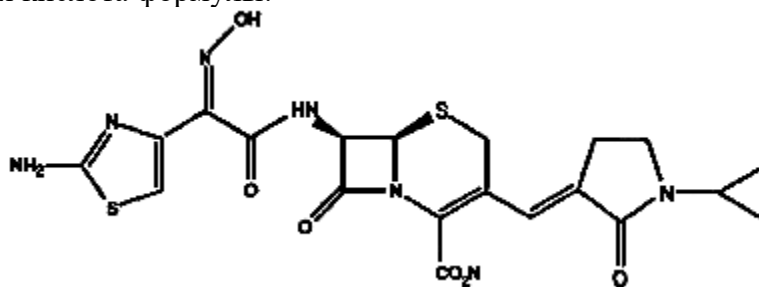
кислоты формулы:



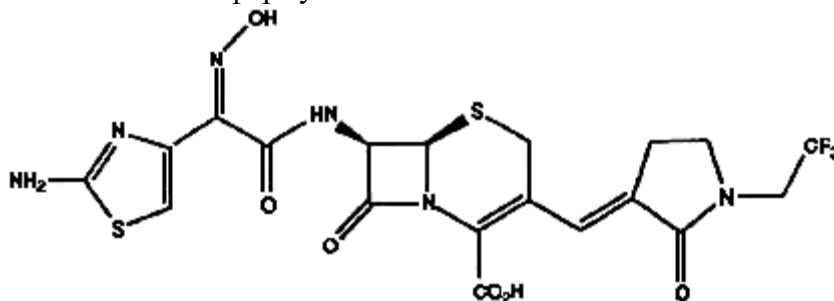
С: динатриевая соль [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] [(карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-[[1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты формулы:



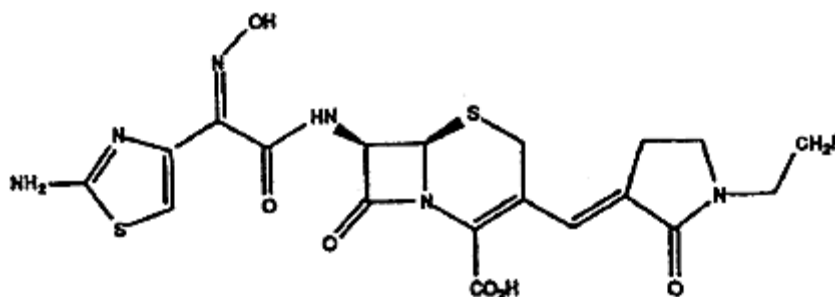
D: [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)-(оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден]-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



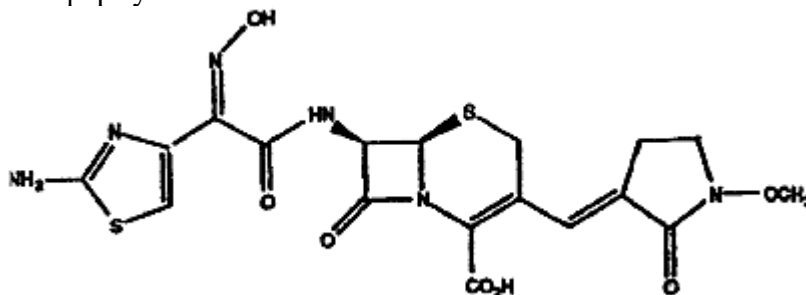
E: [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)-(оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



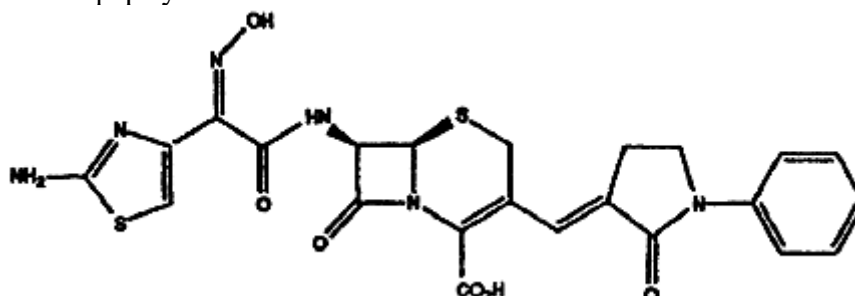
F: [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)-(оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



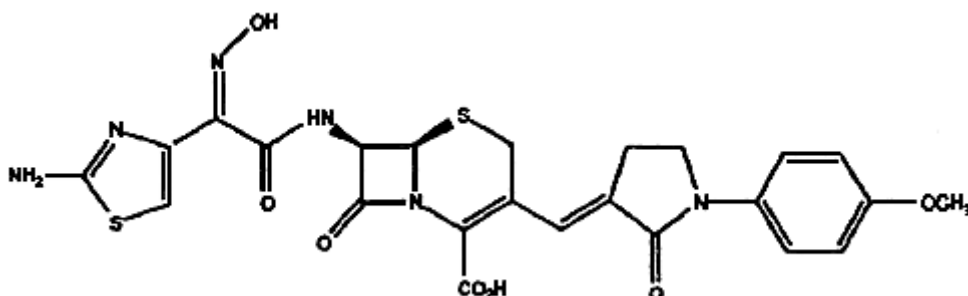
G: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



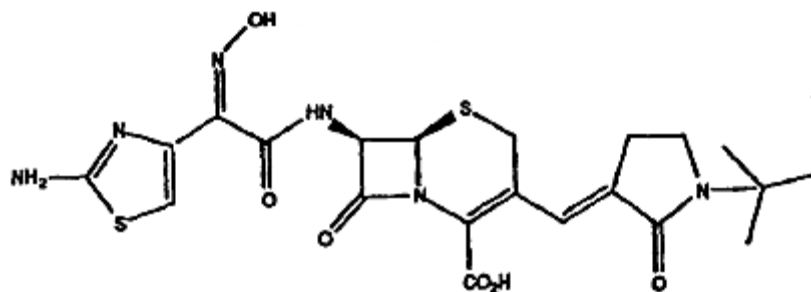
H: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-фенил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



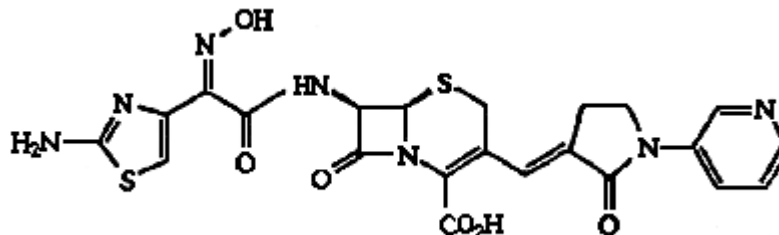
I: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



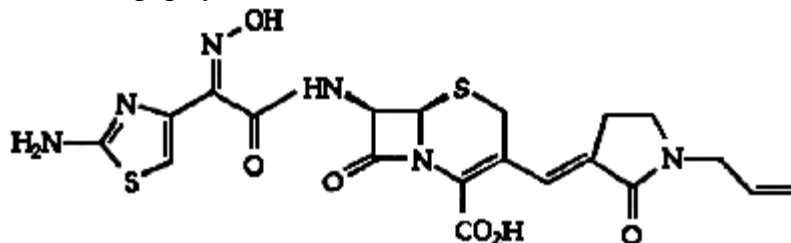
J: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-(1,1-диметилэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



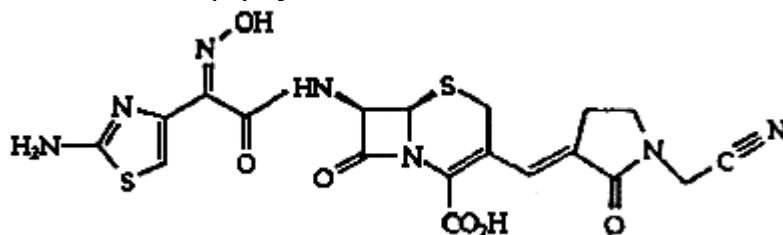
K: [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (оксиимино)-ацетил]амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(3-пиридилил)-3-пирролидинилиден]-метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



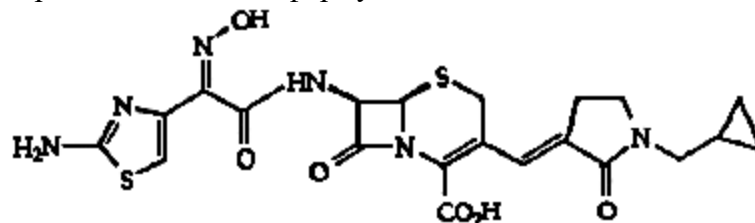
L: [6R-[3(E), 6α, 7β (Z)]]-3-[[1-аллил-2 -оксо-3-пирролидинилиден] -метил] -7- [[2-амино-4-тиазолил) (оксиимино) -ацетил] амино] - 8 -оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



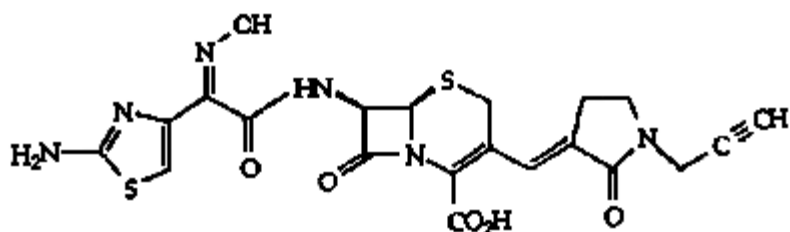
M: [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-цианометил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



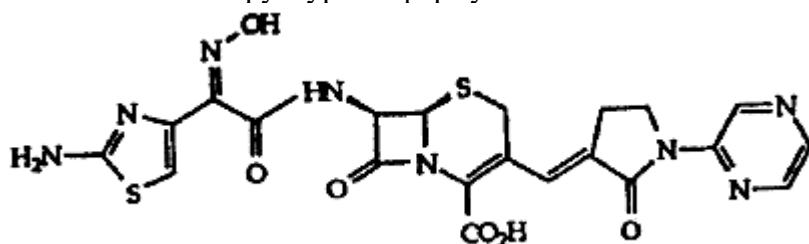
N: [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)-ацетил]-амино] -3-[[1-циклопропилметил-2 -оксо-3-пирролидинилиден] -метил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



O: [6R-[3(E),6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (оксиимино)-ацетил]амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(2-пропинил) - 3 -пирролидинилиден] метил] -5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



P: [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил(оксиимино)-ацетил]амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(2-пиразинил)-3-пирролидинилиден]метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота структурной формулы:



Результаты представлены ниже.

Значения минимальной ингибирующей концентрации (мг/л)

	A	B	C
E.coli ATCC 25922	0.0625	0.0313	0.0313
E.coli TEM-1	0.0625	0.0313	0.0313
Staph.aureus Smith	8	8	8
Staph.aureus ATCC 29213	16	16	16
Prot.vulgaris ATCC 6380	≤0.0156	≤0.0156	≤0.0156
Ps.aeruginosa ATCC 27853	8	4	4
Ps.aeruginosa 5712	8	4	4
Str.pneumoniae 6301	0.0625	0.0313	0.0625
Str.pyogenes 4	0.125	0.125	0.125

Противомикробный спектр (МИК, мкг/мл)

	D	E	F	G	H	I	J	Cefdi-nir ⁴	Ceftri-axone ⁵
S.aureus 6538	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.5	4
S.aureus734MRSA	16	8	8	16	8	8	16	>32	>32
S.pyogenes B15	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
S.pneumoniae Q19	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	0.25	≤0.06
S.agalactiae QK44	0.25	0.25	0.12	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	≤0.06
S.viridans group 016	1	1	0.5	0.5	1	0.5	1	2	0.25
E.faecalis 6	1	1	1	1	0.25	0.25	2	8	>32
L.monocytogenes BK23		4	2	2		2		16	>16
H.influenzae 1	0.25	0.25	0.12	0.12	0.5	0.25	0.25	0.5	<0.06
M.catarrhalis RA21	8	16	8	16	>16	>16	16	1	1
N.meningitidis 69480	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	<0.01
E.coli 25922	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	0.25	0.12	0.5	0.25	≤0.06
K.pneumoniae 418	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	0.12	0.12	1	0.12	≤0.06
E.cloacae 908SSi	0.12	0.25	0.12	0.25	0.5	0.5	2	32	0.25
E.cloacae 908R	8	16	16	32	16	32	8	>32	>32

C.freundii 902	≤0.06	0.12	0.12	≤0.06	0.5	0.25	0.5	16	0.25
C.freundii 43	2	4	4	4	4	8	4	>32	32
P.mirabilis 2117	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	0.12	0.12	≤0.06
P.vulgaris 1028	1	1	2	2	2	2	0.5	1	0.12
M.morganii 6H-137	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	8	≤0.06
S.marcescens 69438	0.5	1	0.5	1	1	1	1	16	0.25
P.aerugmosa 27853	8	16	32	32	32	>32	>32	>32	16
X-maltophilia 1AC739	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
Acinetobacter sp.51-156	16	16	16	8	32	32	>32	>32	32
B.fragilis ATCC25285		8						32	16
P.asaccharolyticus 29743		≤0.12						≤0.12	0.25
C.difficile ZH1		8						32	>32

Примечания:

⁴Cefdinir: [6R- [6α, 7β(Z)]] -7- [[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)ацетил]-амино]-3-этилен-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота;

⁵Ceftriaxone: [6R-[6α, 7β(Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)-ацетил]амино]-8-оксо-3-[[[(1,2,5,6-тетрагидро-2-метил-5,6-диоксо-1,2,4-триазин-3-ил)тио]метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

Противомикробный спектр (МИК, мкг/мл)

	K	L	M	N	O	P	Cefdinir ⁴	Ceftriaxone ⁵
S.aureus 6538	1	1	1	0.5	1	0.5	0.5	4
S.aureus 734 MRSA	8	16	4	8	4	8	>32	>32
S.pyogenes B 15	≤0.06	≤0.06	<0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
S.pneumoniae Q19	0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	0.25	≤0.06
S.agalactiae QK44	0.5	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	≤0.06
S.viridans group 016	1	1	1	1	0.5	1	2	0.25
E.faecalis 6	1	2	1	1	2	0.5	8	>32
L.monocytogenes BK23	8	4	4	4	2	4	16	>16
H.influenzae 1	0.25	0.5	0.5	0.25	0.25	0.5	0.5	<0.06
M.catarrhalis RA21	≤16	8	8	8	4	8	1	1
N.meningitidis 69480	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	0.25	0.5	≤0.06	<0.01
E.coli 25922	≤0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	<0.06
K.pneumoniae 418	<0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.25	0.12	≤0.06
E.cloacae 908SSi	≤0.12	0.25	1	1	1	0.25	32	0.25
E.cloacae 908R	4	16	16	8	16	8	>32	>32
C.freundii 902	≤0.12	≤0.06	0.25	0.12	0.12	0.12	16	0.25

C.freundii 43	2	4	8	4	4	2	>32	32
P.mirabilis 2117	<0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	0.12	≤0.06
P.vulgaris 1028	4	2	8	0.25	8	4	1	0.12
M-morganii 6H-137	≤0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	8	<0.06
S.marcescens 69438	0.5	1	4	0.5	1	4	16	0.25
P.aeruginosa 27853	16	16	8	16	8	8	>32	16
X.maltophilia 1AC739	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
Actinetobacter sp.51-156	32	16	8	16	16	32	>32	32
B.fragilis ATCC25285	4						32	16
P.asaccharolyticus 29743	≤0.25						≤0.12	0.25
C.difficile ZH1	16						32	>32

Примечания:

⁴Cefdinir: [6R-[6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)ацетил]амино]-3-этилен-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота;

⁵Ceftriaxone: [6R-[6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино) ацетил] амина] -8-оксо-3-[[1,2,5,6-тетрагидро-2-метил-5,6-диоксо-1,2,4-триазин-3-ил)тио]метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоиновая кислота.

Активность in vitro против отобранных видов (мкг/мл)

	среда		D	E	F	G	H	I	J	Cefdinir	Ctftria xone
S.aureus MSSA	MHB ⁵	MIC ₅₀ MIC ₉₀ интервал	1 1 0.5-1	1 1 0.5-1	0.5 1 0.5-1	1 1 1-2		0.5 0.5 0.5-1	1 2 0.5-2	1 2 0.5-4	4 16 2-16
S.aureus MRSA	MHA ⁶ +NaCl	MIC ₅₀ MIC ₉₀ интервал	16 16 16-32	8 8 8-18	8 8 8-16	16 16 8-16	16 16 16-32	16 32 16-32	32 32 16-32	>32 >32 32->32	>32 >32 >32
S.pneumoniae PEN-R	IsoB ⁷	MIC ₅₀ MIC ₉₀ интервал	0.25 0.5 ≤0.12-0.5	0.25 0.5 ≤0.12-0.5		0.25 0.5 ≤0.1-0.5		≤0.12 ≤0.12 ≤0.12-0.25	0.25 0.5 ≤0.12-0.5	2 4 ≤0.1-8	0.5 1 ≤0.1-2
	IsoB+ 20% сыворотки	MIC ₅₀ Range	0.5 ≤0.12-0.5	0.5 ≤0.25-0.5	0.5 ≤0.12-0.5	0.5 ≤0.12-0.5		0.25 ≤0.12-0.5	0.5 ≤0.1-1	4 ≤0.1-8	4 1-8
S.viridans group	IsoB	MIC ₅₀ MIC ₉₀ Интервал	2 2 ≤0.12-8	2 2 ≤0.12-4		2 2 ≤0.12-8		0.5 2 ≤0.12-4	2 4 ≤0.12-8	8 6 ≤0.12-128	
E.faccalis	IsoB	MIC ₅₀ MIC ₉₀ интервал	1 2 0.25-2	0.5 2 0.25-2		0.5 2 0.25-2		0.5 1 0.25-1	2 2 0.5-4	8 32 1-64	
	MHA	MIC ₅₀ MIC ₉₀ интервал	1 2 1-2	1 2 1-2	1 2 0.5-2	≤0.5 2 ≤0.5-2	1 1 ≤0.5-16	≤0.5 1 ≤0.5-1	2 4 1-8	8 16 4-32	>32 >32 32->32
E.faeceum	MHA	MIC ₅₀ интервал	4 1-32	4 1-16	2 1-16	4 1-8		2 ≤0.1-16	4 2-32	16 8->32	>32 >32
M.catarrhalis	IsoB	MIC ₅₀ MIC ₉₀ интервал	4 16 1-32	4 16 1-16		4 16 1-32		8 16 1-64	8 16 2-32	0.25 0.5 0.25-0.5	

⁵MHB: среда (бульон) Мюллера-Хинтона, ⁶MHA: агар Мюллера-Хинтона, ⁷IsoB: изосенсибилизированная жидкая питательная среда.

Активность in vivo

Сепсис вызывали у белых аутбредных мышей Swiss (Jbm MoRo, (свободных от специфических патогенов), весом 16-20 г, из Biochemical Research Laboratories, Fullinsdorf, Switzerland). Мышей инфицировали внутрибрюшинной инъекцией, разбавленной на ночь - культурой испытываемых микроорганизмов. Дозы бактериального заражения превышали в 4-10 раз число микроорганизмов-организмов, необходимых для умерщвления 50 % не получавших лечения животных в течение 48 часов.

Испытываемые соединения вводили перорально или подкожно через 1 и 3 часа после бактериального заражения. Для лечения инфекции *Pseudomonas aeruginosa* BA через пять часов после заражения вводили дополнительную дозу. Контрольные и обработанные (получавшие лекарство) животные для каждой дозы составили группы по пять мышей в каждой. 50 % эффективную дозу (ЭД₅₀, в миллиграммах на килограмм) рассчитывали пробит-анализом, как описано у Finney (Finney, D.J. 1978, Statistical method in biological assay, 3-е изд. Charles Griffin & Co., Ltd., London), в процентах к выжившим на четвертый день после инфицирования.

Эффективность против системных инфекций у мышей (ЭД₅₀, мг/кг)

Организм	A	B	C	Cefixime ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> 15	>0.8 po ²	0.5 po	0.78 po	2.0 po
<i>Escherichia coli</i> 25922	<0.1 po	<0.1 po	<0.1 po	0.5 po
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> BA	12 sc ³	3.5 sc	12 sc	-

Примечания:

¹Cefixime: [6R-[6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-этинил]-3-этинил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-карбоновая кислота;

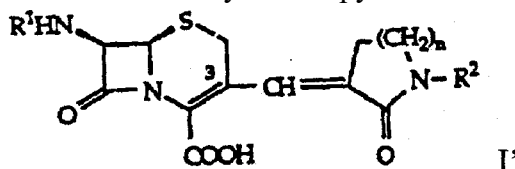
²po перорально;

³sc - подкожно.

Эффективность против системных инфекций у мышей (ЭД₅₀, мг/кг)

	D	E	F	G	H	I	J	Cefdinir	Ceftriaxone
<i>S.aureus</i> Smith	<1 sc	<1 sc	<1 sc	<1 sc	<0.5 sc	<1 sc	-	<1 sc	<2 sc
<i>E.coli</i> 25922	3 po ≤0.1 sc	3 po 0.07 sc	- <0.1 sc	ca. 3 po <0.1 sc	- -	4.5 po <0.3 sc	>2 po -	1.8 po <1 sc	0.9 po ≤0.10 sc

Изобретение описывает способ получения группы соединений формулы I'



в которой R¹ представляет собой ацильную группу, производную от карбоновой кислоты; R² - водород, окси, низший алкил-Qm, циклоалкил, низший алкокси, низший алкенил, циклоалкенил, низший алкинил, аралкил-Qm, арил-Qm, арилокси, аралкокси или гетероциклическое кольцо; низший алкил, циклоалкил, низший алкокси, низший алкенил, циклоалкенил, низший алкинил, аралкил, арил, арилокси, аралкокси и гетероциклическое кольцо, незамещенные или замещенные, по меньшей мере, одной группой, выбранной из карбокси, amino, нитро, циано, низшего алкила, низшего алкокси, окси, галогена, -CONR⁴R⁵, -N(R⁵)COOR⁹, R⁵CO-, R⁵OCO- или R⁵COO-, где R⁴ представляет собой водород,

низший алкил или циклоалкил;

R^5 - водород или низший алкил;

R^9 - низший алкил, низший алкенил или защитная группа карбоновой кислоты;

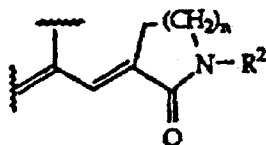
Q представляет собой $-CO-$ или $-SO_2-$;

m - 0 или 1;

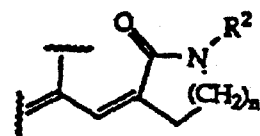
n - 0, 1 или 2;

а также их легкогидролизуемых сложных эфиров, фармацевтически приемлемых солей упомянутых соединений и гидратов соединений формулы I' и их сложных эфиров и солей.

В указанных выше соединениях формулы I' заместитель в положении 3 может присутствовать в E-форме:

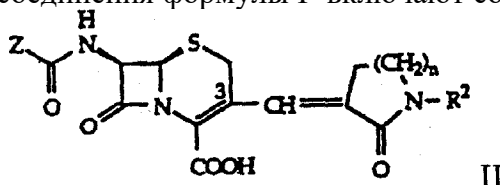


или в Z-форме:



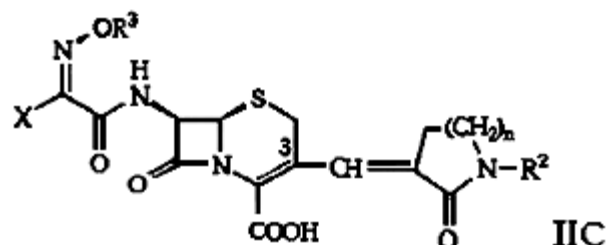
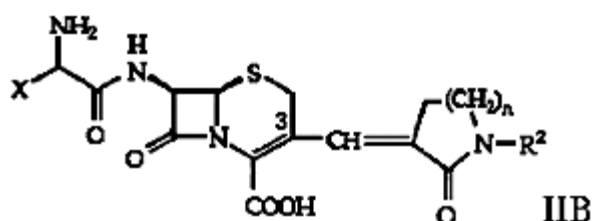
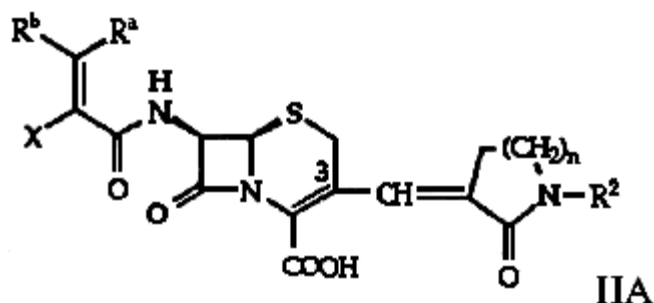
В конкретном примере для соединений формулы I' n равно 0. В другом конкретном случае для соединений формулы I' R^9 является низшим алкилом-Q, где Q означает $-CO-$ или $-SO_2-$. В еще одном конкретном случае для соединений формулы I' R^2 является пропаргил (2-пропинил), цианометил, цианоэтил или циклопропилметил. В дальнейшем случае для соединений формулы I' R^2 представляет собой 6-метокси-пиридин-3-ил, 5-метилизоксазол-3-ил, 2-оксооксазолидин-3-ил или 1,1-диоксотетрагидротиен-3-ил.

Предпочтительные соединения формулы I' включают соединения общей формулы:



где Z представляет собой $-C(X)=CR_aR_b$ [IIA], $-CH(X)NH_2$ [IIB] или $-C(X)=NOR_3$ (IIC), где R_a представляет собой водород, низший алкил или $CH_2CO_2R^4$, при этом низший алкил незамещен или замещен, по меньшей мере, одной группой, выбранной из карбокси, amino, нитро, циано, низшего алкила, низшего алкокси, окси, галогена, $-CONR^4R^5$, $-N(R^5)COOR^9$, R^5CO- , R^5OCO- или R^5COO- ; R_b представляет собой водород или низший алкил; X является арилом, циклогексил, 1,4-циклогексациенилом или гетероциклическим кольцом, при этом арил, циклогексил, 1,4-циклогексациенил или гетероциклическое кольцо незамещены или замещены, по меньшей мере, одной группой, выбранной из карбокси, amino, нитро, циано, низшего алкила, низшего алкокси, окси, галогена; $-CONR^4R^5$, $-N(R^5)COOR^9$, R^5CO- , R^5OCO- или R^5COO- ; R^3 представляет собой водород, низший алкил, циклоалкил, арилалкил, R^5CO- или $-C(R^7R^8)CO_2R^9$; R^7 и R^8 каждый независимо друг от друга представляют собой водород или низший алкил, или R^7 и R^8 вместе образуют циклоалкильную группу; R^9 обозначает водород или R^9 и R^2 , R^4 , R^5 , R^9 и n имеют значения, определенные для них выше, а также легкогидролизуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли упомянутых соединений и гидраты соединений формулы I' и их сложных эфиров и солей.

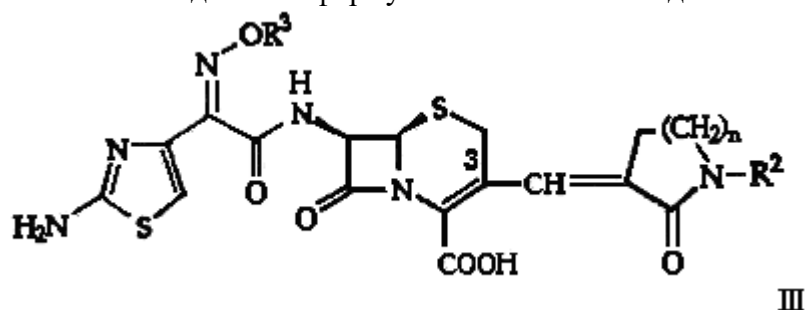
Соединения IIA, IIB и IIC, как рассмотрено выше, имеют следующие структурные формулы:



где X, R_a, R_b, R², R³ и n имеют определенные выше значения.

В формуле IIc R³ предпочтительно является водородом.

Предпочтительные соединения формулы I' включают соединения общей формулы:



где R², R³ и n имеют определенные выше значения, а также их легкогидролизуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли этих соединений и гидраты соединений формулы I' и их сложных эфиров и солей.

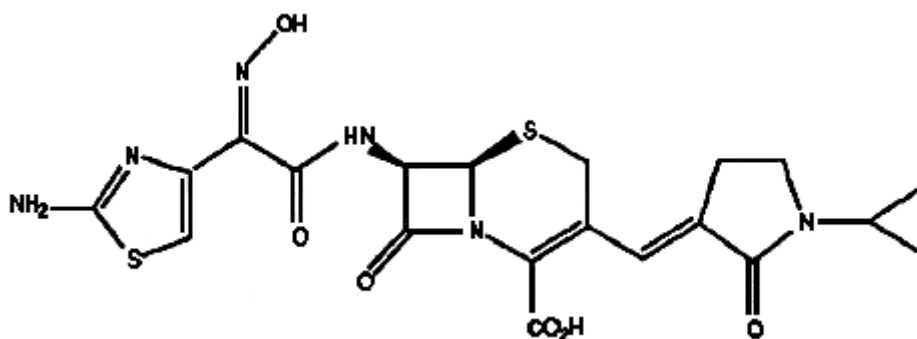
В формуле III R³ предпочтительно является водородом, низшим алкилом, циклоалкилом или C(R⁷R⁸)CO₂R⁹, в особенности водородом.

Предпочтительными соединениями формул I' и III являются соединения, в которых R² представляет собой водород, циклоалкил, низший алкил, который незамещен или замещен галогеном, низшим алкокси или фенилом, который незамещен или замещен, по меньшей мере, одним низшим алкокси или галогеном.

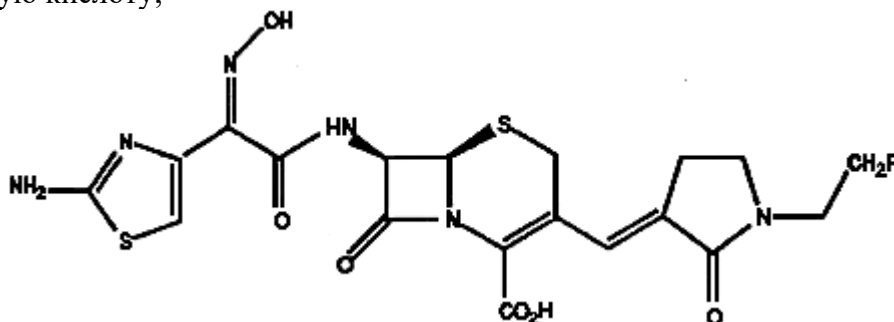
Далее, предпочтительными соединениями формул I' и III являются соединения, в которых R² представляет собой любой из радикалов: фенил, 4-метоксифенил, 2,2,2-трифторэтил, 2-фторэтил, циклопропил, 3-пиридилил, аллил, цианометил, циклопропилметил, 2-пропинил и 2-пиразинил.

Также предпочтительны соединения формул I' и III, в которых n равно 1.

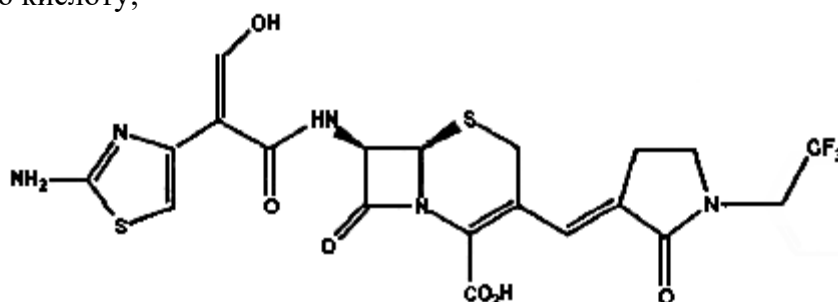
Предпочтительные соединения формулы III включают



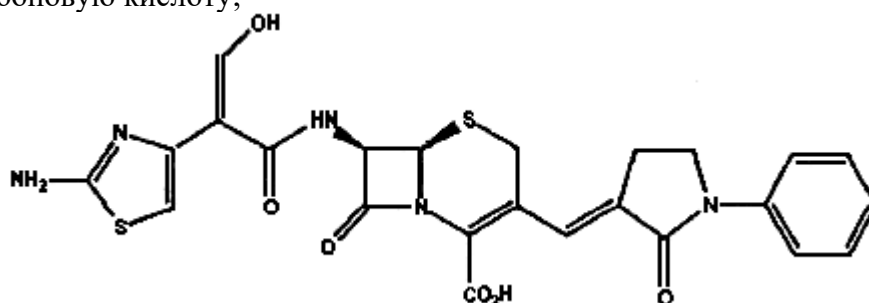
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино)-ацетил]амино-3-[[1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло-14.2.0]окт-2-ен-карбоновую кислоту;



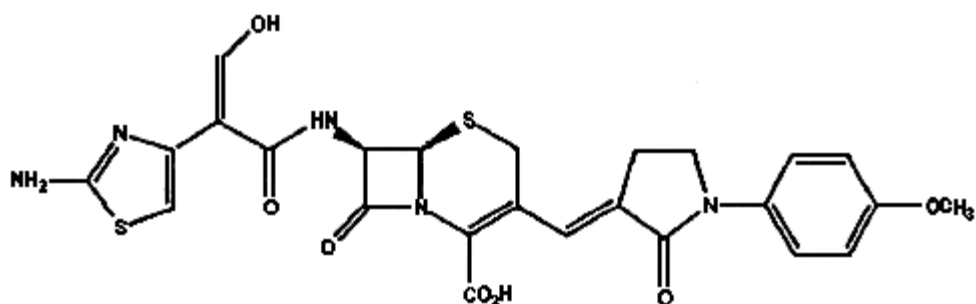
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино)-ацетил]амино-3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-карбоновую кислоту;



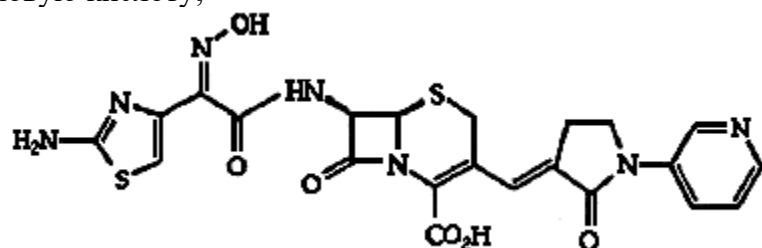
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино)ацетил]-амино-3-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-карбоновую кислоту;



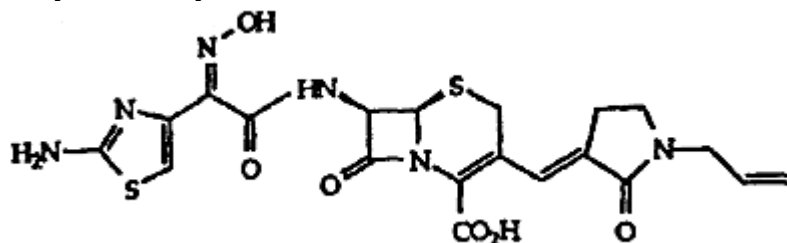
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино) ацетил]-амино-3-[[1-фенил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновую кислоту;



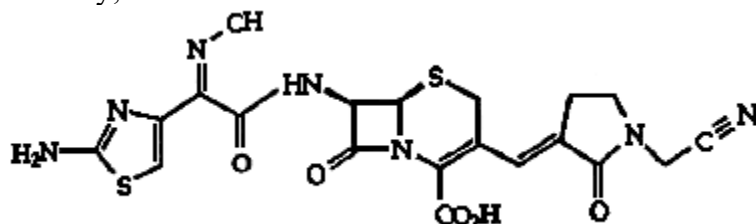
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино) ацетил]-амино]-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновую кислоту;



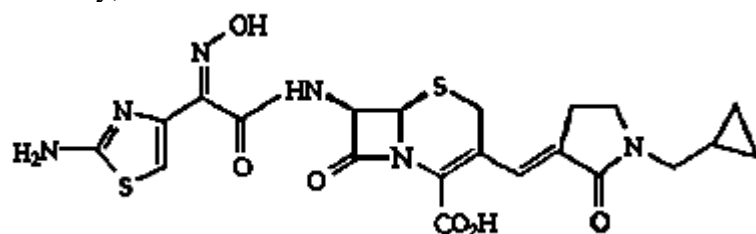
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазол-4-ил](оксиимино)-ацетил]амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(3-пиридинил)-3-пирролидинилиден]-метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновую кислоту;



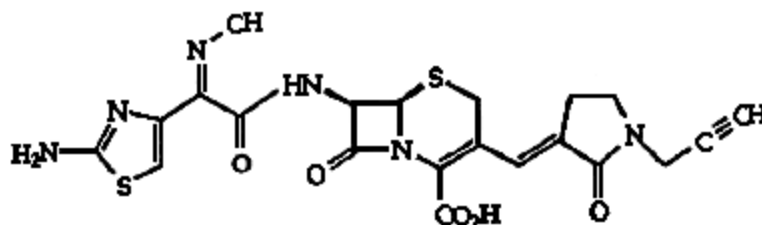
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -3-[[1-аллил-2-оксо-3-пирролидинилиден]-метил] -7-[[2-амино-4-тиазол-4-ил](оксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновую кислоту;



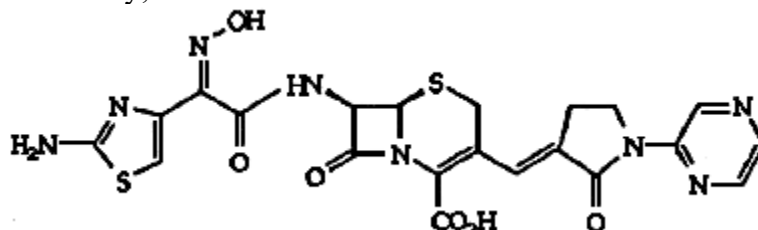
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино)ацетил]-амино]-3-[[1-цианометил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновую кислоту;



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино)ацетил]-амино]-3-[[1-циклопропилметил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновую кислоту;



[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(2-пирропинил)-3-пирролидинилиден]метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновую кислоту;



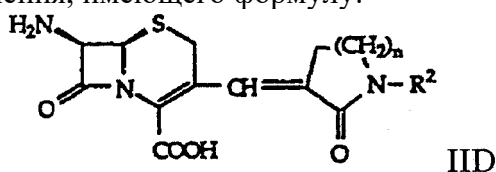
[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино) ацетил]-амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(2-пиразирил)-3-пирролидинилиден] метил] -5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] -окт-2-ен-2-карбоновую кислоту;

а также их легкогидролизуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли этих соединений и гидраты упомянутых соединений и их сложные эфиры и соли.

Изобретение относится также к фармацевтическим композициям и методам использования упомянутых соединений.

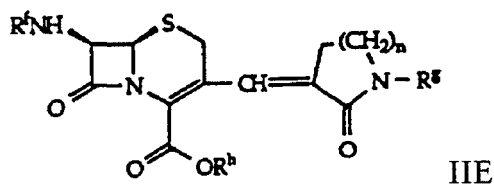
Описываемый способ в соответствии с изобретением проводят следующим образом:

а) обработка соединения, имеющего формулу:



в которой R^2 и n имеют определенные ранее значения или его сложного эфира, или соли ацилирующими агентами, или

б) для получения соединения формулы I', в котором R^1 и/или R^2 могут содержать свободные amino, окси или карбоксильную(ые) группу(ы) отщепление amino-, окси-и/или карбоксизащитной(ых) группы(групп) или восстановление нитрогруппы до amino в соединении, имеющем формулу:



в которой R^h является водородом или карбоксизащитной группой, R^f является R^1 и R^g является R^2 при условии, что выполняется, по меньшей мере, одно из следующих требований:

(I) R^h является защитной группой карбоновой кислоты,

(II) R^f является остатком, определенным для R^1 , имеющим нитро, защищенную amino, защищенную окси и/или защищенную карбоксильную группу(ы),

(III) R^g является остатком, определенным для R^2 , имеющим нитро, защищенную amino, защищенную окси и/или защищенную карбоксильную группу(ы), или его соль, или

с) для получения легкогидролизуемого сложного эфира соединения формулы 1 подвергают карбоновую кислоту формулы I' соответствующей этерификации, или

(d) для получения солей или гидратов соединения формулы I' или гидратов упомянутых солей

преобразование соединения формулы I' соль или гидрат или гидрат упомянутой соли.

Реакция соединений формулы IID с ацилирующими агентами согласно осуществлению по пункту а) может быть проведена известным образом. Карбоксигруппа в соединениях IID может быть защищена, например, этерификацией для получения легко расщепляемого сложного эфира, такого как сложный силиловый эфир (например, триметилсилиловый эфир) или сложный бензгидриловый эфир. Карбоксигруппа может быть также защищена в форме одного из вышеупомянутых легкогидролизуемых сложных эфиров. Кроме того, Карбоксигруппа может быть защищена образованием соли с неорганическим или третичным органическим основанием, таким как триэтиламин. Аминогруппы, присутствующие в ацилоксиреагенте, могут быть защищены. Возможными защитными группами, например, являются защитные группы, отщепляемые кислотным гидролизом (например, третбутоксикарбонильные или трифенилметильные группы), или основным гидролизом (например, трифторацетильная группа). Предпочтительными защитными группами являются хлорацетильная, бромацетильная и йодоацетильная группы, в особенности хлорацетильная группа. Эти упомянутые защитные группы могут быть отщеплены обработкой тиомочевинной. Аминогруппа в 7 положении в соединениях IID может быть защищена, например, силильной защитной группой, такой как триметилсилильная группа.

Примерами ацилирующих агентов, использованных в осуществлении изобретения по пункту а), являются галогениды (то есть хлориды, бромиды и фториды), азиды, ангидриды, особенно смешанные ангидриды с сильными кислотами, реакционноспособные сложные эфиры (например, N-оксисукцинимидные эфиры) и амиды (например, имидазолиды).

При взаимодействии 7-аминосоединения формулы IID с карбоновой кислотой или ее реакционноспособным функциональным производным, например, свободная карбоновая кислота может реагировать с упомянутым сложным эфиром соединения формулы IID в присутствии карбодиимида, такого как дициклогексилкарбодиимид в инертном растворителе, как этилацетат, ацетонитрил, диоксан, хлороформ, хлористый метилен, бензол или диметилформамид, и в последующем группа сложного эфира может быть отщеплена. В предыдущей реакции соли оксазолия (например, N-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфат) могут быть использованы вместо карбодиимидов.

Согласно другому осуществлению, соль кислоты формулы IID (например, соль триалкиламмония, как соль триэтиламмония) взаимодействует с реакционноспособным функциональным производным карбоновой кислоты, как упоминалось ранее, в инертном растворителе (например, в одном из упоминавшихся выше растворителей).

Согласно дальнейшему осуществлению изобретения, галоидангидрид, предпочтительно хлорангидрид карбоновой кислоты, взаимодействует с амином формулы IID. Реакцию предпочтительно проводят в присутствии связывающего кислоту реагента, например, в присутствии водной щелочи, предпочтительно гидроокиси натрия, или в присутствии карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия, или в присутствии низшего алкиламина, как триэтиламин. В качестве растворителя предпочтительно используют воду, необязательно в смеси с инертным органическим растворителем, как тетрагидрофуран или диоксан. Реакция может быть также проведена в апротонном органическом растворителе, как диметилформамид, диметилапетамид, диметилсульфоксид или триамид гексаметилфосфорной кислоты. Если используют силилированное соединение формулы IID, то реакцию проводят в безводной среде.

Альтернативой ацилированию в случае, когда аминогруппа, присутствующая в ацилирующем реагенте не нуждается в защите, является использование сложного 2-бензотиазолилтиозефира или сложного 1-оксибензотриазолового эфира карбоновой

кислоты. Например, 2-бензтиазолилтиоэфир может взаимодействовать с соединением формулы IID в инертном органическом растворителе, как хлорированный углеводород, например, хлористый метилен, в ацетоне, этилацетате или в смеси таких растворителей с водой. Сложный 1-оксибензотриазоловый эфир может быть использован при взаимодействии карбоновой кислоты с 1-оксибензотриазолом и карбодиимидом, особенно N,N'-дициклогексилкарбодиимидом или N,N'-диизопропилкарбодиимидом в инертном органическом растворителе, предпочтительно в хлористом метиле, диметилформамиде, тетрагидрофуране, ацетонитриле или этилацетате.

Реакция 7-аминосоединения формулы IID с карбоновой кислотой может быть проведена в интервале температур от -40 до +60°C, например, при комнатной температуре.

Осуществление способа согласно изобретению по пункту b) включает снятие защиты (удаление) с защищенных амино-, окси- или карбоксигрупп, присутствующих в соединении формулы IIE, и может быть проведено следующим образом.

Удаление аминозащитных групп

Возможными аминозащитными группами являются группы, применяемые в химии пептидов, как алкоксикарбонильная группа, например, трет.-бутоксикарбонил и так далее, замещенная алкоксикарбонильная группа, например, трихлорэтоксикарбонил и так далее, необязательно замещенная аралкилоксикарбонильная группа, например, п-нитробензилоксикарбонил или бензилоксикарбонил, и аралкильная группа, как трифенилметил или бензгидрил, или галоидоалканоильная группа, как хлорацетил, бромацетил, йодацетил или трифторацетил.

Предпочтительными защитными группами являются трет.-бутоксикарбонил (t-BOC) и тритил.

Аминозащитные группы могут быть отщеплены кислотным гидролизом (например, трет.-бутоксикарбонильная и трифенилметильная группа), например, водной муравьиной кислотой, или основным гидролизом (например, трифторацетильная группа). Хлорацетильную, бромацетильную и йодацетильную группы отщепляют обработкой тиомочевинной.

Аминозащитные группы, которые отщепляются кислотным гидролизом, предпочтительно удаляют с помощью алканкарбоновой кислоты, которая может быть галогенизирована. В частности, используют муравьиную кислоту или трифторуксусную кислоту. Реакцию проводят в кислоте или в присутствии сорастворителя, такого как галогенизированный низший алкан, например, хлористый метилен. Кислотный гидролиз обычно проводят при комнатной температуре, хотя она может быть несколько выше или ниже комнатной температуры (например, в интервале от -30 до +40°C). Защитные группы, отщепляемые в основных (щелочных) условиях, обычно гидролизуют разбавленной водной каустической содой в интервале температур от 0 до 30°C. Хлорацетильную, бромоацетильную и йодацетильную защитные группы можно отщепить с использованием тиомочевинной в кислой, нейтральной или щелочной среде при температуре 0-30°C.

Удаление оксизащитных групп

Возможные оксизащитные группы являются широко известными в данной области, например,

- для защиты оксииминогрупп (R^3 является водородом в соединении формулы III) обычно применяют трифенилметильные, низшие алканоильные, предпочтительно ацетильные, тетрагидропиранильные защитные группы;

- для защиты оксигруппы R^2 обычно применяют бензильную или п-нитробензильную защитные группы.

Эти защитные группы удаляют, например, следующим образом:

- тритил удаляют в кислом растворителе, подобном 90 % муравьиной кислоте при 0-50°C или триэтилсилану в трифторуксусной кислоте в интервале температур от -20 до

25°C; в органических растворах хлористо-водородной кислоты при -50 до 25°C;

- ацетил удаляют слабыми неорганическими основаниями, как бикарбонат натрия в смеси этанола и воды при температуре от 0 до 50°C;

- тетрагидропиранил удаляют слабыми органическими кислотами, как п-толуолсульфокислота в спирте, например, этаноле, при температуре от 0°C до точки кипения смеси;

- бензил, п-нитробензил удаляют водородом или донором водорода, как циклогексан или циклогексадиен, и с катализатором, как палладий на угле, в растворителе, как спирты, дихлорметан, этилацетат, уксусная кислота, диметилформамид и так далее, или в смеси этих растворителей при температуре от 0 до 50°C.

Удаление защитных групп при карбокси-функций

В качестве защитных групп сложного эфира можно использовать эфирную форму, которая может быть легко преобразована в свободную карбоксильную группу в мягких условиях, при этом защитная группа сложного эфира может быть представлена, например, трет.-бутилом, п-нитрофенилом, п-метоксибензилом, бензгидрилом, аллилом и так далее.

Эти защитные группы могут быть удалены следующим образом: бензгидрил удаляют трифторуксусной кислотой с анизолом, фенолом, крезолом или триэтилсианом при температуре от -40°C до комнатной; водородом в присутствии палладия на угле в спирте, таком как этанол или в тетрагидрофуране; эфиром трифторида бора в уксусной кислоте при температуре от 0 до 50°C;

- трет.-бутил удаляют муравьиной кислотой или трифторуксусной кислотой с анизолом, фенолом, крезолом или триэтилсианом или без них и в растворителе, таком как дихлорметан, в интервале температур от -10°C до комнатной; п-нитробензил удаляют сульфидом натрия в смеси ацетон/вода при температуре от 0 до комнатной; или водородом в присутствии палладия на угле в спирте, как этанол, или тетрагидрофуране;

п-метоксибензил удаляют муравьиной кислотой в интервале температур от 0 до 50°C или трифторуксусной кислотой и анизолом, фенолом или триэтилсианом при температуре от -40°C до комнатной температуры;

- аллил удаляют катализируемой оксидом палладия реакцией трансалкилирования в присутствии натриевой или калиевой соли 2-этилгексановой кислоты, см., например, J.Org.Chem., 1982, 47, 587.

Осуществление способа по пункту б) включает также восстановление присутствующей в R^f или R^g нитрогруппы до аминогруппы. Это восстановление может быть осуществлено известным способом, например, добавлением дитионата натрия в подходящем растворителе, например, тетрагидрофуране или воде, при температуре от 0 до 100°C. Другие методы включают обработку кислым сульфидом натрия в смеси спиртов с ацетоном или толуолом при температуре от комнатной до точки кипения смеси; обработку железными опилками в ледяной уксусной кислоте при температуре от 0°C до точки кипения смеси; обработку боргидридом натрия в спиртах в интервале температур от -40°C до комнатной; обработку с катализаторами, как палладий на угле, и либо в гексене или циклогексадиене, или водородом в воде, спиртах, дихлорметане, тетрагидрофуране, уксусной кислоте, диметилформамиде в интервале температур от 0 до 50°C.

Чтобы получить легкогидролизуемые сложные эфиры карбоновых кислот формулы I' в соответствии с пунктом с) карбоновую кислоту формулы I' предпочтительно подвергают взаимодействию с соответствующим галогенидом, предпочтительно йодидом, содержащим желаемую группу сложного эфира. Реакция может быть ускорена с помощью основания, такого как гидроокись щелочного металла, карбонат щелочного металла или органический амин, как триэтиламин. Этерификацию проводят предпочтительно в инертном органическом растворителе, как диметилацетамид, триамид гексаметилфосфорной кислоты, диметилсульфоксид или, в особенности, диметилформамид. Реакцию предпочтительно проводят в интервале температур от 0 до 40°C.

Получение солей и гидратов соединений формулы I' или гидратов упомянутых солей в соответствии с пунктом d) может быть проведено известным способом, например, при взаимодействии карбоновой кислоты формулы I' или ее соли с эквивалентным количеством желаемого основания, обычно в растворителе, как вода или органический растворитель (например, этанол, метанол, ацетон и тому подобные). Соответственно, получение соли осуществляют добавлением органической или неорганической соли. Температура, при которой проводят получение соли, не является критической. Получение соли проводят обычно при комнатной температуре, но его можно проводить при температуре несколько выше или ниже комнатной, например, в интервале от 0 до 50°C.

Получение гидратов обычно происходит непосредственно при проведении процесса или как результат гигроскопических свойств первоначально безводного продукта. Для контролируемого получения гидрата частично или полностью безводную карбоновую кислоту формулы I' или ее соль можно подвергнуть воздействию атмосферной влаги (например, от +10 до +40°C).

Способ получения соединений согласно изобретению представлен, например, на следующих ниже схемах реакций 1 и 2.

Схема 1

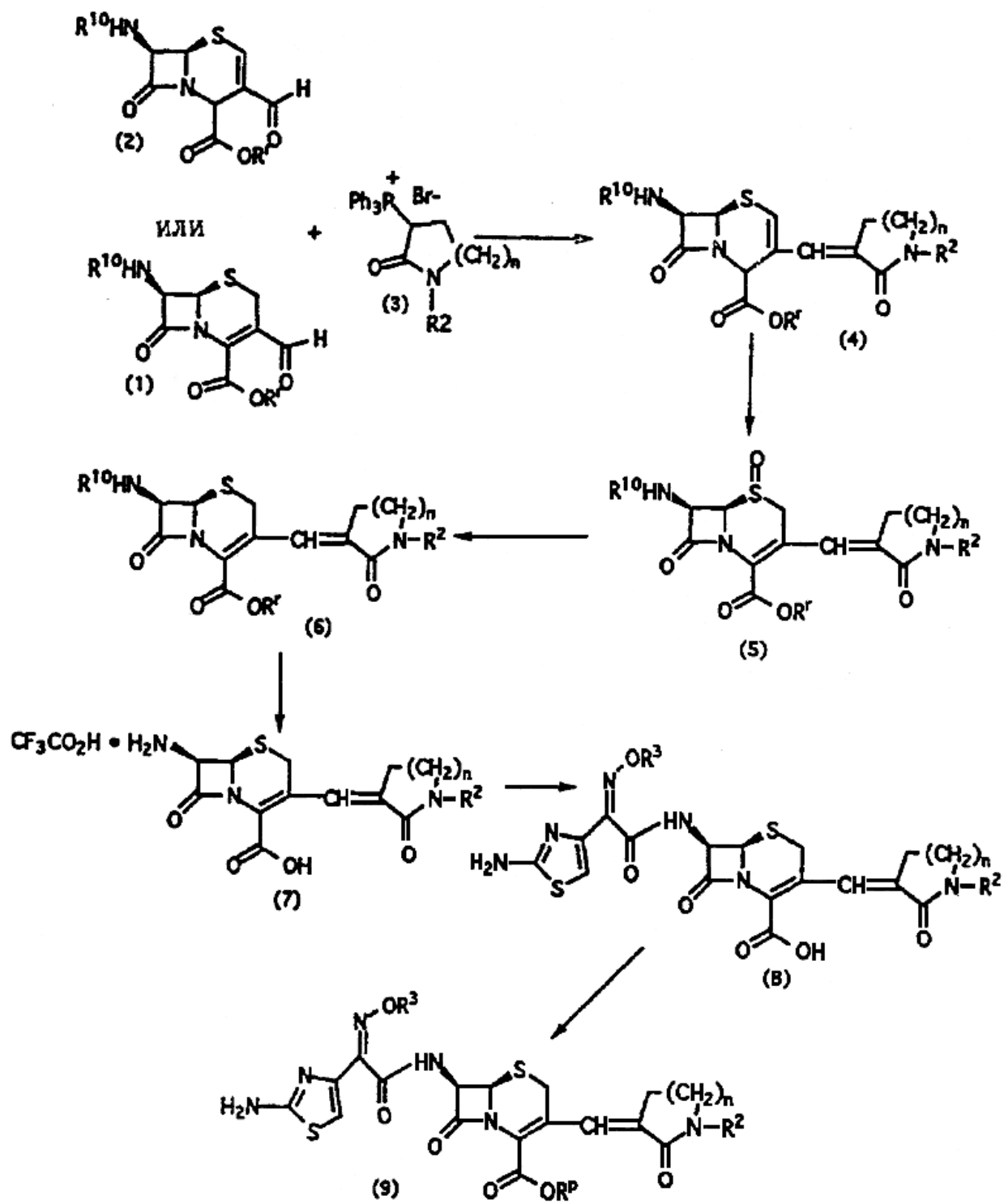


Схема 2

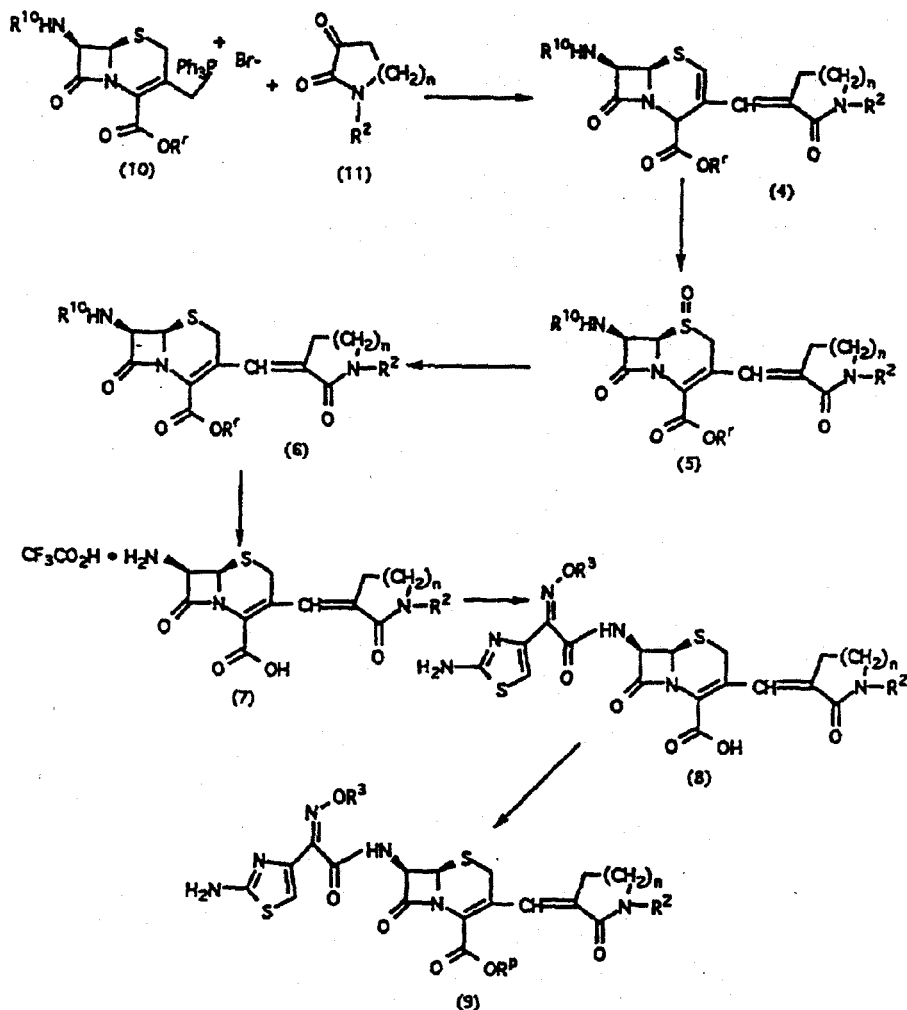


Схема 1

1 или 2+3 $\rightarrow$ 4

Реакция 2-цефемальдегида (1) или 3-цефемальдегида (2), где Rг является карбоксизащитной группой, как определено ранее для R¹¹ и R¹⁰ является аминозащитной группой, с реагентом Виттига, представленного для примера структурной формулой 3, дает продукт присоединения 4. Реакцию проводят в присутствии основания, которое является либо неорганическим основанием (гидроокись калия или натрия, карбонат натрия или калия и так далее), органическим основанием (третичные амины), литийорганическим соединением, как бутиллитий или фениллитий, или эпоксидом, как 1,2-бутиленоксид. Предпочтительными растворителями в случае использования неорганического основания являются вода и смешивающиеся с водой растворители (ацетон, тетрагидрофуран или спирты и так далее); в случае применения органического основания - инертный растворитель, как хлористый метилен, хлороформ, бензол, тетрагидрофуран; в случае применения органолития - бензол или тетрагидрофуран и в случае эпоксида - непосредственно эпоксид (например, 1,2-бутиленоксид). Температура реакции находится в пределах от -20 до 80°C. Предпочтительные условия приводятся в примерах.

В реакции Виттига согласно схеме 1 изомер Е является основным продуктом. Постоянно образуется менее 10 % Z-изомера, его количество зависит от реактивов и условий.

4 $\rightarrow$ 5

Соединение 4 обращают в сульфоксид 5 окислителем, который может быть

перекисью водорода или перкислотой, предпочтительно *m*-хлорнадбензойной кислотой. Температура находится в пределах от -20°C до комнатной температуры, и может быть использован любой подходящий растворитель, предпочтительно хлорированный углеводород или бензол. 5→6

Раскисление сульфоксида 5 проводят в присутствии трехбромистого фосфора в диметилформамиде или в смешанном растворителе диметилформамида и *N*-метилацетамида. Температура реакции находится в интервале от -40 до 0°C.

6→7

Защитные группы R¹ и R¹⁰ удаляют и используют условия реакции в зависимости от природы защитных групп. В случае, если R¹⁰ является трет.-бутоксикарбонилем и R¹ является бензгидрилом применяют трифторуксусную кислоту при температуре от -20°C до комнатной температуры (около 22°C).

7→8

Ацилирование соединения 7 может быть проведено органической кислотой, которая активирована известными реактивами, предпочтительно хлористым тионом, хлористым оксалилом, дициклогексилкарбодиимидом, бис-[бензтиазолил-(2)] дисульфидом, *N*-оксибензотриазолом или солью 2-гало-*N*-метилпиридина. Реакцию проводят с основанием или без него (неорганические или органические основания) в зависимости от метода активации, и может быть использован широкий спектр растворителей от воды и смешивающихся с водой растворителей до инертных растворителей, как хлороформ, диметилформамид или диметилсульфоксид. Если необходимо, то с группы R³ может быть далее снята защита в условиях реакции, подходящих для удаления защитной группы.

8→9

Карбоксильная функция во 2 положении соединения 8 превращается в пролекарственный сложный эфир, который легко гидролизуетс*я in vivo*. R^p может быть любым таким сложным эфиром, известным в данной области при этерификации с соответствующим спиртом R^p или при обработке соответствующим галогенидом R^p и основанием; предпочтительные сложные эфиры перечислены в примерах. Если необходимо, то в группе R³ может быть далее снята защита в условиях реакции, пригодных для удаления защитной группы.

Схема 2

10 + 11 → 4

Соединение 4 может быть получено из соли Виттига формулы 10 и кетолактама 11 в условиях, аналогичных условиям реакции 1 или 2 + 3 → 4.

Последовательности реакций от соединения 4 до соединения 9 те же, что описаны в схеме 1.

В обратной реакции Виттига согласно схеме 2 (которая предпочтительно применяется в случае 4-звенных колец) отношение изомеров *Z/E* обычно колеблется от 4:1 до 1:1.

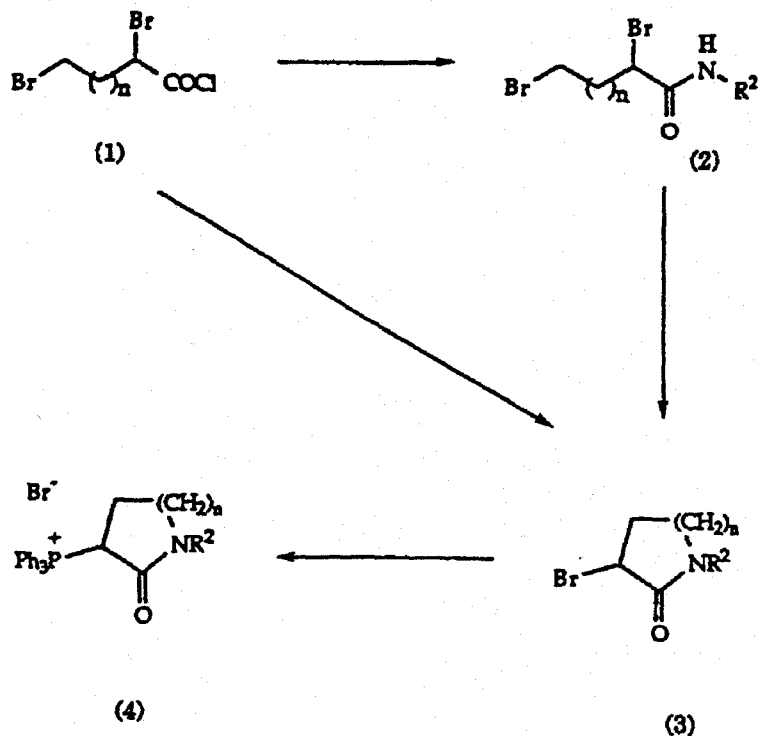
Разделение *Z*- и *E*-изомеров друг от друга осуществляют известным способом, как хроматография на силикагеле в подходящем растворителе или в смеси растворителей, как этилацетат, *n*-гексан, хлористый метилен или их смеси.

Карбоксизащитная группа R^r на схемах 1 и 2, при необходимости, может сохраняться до продукта (8) и затем может быть отщеплена. Восстановление сульфоксида (операция 5 → 6) может быть проведено на стадиях продуктов 8 или 9 на схемах 1 и 2, то есть может проводиться как конечная операция. Реакция Виттига согласно схемам 1 и 2 также может быть отложена, а именно 3-формилцефалоспорин (1) или (2) ацилируют по аналогии с 6→7→8 и затем подвергают реакции Виттига аналогично схемам 1 и 2. В таких реакциях карбоксизащитная группа R¹ должна присутствовать и только после реакции Виттига должна быть отщеплена.

Гетероциклические реактивы (3) и (11) на схемах 1 и 2 предпочтительно готовят

согласно следующим ниже схемам реакций 3, 4 и 5. Следует заметить, что гетероциклические 5- и 6-звенные кольца ($n = 1$ или 2) предпочтительно получают согласно схеме 3 и 4 и далее обрабатывают согласно схеме 1. С другой стороны, гетероциклические 4-кольца ($n = 0$) предпочтительно получают по схеме 5 и далее обрабатывают согласно схеме 2.

Схема 3



где $n = 1$ или 2 ;

R^2 - имеет значения, определенные ранее;

Ph - фенил.

Процессы по схеме 3 выполняли следующим образом:

1→2

Хлорангидриды дибромокислоты (1, $n = 1,2$) могут быть превращены в амиды (2) с использованием соответствующих аминов или аминогалоидоводородов и неорганических оснований, как гидроокись натрия или калия, карбонат натрия или калия и так далее, органических оснований, как метилат натрия, или третичных аминов, как триэтиламин, диизопропилэтиламин и так далее. Реакцию проводят в двухфазной смеси растворителей, как смесь вода/дихлорметан или вода/хлороформ, если используют неорганические основания. В случае, если применяют органические основания или третичные амины, то предпочтителен инертный растворитель, как хлористый метилен, хлороформ, бензол, тетрагидрофуран и так далее. Реакция протекает в интервале температур от -10 до 100°C .

2→3

Циклизацию N-замещенных диброамидов (2) можно осуществить в обычных условиях каталитического переноса фаз, используя катализаторы, как Dowex 2x10, соли тетраалкиламмония, соли тетраалкилариламмония, простые краун-эфиры и так далее с основаниями, как водная гидроокись натрия или калия, карбонат натрия или калия и так далее.

Альтернативно сильные основания, как гидрид натрия, диизопропиламид лития, трет.-бутилат калия, могут быть использованы в растворителях, как тетрагидрофуран, дихлорметан, диметоксиэтан или диэтиловый эфир, при температуре реакции от -78 до $+80^\circ\text{C}$.

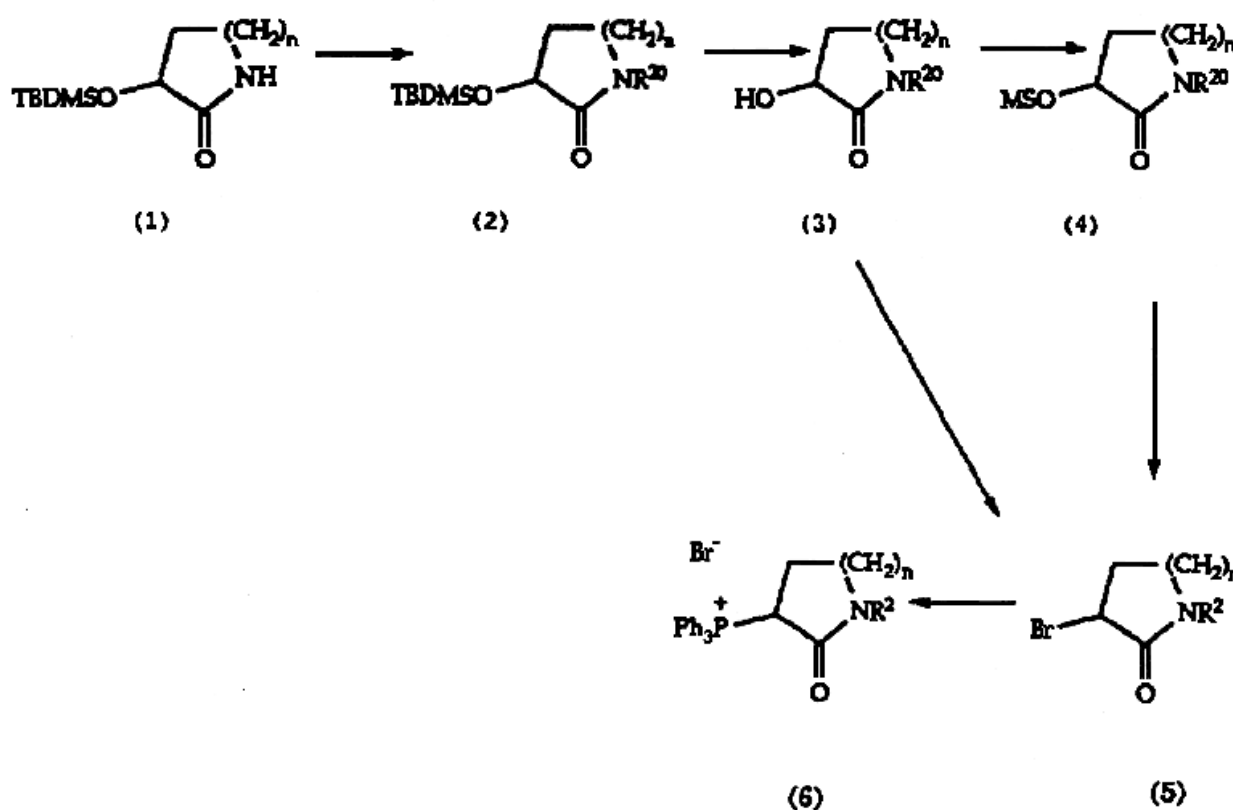
1→3

Прямая конверсия хлорангидридов кислоты в бромлактамы возможна, если первую операцию (1→2) проводить в двухфазной смеси растворителей, как вода/дихлорметан или вода/хлороформ и так далее, в присутствии гидроокиси натрия или калия в качестве основания. Катализатор, как Dowex 2x10, соли тетраалкиламмония, соли тетраалкилариламмония, простые краун-эфиры добавляют, когда результаты тонкослойной хроматографии или жидкостной хроматографии высокого давления показывают, что произошло образование амида (2). Температуры реакции - в интервале от 0 до 50°C.

3→4

Соли трифенилфосфония (4) могут быть получены обработкой бромлактамов трифенилфосфином в растворителях, как тетрагидрофуран, толуол, бензол, этилацетат, дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ и так далее, при температурах от 0 до 150°C.

Схема 4



где $n = 1$ или 2 ;

R^{20} представляет собой низший алкил-Qm, аралкил-Q, арил-Q;

Q представляет собой $-\text{CO}-$ или $-\text{SO}_2-$;

$m = 0$ или 1 ;

TBDMS обозначает t-бутилдиметилсилил;

Ms - метилсульфонил.

Процессы согласно схеме 4 проводили следующим образом.

Известный 3-трет.-бутилдиметилсилилоксипирролидин-2-он (J. Org. Chem. 55. 3684 (1990)) (1) ацилируют, сульфонируют или алкилируют соответствующими галоидангидридами, сульфонилгалогенидами или алкилгалогенидами при использовании неорганических оснований, таких как гидроокись натрия или калия, карбонат натрия или калия и так далее, или оснований, как гидрид натрия или калия, литийорганических соединений, как бутиллитий, диизопропиламид лития, или третичных аминов, таких как триэтиламин, диизопропилэтиламин. Реакцию проводят в растворителе, таком как вода или смешивающиеся с водой растворители, как ацетон, тетрагидрофуран или спирт, как

метанол или этанол, если применяют неорганические основания. В случае применения гидридов, литийорганических оснований или третичных аминов предпочтительны инертные растворители, как хлористый метилен, хлороформ, бензол, тетрагидрофуран и так далее. Температуры реакции - в интервале от -78 до 150°C .

2→3

Защитную группу в соединении (2) можно удалить стандартными методами, описанными в литературе, такими как обработка эфиром трехфтористого бора в галоидированном углеводородном растворителе, как хлороформ или хлористый метилен; обработкой фтористым тетрабутиламмонием в органическом растворителе, как тетрагидрофуран, обработкой фторидом калия в 18-краун-эфире в органическом растворителе, как хлористый метилен или тетрагидрофуран: или обработкой катализатором Dowex W-X8 в метаноле, при этом все обработки проводятся примерно при комнатной температуре.

3→4

Оксигруппа соединения (3) может быть превращена в метилсульфонат с использованием хлористого метилсульфонила в растворителе, таком как хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан, тетрагидрофуран, диоксан, и основания, как гидрид натрия, триэтиламин, диизопропилэтиламин. Температура реакции может находиться в интервале от -80 до 150°C .

4→5

Метилсульфонат (4) может быть превращен в бромид с использованием бромистого тетрабутиламмония или бромистого тетраалкил - или тетраалкилариламмония в растворителе, как диметилформамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, диоксан, хлористый метилен, хлороформ, бензол и так далее. Температура реакции находится в интервале от -10 до 150°C .

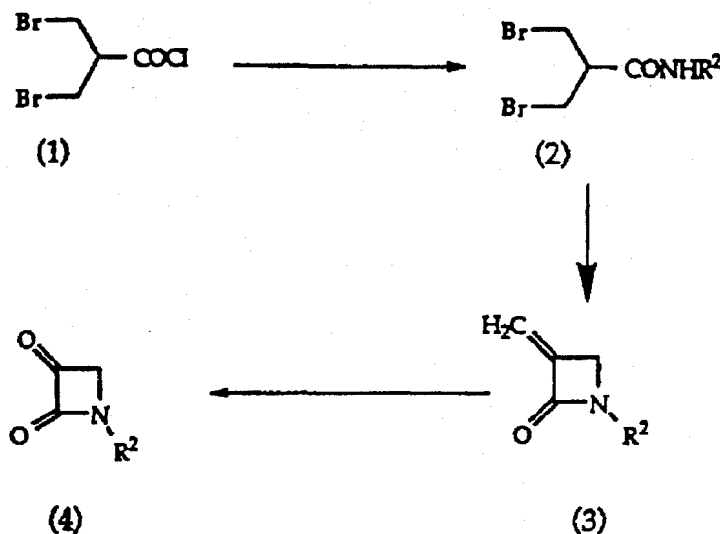
3→5

Альтернативно спирт (3) может быть непосредственно превращен в бромид с использованием дибромтрифенилфосфорана в растворителе, таком как диметилформамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, диоксан, хлористый метилен, хлороформ, бензол и так далее. Температура реакции может быть в интервале от -10 до 150°C .

5→6

Соль трифенилфосфония (6) может быть получена взаимодействием бромлактама (5) в растворителе, таком как тетрагидрофуран, толуол, бензол, этилацетат, дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ и так далее, с трифенилфос-фином в интервале температур от 0 до 120°C .

Схема 5



R² - имеет значения, определенные выше.

Процессы по схеме 5 выполняли следующим образом.

1→2

Амиды (2) могут быть получены известными в литературе методами из известного хлорангидрида дибромсоединения (1) (J. Org. Chem., 20, 780 (1955)).

2→3

Метиленациетиноны (3) получали по аналогии с известными методами (J. Chem. Soc. Chem. Commun., 903 (1978)) обработкой соединения (2) основанием, таким как гидроокись натрия или калия, карбонат натрия или калия и так далее, в обычных условиях фазового переноса, используя соли тетраалкил- или тетраалкилариламмония или Dowex 2x10 в качестве катализатора переноса фаз. Растворители, как тетрахлорметан, дихлорметан, дихлорэтан и так далее, могут быть использованы в интервале температур от -10 до 50°C.

3→4

Кетон (4) может быть получен озонолизом в растворителях, как дихлорметан, этилацетат, метанол или в их смесях с добавлением пиридина, карбоната кальция и так далее или без добавления таковых. Реакцию проводят в интервале температур от -78 до 0°C.

Альтернативно соединение (4) может быть получено с использованием окислительных реактивов, как надйодистая кислота, (мета)-периодат калия или натрия, перманганат натрия или калия и так далее с тетраоксидом осмия или тетраоксидом рутения в растворителях, таких как тетрагидрофуран, диоксан, спирты, ацетон с добавлением воды. Температура реакции находится в интервале от 15 до 50°C.

Подготовка исходных и предисходных исходные материалы соединений для получения конечных продуктов согласно настоящему изобретению описаны ниже под заголовком "Получения 1-18". Затем следует описание "Примеров 1-29", иллюстрирующее получение конечных продуктов согласно настоящему изобретению.

В примерах, представленных ниже, применяются две различных номенклатуры названий конечных продуктов, и обе являются официальными, а именно:

Chemical Abstracts Service, P.O.Box 3012, Columbus, Ohio 43210;

- Beilstein-Institut für Literatur der organischen Chemie, Varrentrappstrasse 40-42, Carl-Bosch-Haus, D-6000 Frankfurt(Main) 90.

Для наглядности конечный продукт по примеру 21 определен ниже согласно обеим номенклатурам:

"Chemical Abstracts": [6R-13(E),6 α ,7 β (Z)]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино) ацетил] амино] -3-[(1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

"Beilstem": (6R,7R)-7-[(Z)-2-(амино-тиазол-4-ил)-2-оксиимино-ацетидамино]-3-[(E)-1-циклопропил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

Получение 1

рац-2,4-дибром-N- (2,2,2-трифторэтил) – бутанамид

181 г (1.3 моля) гидрохлорида 2,2,2-трифторэтиламина растворяли в 165 мл воды и добавляли 840 мл дихлорметана. Смесь охлаждали до 0°C и энергично перемешивали. В течение 14 минут добавляли раствор 312 г (1.18 моля) хлорангидрида 2,4-дибромбутановой кислоты (J. Med. Chem., 1987, 30, 1995) в 165 мл дихлорметана. После этого добавляли 109 г (2.71 моля) гидроокиси натрия в 165 мл воды со скоростью, приводящей к поддержанию температуры между 7 и 10°C, и перемешивание продолжали 4 часа при этой температуре. Затем фазы разделяли. Водную фазу два раза экстрагировали 200 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы промывали один раз 300 мл 0.5M HCl, один раз 300 мл 5 %-ного раствора бикарбоната натрия и один раз 300 мл рассола и сушили над сульфатом магния. После выпаривания растворителя получали твердое

бесцветное вещество. Выход: 268 г (69.5 % масс.)

ИК-спектр (KBr): 1670, 1556 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 328 (M^+)

Способом, описанным в предыдущем примере, получали также следующие соединения:

N-аллил-2,4-дибром-бутирамид

ИК-спектр (пленка): 1660 cm^{-1}

Масс-спектр: 204 (M-Br) (R,S)-2,4-дибром-N-проп-2-инил-бутирамид

Спектр ЯМР (DMSO-d_6): δ = 2.39 (2H, q), 3.18 (1H, t), 3.57 (2H, m), 3.91 (2H, m), 4.52 (1H, t), 8.91 (1H, шир.t).

(R,S)-2,4-дибром-N-цианометилбутирамид

ИК-спектр (KBr): 2245, 1665, 1537 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 285 ($\text{M}+\text{H}^+$)

(R,S)-2,4-дибром-N-пиридин-4-илбутирамид

(R,S)-2,5-дибромпентаноилхлорид [Chem. Pharm. Bull 30, 1225 (1982)].

2,2,2-трифторэтиламид (R,S)-2,5-дибромпентановой кислоты

ИК-спектр (KBr): 1663 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 341 (M^+)

Циклопропиламид (R,S)-2,5-дибромпентановой кислоты

ИК-спектр (KBr): 1652 cm^{-1}

Масс-спектр: 218 (M-Br) $^+$

(R,S)-2,4-дибром-N-пиразин-2-илбутирамид

ИК-спектр (KBr): 1698 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 321 (M)

(R,S)-2,4-дибром-N-циклопропилметилбутирамид

ИК-спектр (KBr): 1651 cm^{-1}

Масс-спектр: 298 ($\text{M}+\text{H}^+$)

(R,S)-2,4-дибром-N-(2-цианоэтил)-бутирамид

ИК-спектр (KBr): 2240, 1661, 1546 cm^{-1}

Масс-спектр: 299 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Получение 2

а) рац-3-бром-1-(2,2,2-трифторэтил) -2 -пирролидон

268 г (0.82 моля) рац-2,4-дибром-N-(2,2,2-трифторэтил)-бутанамида растворяли в 2 л дихлорметана и 950 мл 50 % раствора гидроокиси натрия и добавляли 26.8 г катализатора Dowex 2x10. Смесь энергично перемешивали 1.5 часа при комнатной температуре. Затем смесь выливали на 2 л смеси льда и воды и фазы разделяли. Водную фазу два раза экстрагировали 1 л дихлорметана, и объединенные органические фазы промывали один раз 1 л воды, один раз 1 л 10 % раствора хлористого натрия и сушили над сульфатом магния. После выпаривания растворителя при 50°C получали бесцветное вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Выход: 190.7 г (95 % масс.)

ИК-спектр (пленка): 1717, 1267 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 245 (M^+).

По способу, описанному выше, получали также следующие соединения:

рац-3-бром-1-циклопропил-2-пирролидинон

Элементный анализ:

Вычислено С 41.20 Н 4.94 N 9.86 Br 39.16

Найдено С 40.85 Н 5.05 N 7.01 Br 39.77

(R,S)-1-аллил-3-бромпирролидин-2-он

ИК-спектр (пленка): 1649 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 203 (M^+).

(R,S)-3-бром-1-(5-метилизоксазол-3-ил) -пирролидин-2-он

ИК-спектр (KBr): 1715, 1614, 1513, 1456, 1306, 1262 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 244 (M-1); 165 (M-Br)

(R,S)-3-бром-1-пиридин-2-ил-пирролидин-2-он

ИК-спектр (KBr): 1703, 1588, 1434, 1399 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 240 (M-1); 161 (M-Br)

(R,S)-3-бром-1-пиридин-3-илпирролидин-2-он

ИК-спектр (KBr): 1699, 1578, 1483, 1430, 1399, 1304 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 240 (M-1)

(R,S)-1-(3-бром-2-оксо-пирролидин-1-ил)-оксазолидин-2-он

ИК-спектр (KBr): 1760, 1713, 1218 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 249 (M); 169 (M-Br)

(R,S)-3-бром-1-(5-трифторметил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-пирролидин-2-он

ИК-спектр (KBr): 1722, 1499, 1476, 1335, 1155, 1038 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 315 (M-H), 236 (M-Br)

(R,S)-3-бром-1-тиазол-2-ил-пирролидин-2-он

ИК-спектр (KBr): 1705, 1505, 1462, 1384, 1326, 1263 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 246 (M-H)

(R,S)-3-бром-1-проп-2-инилпирролидин-2-он

Спектр ЯМР (DMSO-d_6) δ = 2.20 (1H, m), 2.56 (1H, m), 3.32 (1H, t), 3.46 (2H, m), 4.08 (2H, m), 4.70 (1H, m).

Смесь (R,S)- и (S,R)-3-бром-1-[(R,S)-1,1-диоксо-тетрагидротиофен-3-ил]-пирролидин-2-она

ИК-спектр (KBr): 3435, 2949, 1687, 1432, 1297, 1126 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 202 (M-Br)

(R,S)-3-бром-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-пирролидин-2-он

ИК-спектр (KBr): 3431, 2968, 1695, 1501, 1419, 1288 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 270 (M-H)

(R,S)-3-бром-1-пиридин-4-ил-пирролидин-2-он

(R,S)-3-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-пиперидин-2-он

ИК-спектр (пленка): 1760 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 259 (M^+)

(R,S)-3-бром-1-циклопропилпиперидин-2-он

ИК-спектр (пленка): 1658 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 217 (M^+)

(P,8)-3-бром-1-пиразин-2-илпирролидин-2-он

ИК-спектр (KBr): 1707 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 241 (M)

(R,S)-3-бром-1-циклопропилметилпирролидин-2-он

ИК-спектр (пленка): 1700 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 189 ($\text{M-C}_3\text{H}_4$)

b) (R,S)-3-бром-2-оксопирролидин-1-илацетонитрил

(R,S)-2,4-дибром-N-цианометилбутирамид (11.26 г, 39.7 ммоль) добавляли малыми порциями к суспензии гидроксида натрия (1.14 г, 47.5 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при 0°C и 1 час при комнатной температуре, затем выливали в насыщенный раствор хлористого аммония (250 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 раза по 150 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (150 мл), сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь этилацетат/н-гексан в отношении 2:1.

Выход: 6.52 г (81 % масс.)

ИК-спектр (KBr): 2245, 1709 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 202 (M^+)

Способом, описанным выше, получали также следующие соединения:

(R,S)-3-(3-бром-2-оксопирролидин-1-ил)-пропионитрил

ИК-спектр (пленка): 2249, 170 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 216 (M^+)

Получение 3

Рац-[2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-пирролидин-3-ил]-трифенилфосфонийбромид

189 г (0.77 моля) рад-3-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-пирролидона

растворяли в 1 л толуола и добавляли 222 г (0.85 моля) трифенилфосфина. Смесь оставляли на ночь при нагревании с обратным холодильником в атмосфере аргона, продукт начинал выпадать в осадок. Затем смесь охлаждали до 5°C и слегка коричневатые кристаллы отфильтровывали. Их дважды перемешивали в 1 л тетрагидрофурана, фильтровали и сушили в вакууме при 50°C.

Выход: 308 г (79 % масс.) бесцветных кристаллов

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ [частей на миллион] 2.17 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 3H), 3.93 (dd, 1H), 4.24 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.60-8.03 (аром., m, 15H)

ИК-спектр (KBr): 1690 cm^{-1} Масс-спектр (ISP): 428.3 (M^+)

Элементный анализ для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrF}_3\text{NOP}$:

Вычислено: C 56.71 H 4.36 N 2.76

Найдено: C 56.64 H 4.37 N 2.60.

Способами, описанными выше, получали также следующие соединения:

(R, S) - (1-циклопропил-2-оксопирролидин-3-ил) -трифенилфосфонийбромид

Элементный анализ:

Вычислено: C 64.39 H 5.40 N 3.00 P 6.64 Br 17.13

Найдено: C 64.12 H 5.48 N 2.69 P 6.56 Br 17.36

(R,S)-[1-(5-метилизоксазол-3-ил)-2-оксопирролидин-3-ил] - трифенилфосфоний-бромид

Масс-спектр (ISP): 427.5 (M^+)

ИК-спектр (KBr): 1709, 1608, 1504, 1436, 1276, 1110 cm^{-1}

(R, S) - (2-оксо-1-пиридин-2-илпирролидин-3-ил) -трифенилфосфонийбромид

Масс-спектр (ISP): 423.4 (M^+)

ИК-спектр (KBr): 1697, 1587, 1469, 1436, 1394, 1305 cm^{-1}

(R,S)-(2-оксо-1-пиридин-3-илпирролидин-3-ил) -трифенилфосфонийбромид

Масс-спектр (ISP): 423.4 (M^+)

ИК-спектр (KBr): 1693, 1486, 1437, 1391, 1307, 1109 cm^{-1}

(R,S)-[2-оксо-1-(2-оксо-оксазолидин-3-ил)-пирролидин-3-ил]-трифенилфосфоний-бромид

Масс-спектр (ISP): 431.4 (M-Br)

ИК-спектр (KBr): 1774, 1711, 1439, 1111 cm^{-1}

(R,S)-[2-оксо-1-(5-трифторметил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-пирролидин-3-ил]-трифенилфосфонийбромид

Масс-спектр (ISP): 498.4 (M-Br)

ИК-спектр (KBr): 3435, 1707, 1473, 1438, 1332 cm^{-1}

(R,S)-(2-оксо-1-тиазол-2-илпирролидин-3-ил) -трифенилфосфонийбромид

Масс-спектр (ISP): 429.5 (M-Br)

ИК-спектр (KBr): 2781, 1694, 1504, 1460, 1437, 1324 cm^{-1}

(R,S)-1-(аллил-2-оксопирролидин-3-ил)-трифенилфосфонийбромид

Масс-спектр (ISP): 466.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

ИК-спектр (KBr): 1685 cm^{-1}

(R,S)-(2-оксо-1-проп-2-инилпирролидин-3-ил)-трифенилфосфонийбромид

Масс-спектр (ISP): 384.3 (M^+)

ИК-спектр (KBr): 1690 cm^{-1}

(R,S)-(1-цианометил-2-оксо-пирролидин-3-ил)-трифенилфосфонийбромид

Масс-спектр (ISP): 385.4 (M^+)
 ИК-спектр (KBr): 2240, 1695 cm^{-1}
 Смесь [(R,S)- и ((S,R)-1-[(R,S)-1,1-диоксотетрагидротиофен-3-ил] -2-оксопирролидин-3-ил]-трифенилфосфонийбромид
 Масс-спектр (ISP): 464.4 ($M\text{-Br}$)
 ИК-спектр (KBr): 3431, 1684, 1437, 1300, 1114 cm^{-1}
 (R,S)-[1-(6-метоксипиридин-3-ил) -2 -оксопирролидин-3 -ил] - трифенилфосфоний-бромид
 Масс-спектр (ISP): 453.4 ($M\text{-Br}$)
 ИК-спектр (KBr): 1688, 1602, 1493, 1437 cm^{-1}
 (R,S)- (2-оксо-1-пиридин-4-ил-пирролидин-3-ил)-трифенилфосфонийбромид
 (R,S)-[2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-пиперидин-3-ил]-трифенилфосфонийбромид
 Масс-спектр (ISP): 442.4 (M^+)
 ИК-спектр (KBr): 1747 cm^{-1}
 (R,S)- (1-циклопропил-2-оксопиперидин- 3 -ил) -трифенилфосфонийбромид
 Масс-спектр (EI): 400.2 (M^+)
 ИК-спектр (KBr): 1638 cm^{-1}
 (R,S)-(2-оксо-1-пирразин-2-илпирролидин-3-ил)-трифенилфосфонийбромид
 Масс-спектр (ISP): 424.5
 ИК-спектр (KBr): 1697 cm^{-1}
 Смесь (R)- и (S)-(1-циклопропилметил-2-оксо-пирролидин-3-ил)-трифенилфосфонийбромид
 Масс-спектр (ISP): 400.4 (M^+)
 ИК-спектр (KBr): 1679 cm^{-1}
 (R,S)-[1-(2-пианоэтил)-2-оксопирролидин-3-ил] - трифенилфосфонийбромид
 Масс-спектр (ISP): 399.4 (M^+)
 ИК-спектр (KBr): 2244, 1688, 1639 cm^{-1}
 (R,S)-(2-оксо-1 -фенилпиперидин-3-ил)-трифенилфосфонийбромид
 Масс-спектр (ISP): 436.4 (M^+)
 ИК-спектр (KBr): 1645, 1437 cm^{-1}
 Получение 4 (R,S)-3-(третбутилдиметилсиланилокси)-1-(4-метилфенилсульфонил) -пирролидин-2 -он
 16 г (0.070 моля) (R,S)-3-(трет.-бутилдиметилсилилокси)-пирролидин-2-она [J. Org. Chem. 55, 3684 (1990)] растворяли в 150 мл тетрагидрофурана и охлаждали до -78°C . По частям добавляли гидрид натрия (3 г, 0.077 моля) и суспензию перемешивали 30 минут. По каплям в течение 30 минут добавляли раствор толуол-4-сульфохлорида (14.7 г, 0.077 моля) в тетрагидрофуране и смесь оставляли для взаимодействия на 1 час при -78°C и на ночь при 0°C . Затем осторожно добавляли несколько мл воды и раствор выпаривали. Полученное желтое масло растворяли в 300 мл этилацетата, 2 раза промывали 150 мл воды, 1 раз 150 мл рассола и сушили над сульфатом магния. После концентрирования органической фазы остаток перемешивали в смеси 100 мл н-гексана и 40 мл диэтилового эфира, охлаждали до 0°C , твердое вещество отфильтровывали и сушили.
 Выход: 17.6 г (68 масс. %) бесцветных кристаллов
 Масс-спектр (ISP): 354 ($M\text{-CH}_3$)
 ИК-спектр (KBr): 1742 cm^{-1}
 По описанной выше методике получали также следующие соединения: третбутиловый эфир (R,S)-[(3-трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-оксопирролидин-1-ил]-уксусной кислоты
 Спектр ЯМР (DMSO-d_6) δ 0-0 (6H, s), 0.78 (9H, s), 1.32 (9H, s), 1.67 (1H, m), 2.25 (1H, m), 3.20 (2H, m), 3.79 (2H, dd), 4.22 (1H, t).

Получение 5

(R,S)-3-окси-1-(4-метилфенилсульфонил)-пирролидин-2-он

15.86 г (0.043 моля) (R,S)-3-(третбутилдиметилсиланилокси)-1-(4-метилфенилсульфонил)-пирролидин-2-он растворяли в 250 мл хлороформа и оставляли на ночь для взаимодействия с 16 мл эфирата трехфтористого бора. Растворитель выпаривали и pH остатка устанавливали равным 7 при помощи насыщенного раствора бикарбоната натрия и 2 раза экстрагировали 300 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы 3 раза промывали 300 мл воды, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Полученный твердый материал перемешивали 2 часа в диэтиловом эфире, охлаждали и отфильтровывали.

Выход: 7.27 г (66.4 % масс.)

ИК-спектр (KBr): 1731 см^{-1} Масс-спектр (EI): 256 (M+H)⁺

Согласно описанному выше процессу получали также следующие соединения:

Третбутиловый эфир (R,S)-(3-окси-2-оксопирролидин-1-ил)-уксусной кислоты

ИК-спектр (KBr): $1740, 1688\text{ см}^{-1}$ Масс-спектр (EI): 142 (M-OC₄H₉), 159 (M-C₄H₈)

Получение 6

(R,S)-1-(4-метилфенилсульфонил)-2-оксопирролидин-3-иловый эфир метансульфокислоты

7.2 г (28.2 ммоль) (R,S)-3-окси-1-(4-метилфенилсульфонил)-пирролидин-2-он и 4.7 мл (33.8 ммоль) триэтиламина растворяли в 100 мл дихлорметана и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли 2.6 мл (33.8 ммоль) метансульфохлорида и смесь перемешивали 30 минут при 0°C - 5°C и 1 час при комнатной температуре. Затем смесь промывали по одному разу 100 мл воды, разбавленной хлористо-водородной кислотой, 5 %-ным раствором бикарбоната натрия и водой. Органическую фазу сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток перемешивали в диэтиловом эфире, твердое вещество отфильтровывали и сушили.

Выход: 8.14 г (87 % масс.) ИК-спектр (KBr): 1751 см^{-1} Масс-спектр (EI): 269 (M-SO₂)

По описанной выше процедуре получали также следующие соединения:

Третбутиловый эфир (R,S)-(3-метилсульфонилокси-2 -оксо-пирролидин-1-ил)-уксусной кислоты

ИК-спектр (KBr): $1739, 1702\text{ см}^{-1}$

Масс-спектр (EI): 220 (M-третбутилокси)

(R,S)-1-(4-метоксибензоил)-2-оксо-пирролидин-3-иловый эфир метансульфокислоты

Спектр ЯМР (DMSO-d₆) δ (частей на миллион) 2.38 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.84 (s и m, 4H), 5.50 (dd, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.62 (d, 2H).

Получение 7 (R,S)-3-бром-1-(4-метилфенилсульфонил)-пирролидин-2-он

8.1 г (24.3 ммоль) (R,S)-1-(4-метилфенилсульфонил)-2-оксо-пирролидин-3-илового эфира метансульфоновой кислоты и 8.4 г (29.2 ммоль) тетрабутиламмонийбромида подвергали взаимодействию в 60 мл диметилформамида при 80°C в течение 3 часов. Затем растворитель выпаривали, и остаток растворяли в 300 мл этилацетата. Остаток трижды промывали водой по 150 мл, 1 раз 150 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 1 раз рассолом. Органическую фазу сушили над сульфатом магния и концентрировали, остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент - смесь н-гексана/этилацетата в отношении 4:1).

Выход: 5.57 г (72 % масс.) ИК-спектр (KBr): 1738 см^{-1} Масс-спектр (RI): 253 (M-SO₂)

Согласно описанному выше процессу получали также следующие соединения:

(R,S)-3-бром-1-(4-метоксибензоил)-пирролидин-2-он

Спектр ЯМР (DMSO- d_6): δ [частей на миллион] 2.29 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 4.90 (dd, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.62 (d, 2H).

Третбутиловый эфир (R,S)-(3-бром-2-оксо-пирролидин-1-ил)-уксусной кислоты

Спектр ЯМР (DMSO- d_6): δ 1.42 (9H, s), 2.20 (1H, m), 2.61 (1H, m), 3.38 (2H, m), 3.95 (2H, dd), 4.69 (1H, m).

Получение 8

(R,S)-[1-(4-метилфенилсульфонил) -2 -оксо-пирролидин-3-ил]-трифенилфосфоний-бромид

5.5 г (17.28 ммоль) (R, S)-3-бром-1-(4-метилфенилсульфонил)-пирролидин-2-она растворяли в 80 мл тетрагидрофурана и добавляли 5.4 г (20.74 ммоль) трифенилфосфина. Смесь нагревали с обратным холодильником 72 часа. Твердое вещество отфильтровывали и сушили.

Выход: 6.4 г (64 % масс.)

ИК-спектр (KBr): 1724 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 500.3 (M+H)⁺

Согласно описанному выше процессу по предыдущему примеру получали также следующие соединения:

[1-(4-метоксибензоил)-2-оксопирролидин-3-ил] -трифенилфосфонийбромид

ИК-спектр (KBr): 1725, 1684 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 480 (M⁺)

(R,S)-(1-третбутоксикарбонилметил-2-оксо-пирролидин-3-ил) - трифенилфосфоний-бромид

Спектр ЯМР (DMSO- d_6): δ [част.млн] 1.39 (s, 9H), 2.38 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 5.72 (m, 1H), 7.7-7.9 (m, 15H).

103

Получение 9

3-бром-2-бромметил-N-фенилпропионамид

2.45 г (10 ммоль) 3-бром-2-бромметилпропионовой кислоты (J. Org. Chem. 20, 780 (1955)) нагревали с обратным холодильником в 2 мл тионилхлорида в течение 3.5 часов. Избыток тионилхлорида удаляли затем в вакууме и остаток дважды выпаривали с 3 мл толуола. Остаток растворяли в 5 мл бензола и по каплям добавляли к раствору 2 мл (22 ммоль) анилина в 25 мл бензола при 10-20°C. Через 4 часа к суспензии добавляли 50 мл этилацетата, и смесь экстрагировали 0.2N хлористо-водородной кислотой, водой, раствором бикарбоната натрия (5 %) и рассолом каждый раз по 25 мл. Органическую фазу сушили над сульфатом магния и выпаривали в вакууме. Твердый остаток кристаллизовали из хлороформа.

Выход: 1.93 г (60 % масс.)

Температура плавления: 143-144°C

Элементный анализ для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}$:

Вычислено: C 37.42 H 3.45 N 4.36 Br 49.78

Найдено: C 37.57 H 3.56 N 4.19 Br 49.96

По описанному выше методу получали следующие дополнительные соединения:

3-бром-2-бромэтил-N-(2,2,2-трифторэтил) -пропионамид

ИК-спектр (KBr): 1666, 1571 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 325 (M)

Получение 10

Метилен-1 -фенилазетидин-2 -он

16.05 г (50 ммоль) 3-бром-2-бромметил-N-фенилпропионамида растворяли в 250 мл дихлорметана и добавляли к раствору 30 г гидроокиси натрия в 30 мл воды. Добавляли 1.6 г бензилтриэтиламмонийхлорида и смесь энергично перемешивали 7 часов. Затем

суспензию выливали в 200 мл этилацетата и органические фазы отделяли, дважды промывали водой по 150 мл и сушили над сульфатом магния.

Выпаривание растворителя давало 8.3 г масла, которое очищали хроматографией на силикагеле (элюент: дихлорметан). Выход: 8.0 г (100 % масс.) Температура плавления: 57-58°C Элементный анализ для $C_{10}H_9NO$:

Вычислено: C 75.45 H 5.70 N 8.80

Найдено: C 75.06 H 5.76 N 8.71

Согласно процедуре, описанной в этом примере, получали следующие дополнительные соединения:

3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-азетидин-2-он

ИК-спектр (KBr): 1740 cm^{-1}

Масс-спектр (EI): 165 (M)

Получение 11

1-фенилазетидин-2,3-дион 800 мг (5 ммоль) метил-1-фенилазетидин-2-она растворяли в 50 мл этилацетата и охлаждали до -70°C. В течение 15 минут через раствор пропускали озон и затем в течение 1 часа - кислород. Затем добавляли 0.5 мл диметилсульфида, и раствор перемешивали 1.5 часа при -70°C. Температуру повышали до 0°C и добавляли 25 мл воды. Через 5 минут органическую фазу отделяли и экстрагировали 50 мл раствора тиосульфата натрия и 50 мл раствора сульфата железа и затем сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент : бензол).

Выход: 114 мг (14.5 % масс.)

Температура плавления: 115-117°C

ИК-спектр (KBr): 1822, 1757 cm^{-1}

Согласно способу, описанному выше, получали также следующее соединение:

1 - (2,2,2 -трифторэтил) - азетидин-2,3-дион

ИК-спектр (KBr): 1838, 1774 cm^{-1}

Элементный анализ для $C_5H_4F_3NO_2$:

Вычислено: C 35.94 H 2.41 N 8.38

Найдено: C 36.18 H 2.66 N 8.17

Получение 12

Дифенилметилэфир (6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[[1,1-диметилэтокси]карбонил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Дифенилметил-[6R-(6 α , 7 β)]-7-[[1,1-диметилэтокси]карбонил]-амино]-3-формил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] -окт-2 -ен-2 -карбоксилат (1.0 г, 2.0 мМ), рац-(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинил)-трифенилфосфонийбромид (1.08 г, 2.43 мМ), 80 мл 1,2-дихлорэтана и 1.20 мл (8.67 мМ) триэтиламина смешивали и помещали в предварительно нагретую масляную баню до 60°C и нагревали 1 час. Летучий материал удаляли при пониженном давлении, и остаток растворяли в 50 мл дихлорметана и промывали водой (2 раза по 10 мл). Дихлорметановый раствор сушили (сульфат натрия) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь этилацетат/н-гексан в отношении 7:3) и получали 0.50 г (40 % масс.) вышеуказанного соединения.

Спектр ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$) δ : 1.45 (s, 9H), 2.72 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.21 (d, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.23-7.30 (m, 10H).

Согласно описанному выше процессу получали также следующие соединения:

Дифенилметилэфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[[1,1-диметилэтокси] карбонил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-3-пирролидинилиден) метил] -5-тиа-1 -азабицикло- [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$) δ : 1.45 (s, 9H), 2.82 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 5.20 (d,

2H), 5.30 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 7.28 (m, 10H).

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1,1-диметил-этоксикарбонил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 1.47 (s, 9H), 2.75 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 5.22 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.30-5.40 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 7.30 (m, 10H).

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-(фенилметокси)-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 1.48 (s, 9H), 2.62 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.24 (d, 2H), 5.40 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.33 (m, 15H).

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 1.45 (s, 9H), 2.82 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 5.27 (d, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.30-5.40 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.0 (t, 1H), 7.25 (m, 13H), 7.72 (d, 2H).

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-3-[[1-4-1(1,1-диметилэтоксикарбонил)фенил]-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 1.48 (s, 9H), 1.60 (s, 9H), 2.82 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 5.27 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.41 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.0 (t, 1H), 7.26 (m, 10H), 7.78 (d, 2H), 8.02 (d, 2H).

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-3-[[1-(2,4-дифторфенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты.

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-3-[[1-[(4-нитрофенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 1.46 (s, 9H), 2.89 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 5.28 (d, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.35-5.42 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.23 (m, 10H), 7.92 (d, 2H), 8.28 (d, 2H).

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты.

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-3-[[1-[(4-нитрофенил)метокси]-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 1.47 (s, 9H), 2.70 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.22 (d, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.30-5.42 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.30 (m, 10H), 7.63 (d, 2H), 8.24 (d, 2H).

Дифенилметилловый эфир [6R-[6α, 7β]]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-3-[[1-фенил-2-оксо-3-пиперидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 1.63, 1.82 (m, 2H), 2.38, 2.58 (m, 2H), 3.52, 3.68 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 5.32-5.44 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.35 (m, 16H).

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-3-[[1-1-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)-1-метилэтил]-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

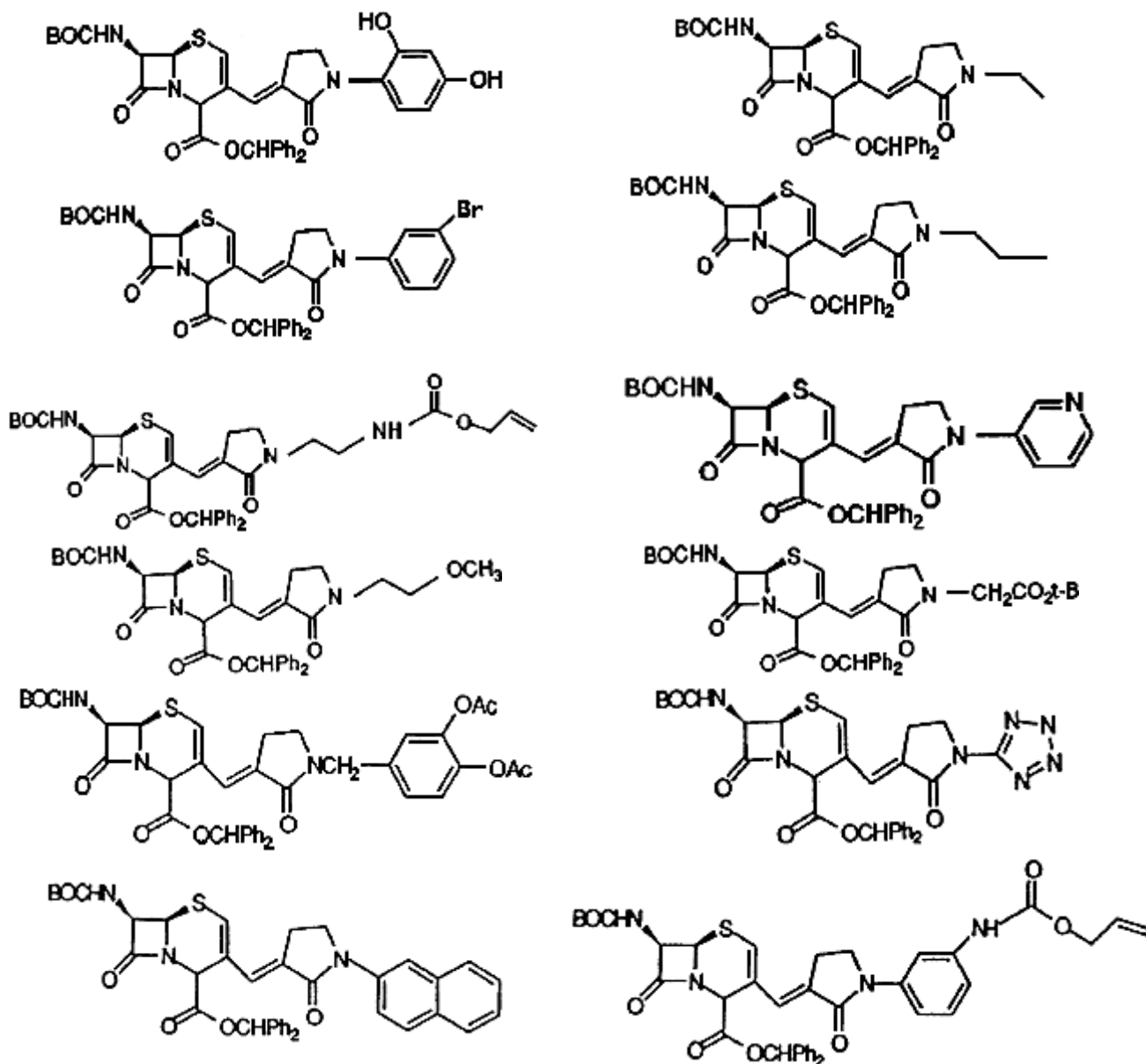
Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.47 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 5.19 (d, 1H), 5.29 (d, 2H), 5.40 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.85 (s, 2H),

7.30 (m, 10H).

(E)-(6R,7R)-2-бензилоксикарбонил-4-[3-(7-третбутоксикарбониламино-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-3-илметил)-2-оксо-пирролидин-1-ил]-1-метилпиридиниййодид (из деметилированного производного с метилйодидом в диметилформамиде при комнатной температуре)

ИК-спектр (KBr): 1784, 1716, 1518 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 653.5 (M^+)



Упомянутые выше промежуточные соединения могут быть также получены способом, описанным в примере 2 ниже.

Получение 13

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-7-[[1-(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-3-[[1-(1,1-диметилэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Рац-(1-[1,1-диметилэтил]-2-оксо-3-пирролидинил)-трифенилфосфонийбромид (1.73 г, 3.58 мМ) и безводный тетрагидрофуран (7 мл) смешивали и охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли 1.6М n-бутиллития в n-гексане (2.09 мл, 3.34 мМ) и перемешивали 1.5 часа при этой температуре. Добавление по каплям дифенилметил-[6R-(6 α ,7 β)]-7-[[1,1-

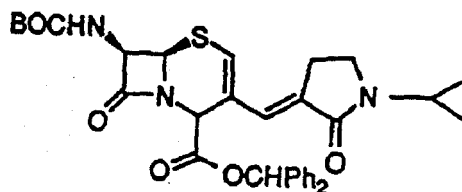
диметилэтокси)-карбонил]-амино]-3-формил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоксилата (1.16 г, 2.39 мМ) в 5.5 мл тетрагидрофурана к этой смеси при температуре ледяной бани сопровождали 1.5-часовым перемешиванием в этой бане. Реакционную смесь выливали в рассол (60 мл) и этилацетат (200 мл) и разделяли. Органическую часть промывали свежим рассолом (60 мл) и сушили (сульфат натрия). Остаток, полученный после удаления осушающего реактива и растворителя, очищали хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюирующего растворителя смесь н-гексана/этилацетата в отношении 2:1. Фракции продукта объединяли, растворитель удаляли, остаток растирали со смесью н-гексан/этилацетат в отношении 3:1 и получали 0.99 г (70.8 % масс.) вышеуказанного целевого соединения.

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ 1.42 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 2.70 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 5.18 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.35 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 11H).

Описанным выше способом получали также следующие соединения:

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-3-[(1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден) метил]-7-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ 0.78 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 2.70 (m, 3H), 3.10 (m, 2H), 5.20 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.41 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 11H).



Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[(1,1-диметил-этокси) карбонил]амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пирролидинилиден] метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 2.80 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 5.18 (d, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.95 (m, 1H) и 7.30 (m, 11H).

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[(1,1-диметил-этокси)карбонил]амино]-3-[[1-(2-фторэтил) -2 -оксо- 3-пирролидинилиден] -метил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 2.75 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.61, 3.75 (m, 2H), 4.48, 4.70 (t, 2H), 5.20 (d, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.40 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 11H).

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[(1,1-диметил-этокси) карбонил]амино]-3-[[1-[1-[1,1-диметилэтокси)карбонил]-1-метилэтил] -2-оксо-3-пирролидинилиден] метил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.47 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 5.19 (d, 1H), 5.29 (d, 2H), 5.40 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.30 (m, 10H).

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбо-ниламино-3-[1-(4-метоксифенил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты в отношении 1:1 (здесь и далее массовое отношение).

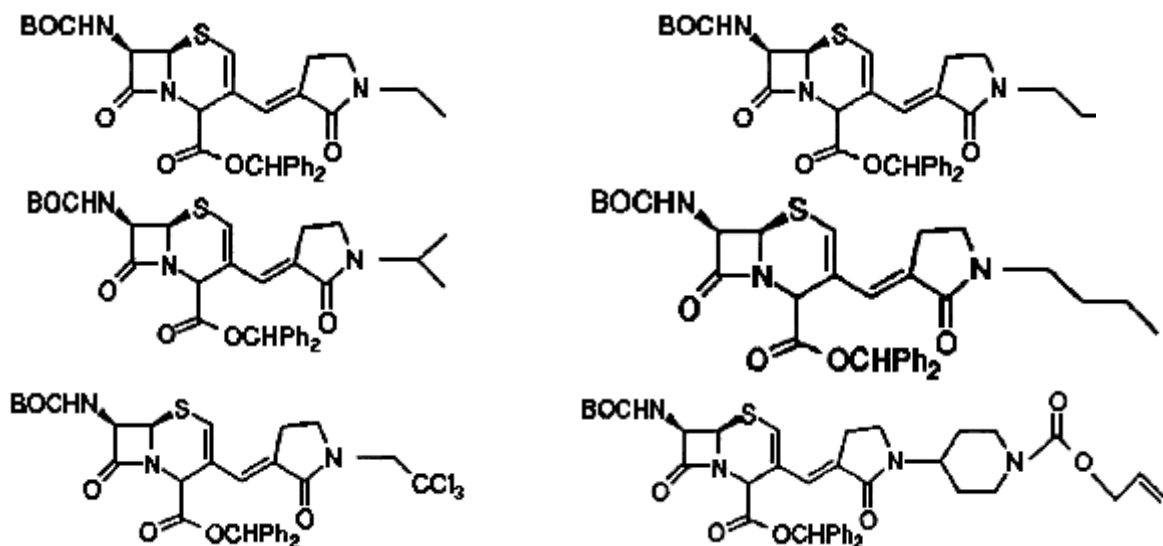
ИК-спектр (KBr): 1780, 1741, 1685, 1521 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 668.5 (M+H)⁺

Бензгидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 1783, 1742, 1718, 1688, 1496 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 669.4 (M+H)⁺



Указанные выше промежуточные соединения примера 2 могут быть также получены способом, описанным в примере 1.

Получение 14

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[[[(1,1-диметилэтокси) карбонил] амино]-8-оксо-3- [[2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил) -3-пирролидинилиден] метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

1.0 г (2 ммоль) дифенилметил-[6R-[3(6 α ,7 β)]]-7-[[[(1,1-диметилэтокси) карбонил] амино] -3-формил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоксилата суспендировали с 1.23 г (2.4 ммоль) рац-[2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пирролидинил]-трифенилфосфонийбромида в 8 мл 1,2-эпоксибутана (1,2-бутиленоксида) и нагревали с обратным холодильником 4 часа. Темно-коричневый раствор выпаривали, и остаток выливали в 10 мл воды. Смесь экстрагировали 15 мл этилацетата и органическую фазу промывали 15 мл рассола и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали, и темно-коричневый остаток очищали хроматографией на силикагеле (25 г Merck, 40-63 мм, 230-400 меш, смесь н-гексан/этилацетат в отношениях 95:5,9:1,2:1, 1:1).

Выход: 1.2 г желтоватой пены (93 % масс.)

По результатам ЖХВД^{а)} (жидкостная хроматография высокого давления) продукт представлял собой смесь Δ^3 и Δ^2 изомеров: 87 % масс. производного окт-3-ена и 9 % масс. производного окт-2-ена.

Спектр ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ [частей на миллион] 1.40 (s, 9H), 2.80 (шир.т, 2H), 3.40 (t, 2H), 4.20 (т, 2H), 5.11 (d, 1H), 5.29 (dd, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.33 (т, 11H), 8.07 (d, 1H).

а) условия ЖХВД:

колонка Lichospher RP-18 высотой 250 мм, диаметром 5 мм; 1240 мл ацетонитрила, 4 г тетрадецил-аммонийбромида, 570 мл воды, 190 мл буфера pH 7.0, поддерживаемый в значении 6.7 ортофосфорной кислотой.

Согласно процедуре, описанной выше, получали также следующие соединения:

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-3-[(1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден) метил]-7-[[[(1,1-диметилэтокси) карбонил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Элементный анализ:

Вычислено: C 65.08 H 6.09 N 6.49 S 4.96

Найдено: C 65.03 H 6.12 N 6.43 S 5.04

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-(1-третбутоксикарбонилметил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 676.4 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1783, 1742, 1688 см⁻¹

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-[1-(4-метоксибензоил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 696.5 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1782, 1721, 1666 см⁻¹

Бензгидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-[1-(5-метилизоксазол-3-ил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] кт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (EI): 486 (M-Вос-NH-НС=C=O)

ИК-спектр (KBr): 1784, 1741, 1706, 1609, 1505, 1456 см⁻¹

Бензгидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-пиридин-2-илпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (EI): 482 (M-Вос-NH=C=C=O)

ИК-спектр (KBr): 1785, 1738, 1693, 1587, 1460, 1387 см⁻¹

Бензгидриловый эфир (E)-(2R,6R,7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-пиридин-3-илпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (EI): 538 (M-CO₂-2-CH₂=C(CH₃)₂)

ИК-спектр (KBr): 1772, 1735, 1693, 1482 см⁻¹

Бензгидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-[(2-оксо-оксазолидин-3-ил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (EI): 490 (M-Вос-NH-НС=C=O)

ИК-спектр (KBr): 1782, 1741, 1708, 1392, 1251 см⁻¹

Бензгидриловый эфир (E)-(2R,6R,7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-(трифторметил-1,3,4-тиадиадрл-2-ил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (EI): 557 (M-Вос-NH-CH=C=O)

ИК-спектр (KBr): 1789, 1733, 1700, 1471, 1330 см⁻¹

Бензгидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-тиазол-2-илпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 645.4 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1782, 1748, 1695, 1504, 1465 см⁻¹

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-3-(1-аллил-2- оксо-пирролидин-3-илиденметил-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 602.4 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1781, 1717, 1682 см⁻¹

Смесь эпимеров в отношении 1:1 бензгидрилового эфира (E)-(2R,6R,7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-[1-(1,1-диоксотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 680.5 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 2935, 1782, 1719, 1684, 1319, 1272, 1161 см⁻¹

Бензгидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксопиридин-4-илпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-

карбоновой кислоты.

Бензгидриловый эфир (Z)-(2R, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-(1-циклопропил-2-оксопирролидин-3-илиденметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 605.4 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1780, 1715, 1671 см⁻¹

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-[2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-пиперидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты в отношении 1:1.

Масс-спектр (ISP): 658.4 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1782, 1743, 1718, 1655 см⁻¹

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(1-фенил-2-оксо-пиперидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты в отношении 1:1.

Масс-спектр (ISP): 652.2 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1781, 1740, 1718, 1653 см⁻¹

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-(1-циклопропил-2-оксопиперидин-3-илиденметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты в отношении 1:1.

Масс-спектр (ISP): 615(M⁺)

ИК-спектр (KBr): 1787, 1721, 1656, 1611 см⁻¹

Бензгидриловый эфир (E)-(2R,6R,7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-пиазин-2-илпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 640.4 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1782, 1743, 1702, 1522 см⁻¹

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-3-(1-аллил-2-оксопирролидин-3-илиденметил)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 602.4 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1781, 1717, 1682, 1642 см⁻¹

Бензгидриловый эфир (E)-(2R,6R,7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксопиридин-4-илпирролидин)-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 639.5 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1779, 1738, 1700, 1502 см⁻¹

Бензгидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-[2-оксо-1-(трифторметил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 557 [M-(BOC-NH-C≡C=O)]

ИК-спектр (KBr): 1789, 1733, 1700, 1471 см⁻¹

Бензгидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 669.4 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1783, 1742, 1718, 1688, 1496 см⁻¹

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-проп-2-инил-пирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 617.5 (M+NH₄)⁺

ИК-спектр (KBr): 2116, 1780, 1744, 1716, 1685 см⁻¹

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксика-

рбониламино-3-(1-циклопропилметил-2 -оксо-пирролидин-3-илиденметил) -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 616.4 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1781, 1741, 1713, 1678 см⁻¹

Бензгидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-[(1-цианометил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 601.5 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1781, 1743, 1695 см⁻¹

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-[(цианоэтил)-2 -оксопирролидин-3 -илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 615.5 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 2242, 1781, 1716, 1685 см⁻¹

Бензгидриловый эфир (E)-(2R,6R,7R) -7-трет.-бутоксикарбониламино-3- [1-(4-метилфенилсульфонил) -2 -оксо-пирролидин-3-илиденметил]-5,8-диоксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 716.4 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1782, 1719 см⁻¹

Получение 15

Продукты реакции Виттига:

бензгидриловый эфир (Z)-(6R,7R)-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил) -5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты, бензгидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1 -фенилазетидин-3-илиденметил) -5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты и бензгидриловый эфир Δ³-изомера (Z)-(6R,7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

114 мг (0.708 ммоль) 1-фенилазетидин-2,3-диола растворяли в 15 мл 1,2-эпоксибутана (1,2-бутиленоксид), добавляли 695 мг (0.80 ммоль) (6R,7R) -[7-трет.-бутоксикарбониламино-2 -дифенилметоксикарбонил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-3-илметил]-трифенилфосфониййодида и смесь перемешивали при 60°C 1 час. Затем темно-коричневый раствор выпаривали, и смесь продуктов разделяли хроматографией на силикагеле (элюент - смесь н-гексана и этилацетата в отношениях 4:1, 3:1, 2:1).

Первый элюат давал 140 мг (32 % масс.) желтых кристаллов бензгидрилового эфира (Z)-(6R,7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 1788, 1727 см⁻¹

Масс-спектр (ISP): 624.4 (M+H)⁺

Второй элюат (163 мг желтой аморфной смеси соединений) подвергали второй хроматографии на силикагеле (элюентом служила смесь дихлорметана и этилацетата в отношении 96:4).

Выход: 82 мг (18.5 % масс.) желтой пены бензгидрилового эфира (E)-(6R,7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты, были элюированы первыми.

ИК-спектр (KBr): 1790, 1727 см⁻¹

Масс-спектр (ISP): 624.5 (M+H)⁺

28 мг (6 % масс.) бесцветной пены (бензгидриловый эфир Δ³-изомера (Z)-(6R, 7R) -7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты), были элюированы в дальнейшем.

ИК-спектр (KBr): 1782, 1740 см⁻¹

Масс-спектр (ISP): 624.5 (M+H)⁺

Описанным выше способом были получены также следующие соединения:

Бензгидриловый эфир (E)-(6R,7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-[2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-азетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 1787, 1763, 1721 см⁻¹

Масс-спектр (ISP): 630.4 (M+H)⁺

Бензгидриловый эфир (Z)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-[2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-азетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 1789, 1722, 1502 см⁻¹

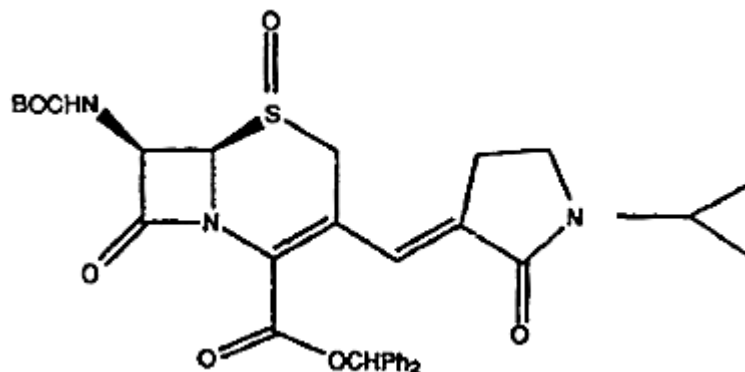
Масс-спектр (ISP): 630.5 (M+H)⁺

Получение 16

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E),6α,7β]]-3-[(1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Раствор 8.94 г (14.85 мМ) дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β]]-3-[(1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден)-метил] -7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-3-ен-2-карбоновой кислоты в дихлорметане (2.0 л) охлаждали в ледяной бане до 4°C. По каплям добавляли раствор 80-90 % м-хлорнадбензойной кислоты (5.13 г, 25.2 мМ) в дихлорметане (450 мл). Через час при 4°C реакционную смесь последовательно промывали холодным раствором 10 % водного тиосульфата натрия, 5 % водным бикарбонатом натрия и водой. После сушки над безводным сульфатом натрия осушающий реактив и растворитель удаляли, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь этилацетат/н-гексан в отношении 3:1) и получали 8.16 г (89 % масс.) указанного в заголовке соединения.

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 0.75 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 2.30, 2.55, 2.80 (т, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.90-4.10 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.80 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.20-7.55 (m, 11H).



Способом, описанным выше, получали также следующие соединения:

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β]]-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-3-пирролидинилиден)-метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты;

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β]]-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты;

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-(3E), 6α, 7β]]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты;

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-3(E), 6α, 7β]]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-8-оксо-3-[[1-(фенилметокси)-3-пирролидинилиден]метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты;

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-фенил-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил] - 5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты;

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β]]-3-[1-(2,4-дифторфенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-7-[[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино] - 8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты;

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-3-[[1-(4-нитрофенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты;

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты;

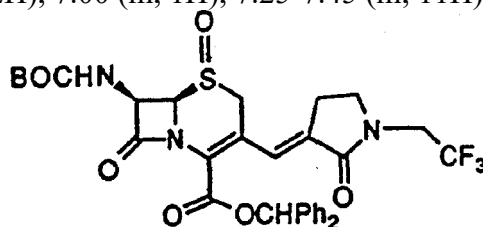
5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-3-[[1-(4-нитрофенил)-метокси]-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил] - 8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты;

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-3-[[1-(1,1-диметилэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты.

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.35, 2.65 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.18-4.00 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.45-5.80 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.20-7.45 (m, 11H)

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пирролидинилиден] метил] - 5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 2.45, 2.75 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.9-4.54 (m, 5H), 5.38-5.80 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 11H).



5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 2.40, 2.70 (m, 2H), 3.20-3.8 (m, 6H), 4.10-4.45 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.40, 5.80 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 11H)

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-3-[[1-[4-[[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)фенил]-2-оксо-3-пирролидинилиден]-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-3-[[1-[1-[[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-1-метилэтил]-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(Z), 6α, 7β]]-7-[[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-3-[[1-фенил-2-оксо-3-пирролидинилиден]-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбонил-амино-5,8-диоксо-3-(2-оксо-1-пирразин-2-илпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Масс-спектр (ISP): 656.6 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1799, 1721 см⁻¹

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-

- бутоксикарбо-ниламино-5,8-диоксо-3-(2-оксопиридин-4-илпирролидин-3-илиденметил)-5-
 тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1797, 1718, 1501 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 655.4 (M+H)⁺
 Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-
 бутоксикарбониламино-5,8-диоксо-3-(2-оксо-3-проп-2-инилпирролидин-3-илиденметил)-
 5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты в отношении 1:1
 ИК-спектр (KBr): 2118, 1796, 1721 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 616.5 (M+H)⁺
 Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикар-
 бониламино-3-(1-циклопропилметил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил)-5,8-диоксо-5-
 тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1796, 1722, 1684 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 632.5 (M+H)⁺
 Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикар-
 бониламино-3-(1-цианометил-2-оксопирролидин-3-илиденметил)-5,8-диоксо-5-тиа-1-
 азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 2240, 1796, 1719 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 634.5 (M+NH₄)⁺
 Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикар-
 бониламино-3-[1-(2-цианоэтил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-5,8-диоксо-5-тиа-1-
 азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 2244, 1795, 1721, 1688 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 631.5 (M+H)⁺
 Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-
 бутоксикарбониламино-3-[1-(4-метилфенилсульфонил)-2-оксопирролидин-3-илиденме-
 тил]-5,8-диоксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1799, 1723 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 747.5 [(M-H)⁺+NH₃]
 Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикар-
 бониламино-3-[1-(4-метоксифенил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил] -5,8 -диоксо-5-тиа-
 1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты в отношении 1:1.
 ИК-спектр (KBr): 1796, 1722, 1687, 1512 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 684.3 (M+H)⁺
 Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-
 бутоксикарбониламино-3-(1-трет.-бутоксикарбонилметил-2-оксопирролидин-3-илиден-
 метил)-5,8-диоксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1798, 1725 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 692.5 (M+H)⁺
 Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-
 бутоксикарбониламино-3-[1-(5-метилизоксазол-3-ил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил] -
 5,8-диоксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1796, 1718, 1609, 1506, 1456 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 676.4 (M+NH₄)⁺; 659.4 (M+H)⁺
 Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикар-
 бониламино-5,8-диоксо-3-(2-оксо-1-пиридин-2-илпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-
 азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1795, 1724, 1698, 1587, 1500, 1460 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 655.4 (M+H)⁺
 Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикар-
 бониламино-5,8-диоксо-3-(2-оксо-1-пиридин-3-илпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-
 азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 1797, 1721, 1485, 1368, 1306 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 655.4 (M+H)⁺

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбо-ниламино-5,8-диоксо-3-[2-оксо-1-(2-оксо-оксазолин-3-ил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбо-ниламино-5,8-диоксо-3-(2-оксо-1-тиазол-2-илпирролидин-3-илиденметил) -5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 2978, 1799, 1722, 1504, 1463 cm^{-1}

-Масс-спектр (ISP): 661.4 (M+H)⁺

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-5,8-диоксо-3-[2-оксо-1-(5-трифторметил-1,3,4-тиадиазол-2 -ил) -пирролидин-3 -илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 1800, 1718, 1475, 1331, 1159 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 730.4 (M+H)⁺

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-[1-(4-метоксибензоил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-5,8-диоксо-5 -тиа-1 -азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 1799, 1724, 1668 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 712.4 (M+H)⁺

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-3-(1-аллил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил)-7-трет.-бутоксикарбониламино-5,8 -диоксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 1796, 1722, 1688 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 618.4 (M+H)⁺

Смесь бензгидрилового эфира (E)- (5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-[1-(1,1-диоксотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-5,8-диоксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (конфигурация в тиофе новой части молекулы R:S = 1:1)

ИК-спектр (KBr): 1796, 1721, 1498, 1301 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 696.4 (M+H)⁺

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-5,8-диоксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (смесь эпимеров)

ИК-спектр (KBr): 1797, 1722, 1495, 1285, 1233, 1161 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 685.4 (M+H)⁺

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-5,8-диоксо-3-(2-оксопиридин-4-илпирролидин-3-илиденметил)-5 -тиа-1 -азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Смесь бензгидрилового эфира (Z)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-(1-циклопропил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил)-5,8-диоксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты в отношении 1:1.

ИК-спектр (KBr): 1795, 1722, 1682 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 618.4 (M+H)⁺

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-5,8-диоксо-3-[2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-пиперидин-3-илиден-метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 1796, 1723, 1662, 1628 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 674.4 (M+H)⁺

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбо-ниламино-5,8-диоксо-3-(1-фенил-2 -оксопиперидин-3 -илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 1797, 1723, 1720, 1657, 1048 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 668.4 (M+H)⁺

Смесь бензгидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбо-ниламино-3-(1-циклопропил-2-оксопиперидин-3-илиденметил)-5,8-диоксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты в отношении 1:1.

ИК-спектр (KBr): 1796, 1722, 1654, 1610 cm^{-1}

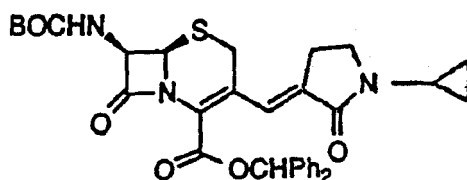
Масс-спектр (ISP): 649.5 (M+NH₄)⁺

Получение 17

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-3-[(1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден) метил]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил] -амино] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Раствор 5-оксида дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-3-[(1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден)-метил]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]-амино] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (8.16 г, 13.2 мМ), дихлорметана (92 мл), N-метилацетамида (27 мл) и N,N-диметилформамида (30 мл) охлаждали до -20°C в бане и к перемешиваемому раствору по каплям добавляли раствор трехбромистого фосфора (10.08 мл, 0.106 М) в дихлорметане (31 мл). Раствор перемешивали 1 ч при этой температуре и затем выливали в перемешиваемый раствор воды со льдом (400 мл) и дихлорметаном (260 мл). Водный слой отделяли и повторно экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Объединенные органические фракции промывали 5 % водным бикарбонатом натрия и затем водой. Фракцию хлористого метилена сушили (сульфат натрия) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 3:1 этилацетат/н-гексан) и получали 6.36 г (80 % масс.) вышеуказанного соединения.

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 0.77 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 2.23, 2.52 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.97, 3.12 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.98 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.63 (q, 1H), 7.0 (s, 1H) 7.12-7.48 (m, 11H).



По описанному выше процессу получали также следующие соединения:

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-3-пирролидинилиден)-метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): cm^{-1} 3350 (br.), 1782, 1718, 1525, 702

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7- [[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): cm^{-1} 3350 (шир.), 2970, 1777, 1718, 1500, 702

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 2.30, 2.55 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.98 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.65 (q, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.22-7.45 (m, 11H).

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(фенилметокси)-3-пирролидинилиден]метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): cm^{-1} 3300 (шир.), 1785, 1715, 1525, 698.

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]-7-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден)-метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): cm^{-1} 3350 (шир.), 1789, 1720, 1500, 697.

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-3-[[1-(2,4-дифторфенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-7-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): cm^{-1} 3300 (шир.), 1788, 1720, 1705, 698.

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-1-((1,1-диметилэтоксикарбонил)амино)-3-[[1-(4-нитрофенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): cm^{-1} 3350 (шир.), 1783, 1720, 1672, 698.

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): cm^{-1} 3350 (шир.), 1785, 1722, 1685, 700

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-3-[[1-(4-нитрофенил)-метокси]-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

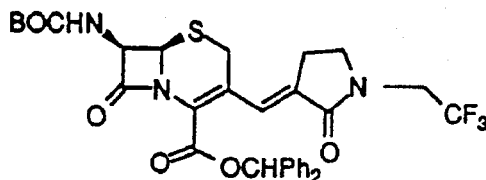
ИК-спектр (KBr): cm^{-1} 3300 (шир.), 1785, 1720, 1525, 700

Дифенилметилловый эфир [6R-(3(E), 6α, 7β)]-7-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-3-[[1-(1,1-диметилэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ 1,51 (s, 9H), 1,55 (s, 9H), 2,35, 2,55 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,62 (q, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,17-7,50 (m, 11H).

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пирролидинилиден]метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ 1,48 (s, 9H), 2,40, 2,65 (m, 2H), 3,20, 3,40 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 5,00 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,48 (q, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,31 (m, 11H).



Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ 1,48 (s, 9H), 2,38, 2,65 (m, 2H), 3,23, 3,40 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,55, 3,70 (m, 2H), 4,45, 4,68 (m, 2H), 5,00 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,65 (q, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,32 (m, 11H).

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-3-[[1-[4-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)-фенил]-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, COCl_2) δ 1,46 (s, 9H), 1,59 (s, 9H), 2,35, 2,65 (m, 2H), 3,40, 3,65 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 5,00 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,68 (q, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,10-7,45 (m, 11H), 7,78 (d, 2H), 7,98 (d, 2H).

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-3-[[1-[1-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)-1-метилэтил]-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): cm^{-1} 3300 (шир.), 1787, 1727, 1688, 700.

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β]]-7-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)

- амино-3-[[1-фенил-2-оксо-3-пиперидинилиден] метил] - 8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): cm^{-1} 3515 (шир.), 1785, 1720, 1672, 695.
 Бензгидриловый эфир (E)-(6R,7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-пиразин-2-илпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1788, 1719, 1495 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 640.5 (M+H)⁺
 Бензгидриловый эфир (E)-(6R,7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-проп-2-июшпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 2115, 1794, 1720, 1688 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 600.4 (M+H)⁺
 Бензгидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3 - (1 - циклопропилметил-2 -оксо-пирролидин-3-илиденметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1785, 1721, 1684 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 633.6 (M+NH₄)⁺
 Бензгидриловый эфир (E)-(6R, 7R) -7-трет.-бутоксикарбониламино-3- (1-цианометил-2-оксопирролидин-3-илиденметил) -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1785, 1718, 1655 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 618.4 (M+H)⁺
 Бензгидриловый эфир (E)-(6R,7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-(1-(2-цианоэтил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил)-8-оксо-5-тиа-1 -азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 2241, 1786, 1729, 1688 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 615.5 (M+H)⁺
 Бензгидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-[1-(метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1787, 1721, 1495 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 686.4 (M+NH₄)⁺; 669.4 (M+H)⁺
 Бензгидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3 - (1-третбутоксикарбонилметил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1781, 1724 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 676.5 (M+H)⁺
 Дифенилметилловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-пиридин-2-илпирролидин-3 -илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1787, 1719, 1587, 1469, 1386 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 639.4 (M+H)⁺
 Дифенилметилловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-пирндин-3-ил-пирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1787, 1720, 1485, 1367, 1307 cm^{-1}
 Масс-спектр (ISP): 639.4 (M+H)⁻¹
 Дифенилметилловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-[2-оксо-1-(2-оксо-оксазолидин-3-ил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1784, 1715, 1488, 1369, 1225 cm^{-1}

- Масс-спектр (ISP): 664.4 (M+NH₄)⁺ 647.4 (M+H)⁺
 Дифенилметилловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-[1-(5-метилизоксазол-3-ил)-2-оксо-пирролиндин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1788, 1718, 1609, 1507, 1456 см⁻¹
 Масс-спектр (ISP): 660.4 (M+NH₄)⁺ 643.4 (M+H)⁺
 Бензгидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-тиазол-2-ил-пирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1788, 1721, 1505, 1464, 1369 см⁻¹
 Масс-спектр (ISP): 645.4 (M+H)⁺
 Бензгидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-[2-оксо-1-(5-трифторметил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1790, 1720, 1475, 1330 см⁻¹
 Масс-спектр (ISP): 731.4 (M+NH₄)⁺; 714.4 (M+H)⁺
 Бензгидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-[1-(4-метоксибензоил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1788, 1723 см⁻¹
 Масс-спектр (ISP): 696.4 (M+H)⁺ 713.4 (M+NH₄)⁺
 Бензгидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-3-(1-аллил-2-оксопирролидин-3-илиденметил)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1785, 1720, 1686 см⁻¹
 Масс-спектр (ISP): 602.5 (M+H)⁺
 Бензгидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-[1-(1,1-диоксотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1786, 1720, 1368, 1305, 1162 см⁻¹
 Масс-спектр (ISP): 680.5 (M+H)⁺
 Бензгидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-трет.-бутоксикарбониламино-3-[1-(4-метилфенилсульфонил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 Бензгидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксопиридин-4-ил-пирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 Бензгидриловый эфир (Z)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-(1-циклопропил-2-оксопирролидин-3-илиденметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1787, 1721, 138 1686 см⁻¹
 Масс-спектр (ISP): 602.4 (M+H)⁺
 Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E),(6α, 7β)]]-7-[[1,1-диметилэтоксикарбонил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-фенил-3-пиперидинилиден)-метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 Масс-спектр (ISP): 652.5 (M+H)⁺
 ИК-спектр (KBr): 1786, 1722, 1658 см⁻¹
 Бензгидриловый эфир (E)-(6R, 7R) -7-трет.-бутоксикарбониламино-8-оксо-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-пиперидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК-спектр (KBr): 1791, 1715, 1689, 1658 см⁻¹
 Масс-спектр (ISP): 658.4 (M+H)⁺

Бензгидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-трет.-бутоксикарбонил-3-(1-циклопропил-2-оксо-пиперидин-3-илиден)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 1786, 1721, 1656 cm^{-1}

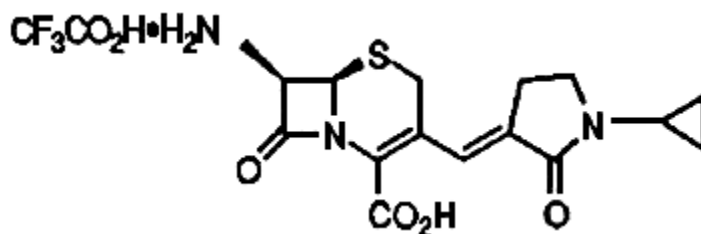
Масс-спектр (ISP): 633.5 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; 616.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Получение 18

Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-3-[(1-циклопропил-2-оксо-1-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Дифенилметилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -3-((1-циклопропил-2-оксо-1-пирролидинилиден)метил) -7- [[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (6.36 г, 10.6 мМ) в дихлорметане (254 мл) и анизоле (25.4 мл) охлаждали в водяной бане со льдом и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (254 мл). Раствор перемешивали 2 часа при комнатной температуре, и затем летучие материалы удаляли на ротаторном испарителе при пониженном давлении. Остаток обрабатывали по каплям этиловым эфиром (280 мл) при 4°C, перемешивали 30 минут, фильтровали в атмосфере азота и получали 4.42 г (93 % масс.) вышеуказанного соединения.

Спектр ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) δ 0.70 (s, 4H), 2.80 (m, 1H), 3.00, 3.40 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 5.10 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 7.22 (s, 1H).



Описанным выше способом получали также следующие соединения:

Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-8-оксо-3-[(2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) δ 3.00, 3.10 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 5.16 (d, 1H), 5.123 (d, 1H), 7.26 (s, 1H).

Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-3-[(1-метокси-2-оксо-1-пирролидинилиден) метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆/D₂O) δ 2.82, 2.92 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 4.88 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 7.20 (s, 1H).

Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден) метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) δ 2.86 (s, 3H), 2.95, 3.08 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 5.18 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 7.25 (s, 1H).

Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(фенилметокси)-3-пирролидинилиден] метил] -5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-8-оксо-3-[[2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден] метил] -5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-3-[[1-(2,4-дифторфенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил] - 8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Трифторацетат (6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-3-[[1-(4-нитрофенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-амино-3-[[1-(4-метоксифенил) -2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой

кислоты

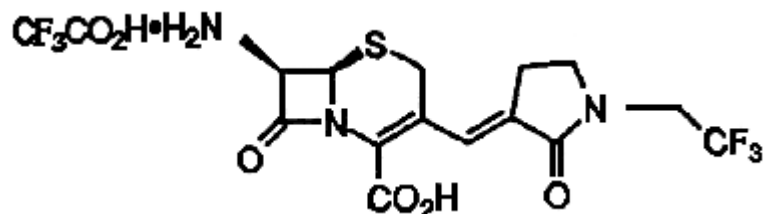
Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-3-[[1-[(4-нитрофенил) метокси]-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-3-[[1-(1,1-диметилэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) δ 1.37 (s, 9H), 2.85-2.96 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 5.08 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 7.22 (s, 1H).

Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пирролидинилиден]метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) δ 3.05 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.6-3.8 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 5.22 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 7.75 (s, 1H).



Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) δ 3.0-3.25 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.43 (t, 1H), 4.68 (t, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 7.26 (s, 1H).

Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-3-[[1-(4-карбоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты.

Трифторацетат [6R-[3(Z), 6 α , 7 β]]-7-амино-3-[[1-фенил-2-оксо-3-пирролидинилиден]-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты.

Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-3-[[1-[1-карбокси-1-метилэтил]-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил] - 8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты.

(E)-(6R,7R)-7-амино-3- [1-(6-метоксипиридин-3-ил) -2 -оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1782, 1685, 1618, 1570, 1496, 1407 см⁻¹

Масс-спектр (ISP): 403.4 (M+H)⁺

(E)-(6R,7R)-7-амино-8-оксо-3-(2-оксо-1 -пиразин-2-илпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1787, 1697, 1619 см⁻¹

Масс-спектр (ISP): 374.4 (M+H)⁺

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-7-амино-8-оксо-3-(2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-азетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.1)

ИК-спектр (KBr): 1749 см⁻¹

Масс-спектр (ISP): 364.3 (M+H)⁺

Элементный анализ для C₁₃H₁₂F₃N₃O₄S:

Вычислено: C 42.27 H 3.25 N 11.19 S 8.54

Найдено: C 42.32 H 3.40 N 10.91 S 8.48.

Трифторацетат (Z)-(6R,7R)-7-амино-8-оксо-3-[2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-азетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.13)

ИК-спектр (KBr): 1801, 1739 см⁻¹

Масс-спектр (ISP): 364.3 (M+H)⁺

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-7-амино-3-(1-(4-метилфенилсульфонил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой

кислоты (1:0.2)

ИК-спектр (KBr): 1790, 1721, 1624 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 465.3 (M-H+NH₃)^o

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-7-амино-8-оксо-3-(2-оксо-1-проп-2-инилпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.2)

ИК-спектр (KBr): 2115, 1779, 1682, 1626 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 334.3 (M+H)⁺

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-7-амино-3-(1-циклопропилметил-2-оксопирролидин-3-илиденметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.7)

ИК-спектр (KBr): 1785, 1679, 1628 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 350.3 (M+H)⁺

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-7-амино-3-(1-цианометил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.21)

ИК-спектр (KBr): 1781, 1688, 1628 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 332.2 (M+H)⁺

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-7-амино-3-[1-(2-цианоэтил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 2245, 1784, 1720, 1675 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 349.4 (M+H)⁺

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-4-[3-(7-амино-2-карбокси-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-3-илметил)-2-оксопирролидин-1-ил]-1-метилпиридиниййодида (1:1.15)

ИК-спектр (KBr): 1779, 1704, 1670, 1519 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 387.3 (M)⁺

Трифторацетат (Z)-(6R,7R)-7-2-амино-8-оксо-3-(2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.09)

ИК-спектр (KBr): 1788, 1716 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 356.2 (M-H)⁺

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-7-амино-8-оксо-3-(2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.14)

ИК-спектр (KBr): 1782, 1734 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 358.3 (M+H)⁺

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-7-амино-3-(1-карбоксиметил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.25)

ИК-спектр (KBr): 1781, 1680 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 352.2 (M-H)^o

(E)-(6R,7R)-7-амино-3-[1-(5-метилизоксазол-3-ил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 3434, 1793, 1705, 1607, 1507 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 392.3£ (M+NH₃-H)^o

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-7-амино-8-оксо-3-(2-оксо-1-пиридин-2-илпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 3437, 1789, 1690, 1388, 1204 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 388.3 (M+NH₃-H)^o

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-7-амино-8-оксо-3-(2-оксо-1-пиридин-3-ил-пирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:2)

ИК-спектр (KBr): 3422, 1783, 1679, 1557, 1393, 1201 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 388.3 (M+NH₃-H)^o

(E)-(6R,7R)-7-амино-8-оксо-3-[2-оксо-1-(2-оксо-оксазолидин-3-ил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 3435, 1701, 1627, 1395 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 396.3 (M-NH₃-H)^o

(E)-(6R,7R)-7-амино-8-оксо-3-(2-оксо-1-тиазол-2-илпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1783, 1691, 1575, 1506, 1464, 1385 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 379.3 (M+H)⁺

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-3-(1-аллил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил)-7-амино-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.65)

ИК-спектр (KBr): 1784, 1679, 1627 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 336.3 (M+H)⁺

(E)-(6R,7R)-7-амино-3-[1-(1,1-диоксотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота (смесь эпимеров в отношении 1:1)

ИК-спектр (KBr): 1782, 1678, 1296, 1200, 1124 cm^{-1}

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-7-амино-3-[1-(4-метоксибензоил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.2)

ИК-спектр (KBr): 1785, 1726, 1665 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 430.4 (M+H)⁺

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-7-амино-8-оксо-3-(2-оксопиридин-4-илпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1.63)

Трифторацетат (Z)-(6R,7R)-7-амино-3-(1-циклопропил-2-оксопирролидин-3-илиденметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.83)

ИК-спектр (KBr): 1778, 1700 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP) 336.3 (M+H)⁺

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-7-амино-8-оксо-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксопиридин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.32)

ИК-спектр (KBr): 1782, 1658, 1617 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 407.3 (M+MН₃-H)^o

(E)-(6R,7R)-7-амино-3-(1-циклопропил-2-оксопиридин-3-илиденметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1784, 1677, 1598 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 365.4 [(M-H)^o+MН₃]; 348.4 (M-H)^o

Трифторацетат (E)-(6R,7R)-7-амино-8-оксо-3-(2-оксо-1-фенилпиридин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 1784, 1676 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 384.3 (M-H)⁺

Получение 19

Дифенилметил-[6R-6 α ,7 β]-7-трет.-бутоксикарбониламино-3-формил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоксилат

В трехгорлую колбу емкостью 500 мл загружали хлористый метилен (60 мл) и диметилсульфоксид (3.24 мл). Смесь охлаждали в бане до -50°C и по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (5.34 мл). Смесь перемешивали 30 минут в бане при -50°C и затем в течение 15 минут обрабатывали по каплям мутным раствором дифенилметилового эфира (6R-транс)-7-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-3-(оксиметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (15.0 г, 0.03 М) в метиленхлориде (150 мл). Реакционную смесь перемешивали 30 минут при -50°C и затем по каплям добавляли триэтиламин (16.9 мл). Реакционная смесь приобретала темный цвет, но оставалась прозрачной.

Реакционную смесь перемешивали 2 часа в бане и температуру повышали без нагрева до температуры окружающей среды. Конечная температура составляла около -20°C. Реакционную смесь выливали в 0.5Н хлористо-водородную кислоту (360 мл) и этилацетат (1.0 л) при перемешивании. Органический слой отделяли, промывали рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления осушающего агента и

растворителя остаток очищали колоночной хроматографией (смесь н-гексан/этилацетат в отношении 2:1). Фракции продукта смешивали и концентрацию растворителя устанавливали в отношении 3:1 н-гексана к этилацетату. Раствор оставляли в холодильнике на ночь и собирали 6.93 г твердого вещества. Фильтрат концентрировали досуха и растирали со смесью п-гексан/этилацетат в отношении 3:1 до 1.66 г. Общий выход составил 8.59 г (57.4 % масс.) и спектром ЯМР подтверждено вышеуказанное в целевое соединение.

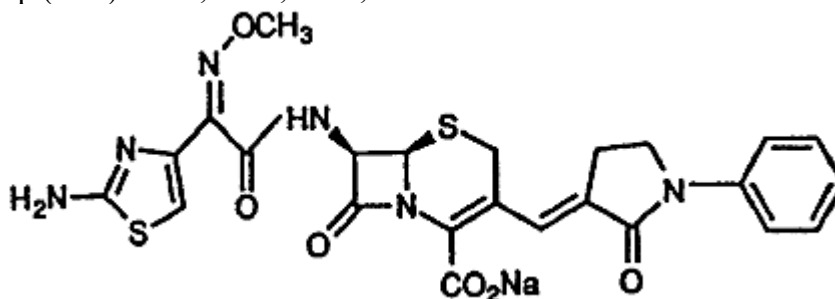
Пример 1

а) Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

При комнатной температуре смешивали трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-3-[(2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден)метил]-7-амино-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (0.15 г, 0.29 мМ), тетрагидрофуран (8.4 мл), воду (5.6 мл) и бикарбонат натрия (77 мг, 0.92 мМ) с получением раствора. Добавляли 0.15 г (0.43 мМ) 2-бензотиазолилового тиоэфира 2-(2-аминотиазол-4-ил)-(2)-2-метоксиимино-уксусной кислоты. Реакционная смесь становилась растворимой в течение 15 минут. После перемешивания в течение 4 часов при комнатной температуре тетрагидрофуран удаляли при пониженном давлении, добавляли воду (14 мл) и бикарбонат натрия 0.16 г (1.9 мМ) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2 раза по 10 мл). Водную часть очищали колоночной хроматографией на C18-колонке с обращенной фазой с использованием силикагеля, элюируя смесью вода/ацетонитрил. Фракции продукта смешивали и получали указанное соединение с выходом 0.17 г (98 % масс.).

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.02, 3.20 (m, 2H), 3.75-(d, 1H), 3.83 (m, 6H), 5.05 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 9.61 (d, 1H)

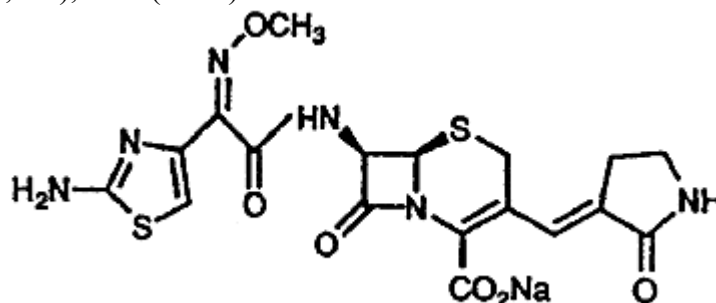
ИК-спектр (KBr): 1765, 1670, 1615, 691 см⁻¹



Описанным в настоящем примере способом получали следующие соединения:

Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

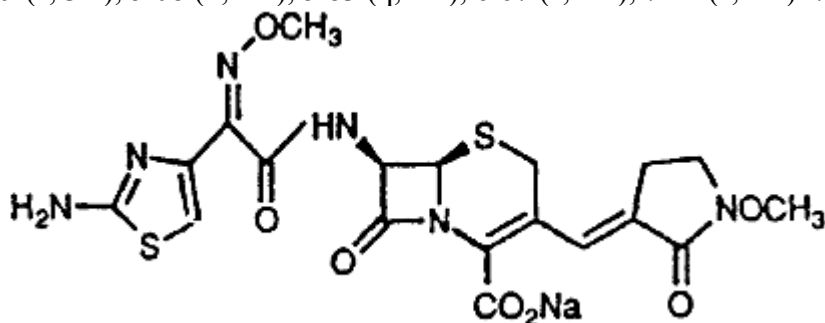
Спектр ЯМР (200 МГц, D₂O) δ 3.05 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.84 (q, 2H), 4.0 (s, 3H), 5.28 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 7.02 (s, 2H)



Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-

азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

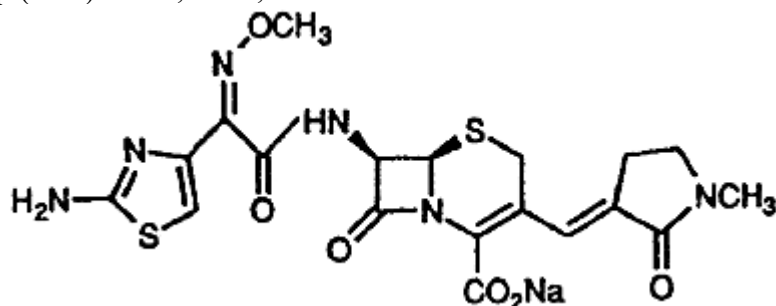
Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2.95, 3.15 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 5.08 (d, 1H), 5.83 (q, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.25 (s, 1H)



Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 2.95 (s, 3H), 2.92, 3.02 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.80, 3.82 (q, 2H), 4.01 (s, 3H), 5.71 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.04 (s, 1H)

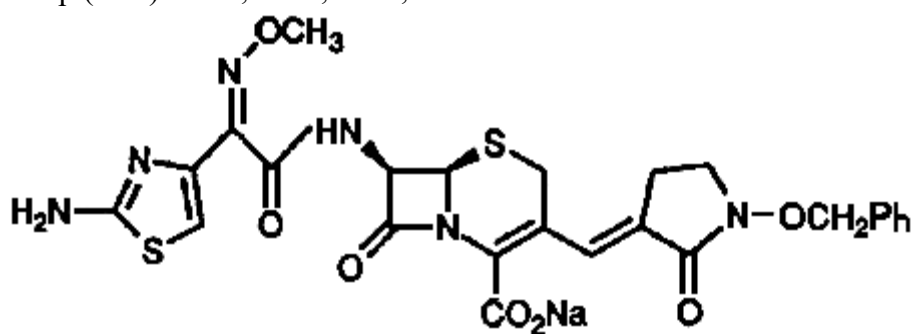
ИК-спектр (KBr): 1765, 1668, 1615 см⁻¹



Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-(бензилокси)-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2.5 (m, 2H), 2.83, 3.03 (m, 2H), 3.69 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.02 (d, 1H), 5.62 (q, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.22 (s, 3H), 7.40 (m, 5H)

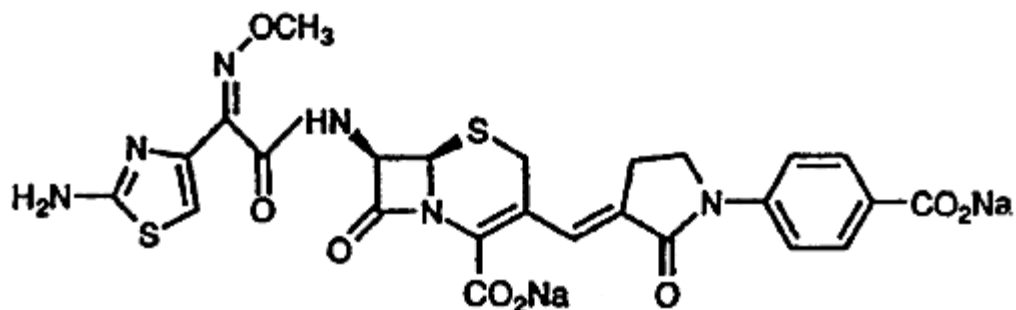
ИК-спектр (KBr): 1765, 1677, 1615, 700 см⁻¹



Динатриевая соль [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино)ацетил]амино]-3-[[1-(4-карбоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, D₂O) δ 3.16 (m, 2H), 3.90 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 5.31 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.93 (d, 2H)

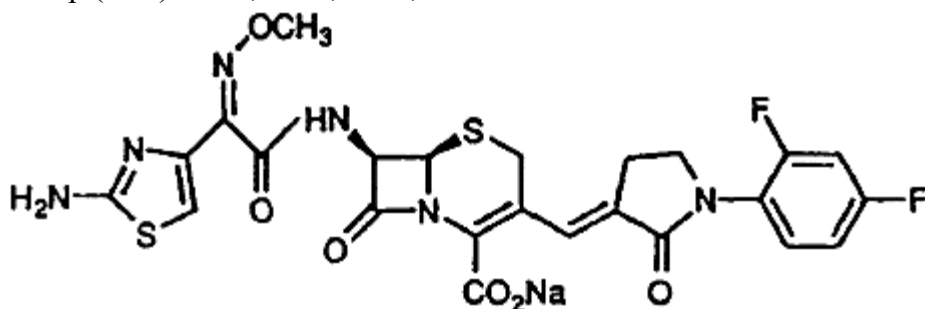
ИК-спектр (KBr): 1765, 1670, 1602 см⁻¹



Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино)ацетил]амино]-3-[[1-(2,4-дифторфенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 3.20 (m, 2H), 3.89 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 5.30 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.45 (m, 1H)

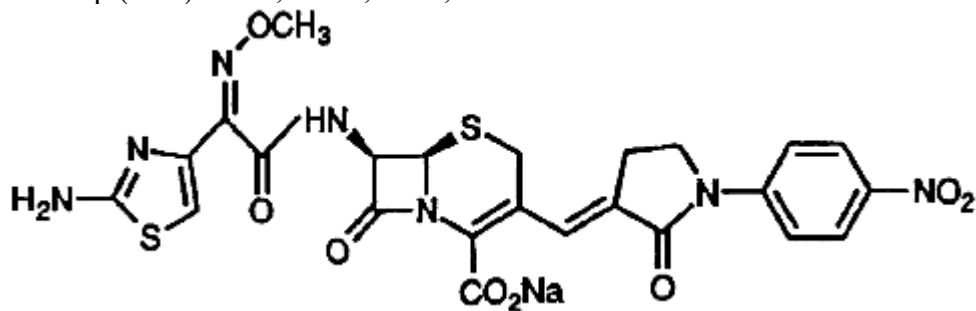
ИК-спектр (KBr): 1770, 1678, 1612, 700 см⁻¹



Мононатриевая соль (6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино)ацетил]амино]-3-[[1-(4-нитрофенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 3.12 (m, 2H), 3.83 (q, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 5.28 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.29 (d, 2H)

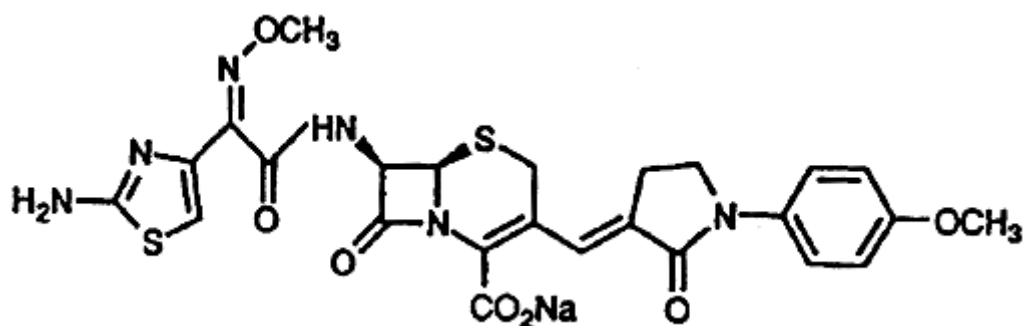
ИК-спектр (KBr): 1765, 1679, 1618, 1338 см⁻¹



Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино) ацетил]амино]-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 3.10 (m, 2H), 3.87 (s, 5H), 3.91 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 5.28 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.49 (d, 2H)

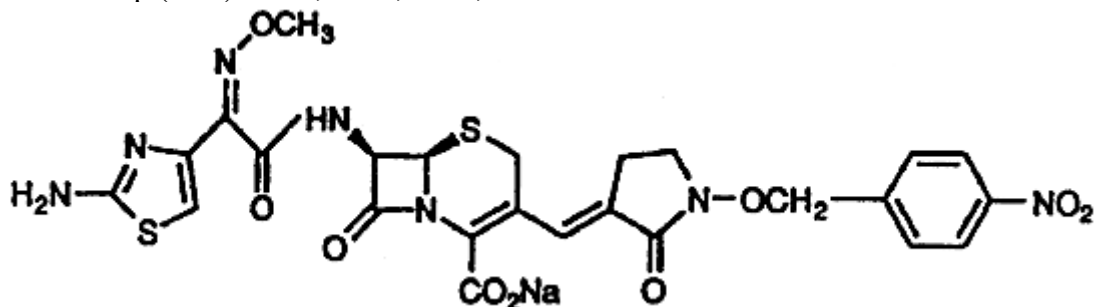
ИК-спектр (KBr): 3420, 1762, 1670, 1615 см⁻¹



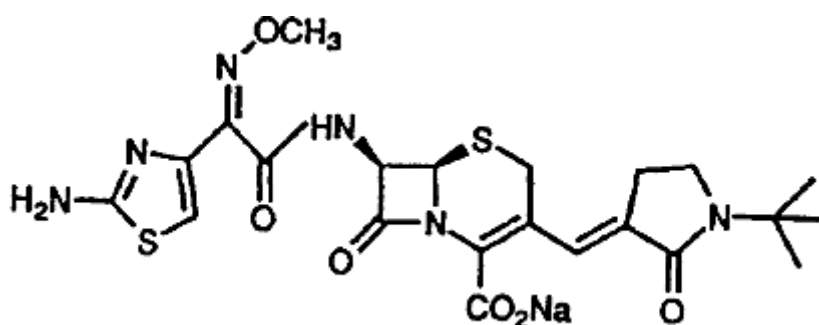
Мононатриевая соль [6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино) ацетил]амино]-3-[[1-[(4-нитрофенил)-метокси] -2-оксо - 3-пирролидинилиден]метил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2.85 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.30-3.49 (m, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.02 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.63 (q, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 9.60 (d, 1H)

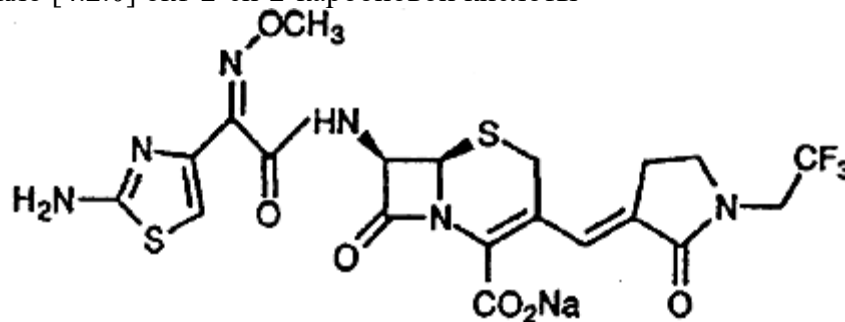
ИК-спектр (KBr): 1765, 1670, 1615, 691 см⁻¹



Мононатриевая соль [6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино) ацетил]амино]-3-[[1-(1,1-диметилэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты



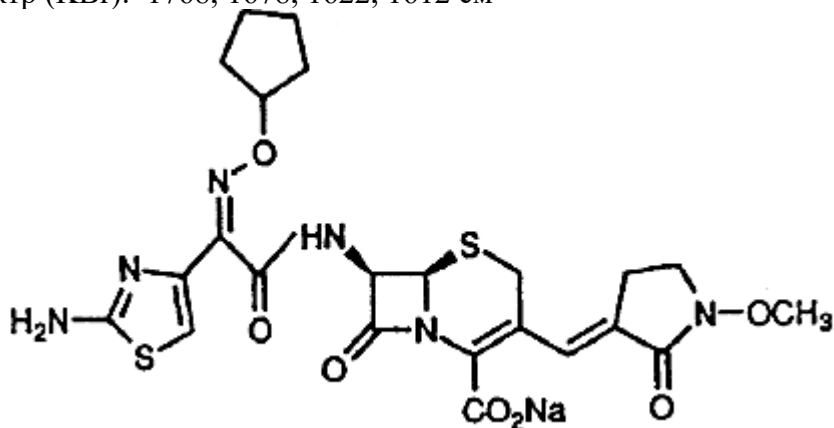
Мононатриевая соль [6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино) ацетил]амино]-3-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты



Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7- [[2-амино-4-тиазолил) (циклопентоксиимино)апетил]амино]-3-[[1-метокси-2-оксо-3- пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5- тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1.68 (m, 8H), 2.88, 3.08 (m, 2H), 3.48, 3.50 (m, 2H), 3.67 (m, 5H), 4.65 (s, 1H), 5.03 (d, 1H), 5.64 (q, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 9.49 (d, 1H)

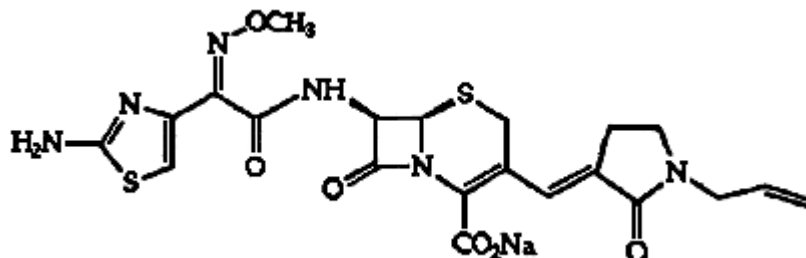
ИК-спектр (KBr): 1768, 1678, 1622, 1612 см⁻¹



Натриевая соль (6R,7R)-3-[(E)-1-аллил-2 -оксопирролидин-3 -илиденметил]-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил) -2-метоксиимино-ацетил-амино] -8-оксо-5- тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 1764, 1672, 1619 см⁻¹

Масс-спектр (ISP): 529.4 (M+H)⁺



б) Способом варианта по примеру 1а получали следующее соединение:

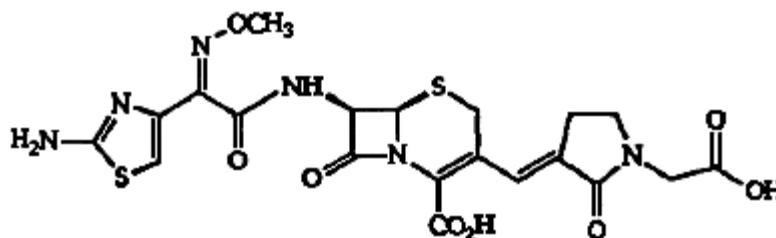
(6R,7R)-7- [(7)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксиимино-ацетиламино]-3- [(E)-1- карбоксиметил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

300 мг (0.785 ммоль) трифторацетата (E)-(6R,7R)-7-амино-3-(1 -карбоксиметил-2 -оксопирролидин- 3 -илиден)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты суспендировали в 20 мл диметилформамида и добавляли 302 мг (0.864 ммоль) 2-бензтиазолилового тиоэфира 2-(2-аминотиазол-4-ил)-(2)-2-метоксиимино-уксусной кислоты. Смесь подвергали взаимодействию 24 часа при комнатной температуре и затем концентрировали до 3 мл в вакууме. Медленно добавляли 30 мл этилацетата, после чего продукт разделяли. После 30-минутного перемешивания твердое вещество отфильтровывали и сушили.

Выход: 369 мг

ИК-спектр (KBr): 1780, 1727, 1662 см⁻¹

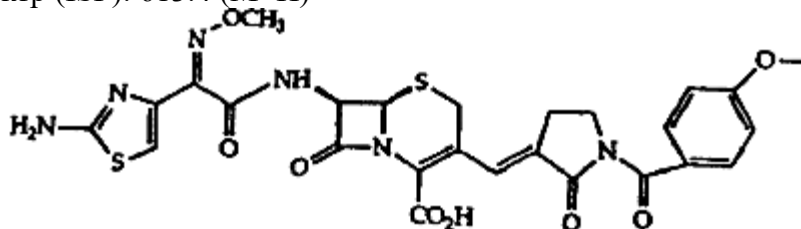
Масс-спектр (ISN): 537.4 (M+H)⁺



Следующие соединения получали аналогичным способом: (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил) -2 -метоксиимино-ацетиламино] -3-[(E)-1-(4-метоксибензоил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1783, 1727, 1671 cm^{-1}

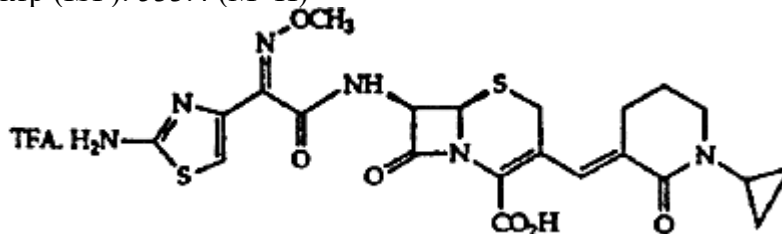
Масс-спектр (ISP): 613.4 (M+H)⁺



Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил) -2-метоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклопропил-2-оксопирролидин-3-илиденметил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.5)

ИК-спектр (KBr): 1777, 1677, 1615 cm^{-1}

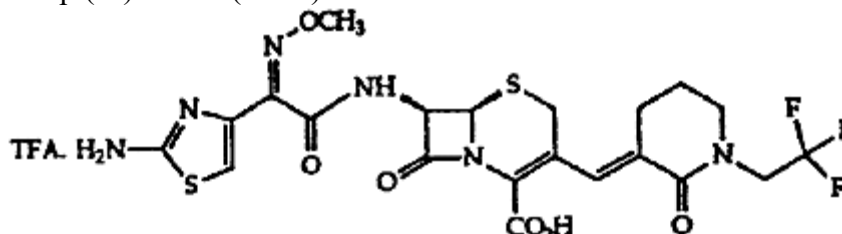
Масс-спектр (ISP): 533.4 (M+H)⁺



Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил) -2-метоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 1783, 1667, 1635 cm^{-1}

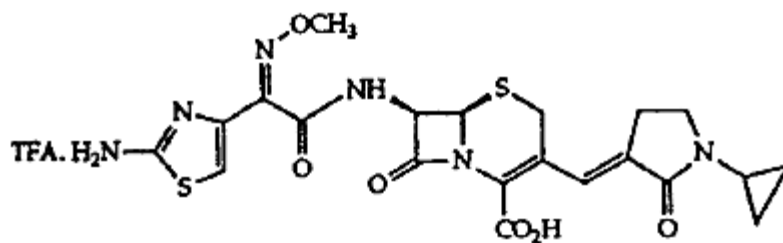
Масс-спектр (EI): 575.1 (M+H)⁺



Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил) -2-метоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклопропил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.26)

ИК-спектр (KBr): 1779, 1679, 1629, 1531 cm^{-1}

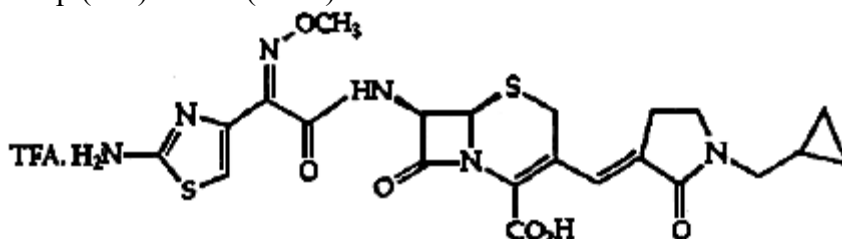
Масс-спектр (ISP) : 519.3 (M+H)⁺



Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-пиклопропилметил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабиацикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.25)

ИК-спектр (KBr): 1781, 1675, 1630 cm^{-1}

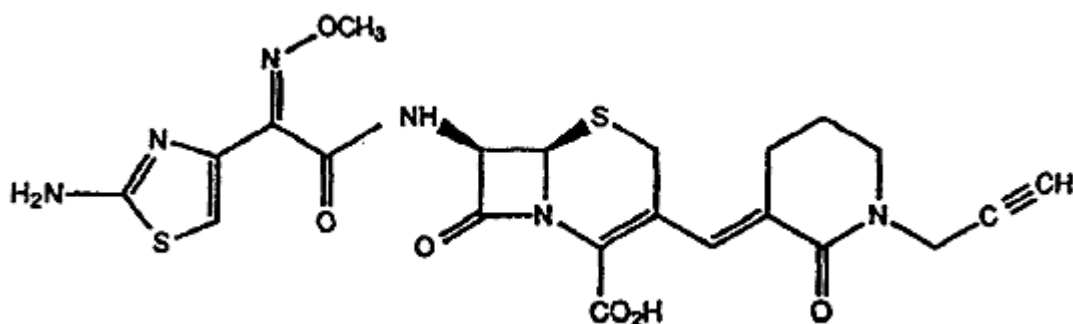
Масс-спектр (ISP): 533.3 (M+H)⁺



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-проп-2-инилпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 2118, 1779, 1678, 1629 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 517.4 (M+H)⁺



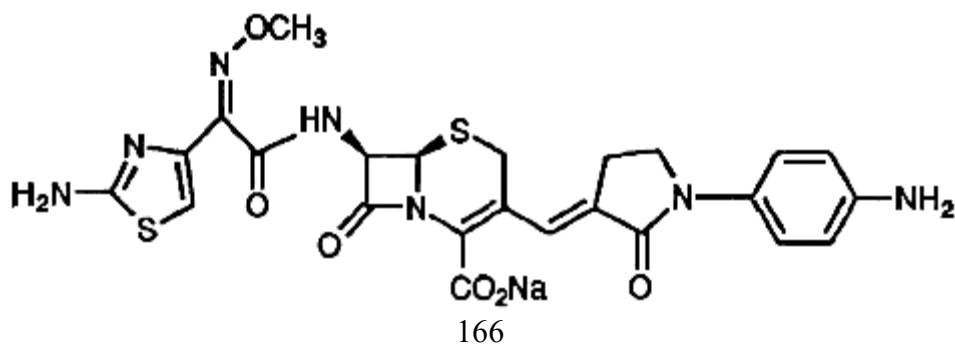
Пример 2

Мононатриевая соль [6R-[3(E),(6 α , 7 β (Z))]-3-[[1-(4-аминофенил-2-оксо-3-пирролидинилен)метил]-7-[(2-амино-4-тиазолил)-(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты.

К мононатриевой соли [6R-[3(E),(6 α , 7 β (Z))]-3-[[1-(4-нитрофенил)-2-оксо-3-пирролидинилен]метил]-7-[(2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (105 мг, 0.17 мМ) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли воду (15 мл) и бикарбонат натрия (95 мг, 0.11 мМ) для получения раствора. К раствору по частям добавляли дитионат натрия (125 мг, 1.7 мМ) в виде твердого вещества. Через 15 минут растворитель удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией на C18-колонке с обращенной фазой с использованием кремнезема, элюируя смесью вода/ацетонитрил, и получали 70.5 мг (70 % масс.) указанного соединения.

Спектр ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 3.12 (m, 2H), 3.93 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 5.30 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.50 (d, 2H)

ИК-спектр (KBr): 3430, 1762, 1662, 1618 cm^{-1}

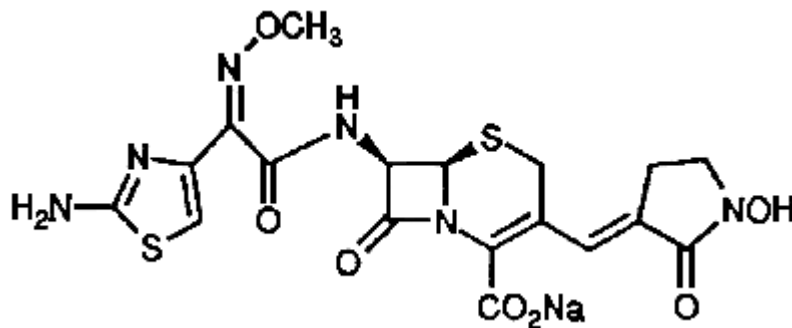


Пример 3

Мононатриевая соль [6R-[3(E),(6 α , 7 β (Z))]-7-[[2-амино-4-тиазолил](метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-окси-2-оксо-3-пирролидинилден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Мононатриевую соль [6R-[3(E),(6 α , 7 β (Z))]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (метоксиимино) ацетил]амино]-3-[[1-[(4-нитрофенил) -метокси] -2-оксо-3-пирролидинилиден)метил] -8-оксо-5 -тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (65 мг, 0.1 mM) в воде (4 мл) гидрогенизировали в присутствии метанола (0.5 мл), 97 мг 10 % палладия на угле и водорода при одной атмосфере в течение 2 часов. Удаление катализатора и очистка остатка на C18-колонке с обращенной фазой с использованием силикагеля с использованием смеси вода/метанол давали 25 мг (49 % масс.) указанного соединения.

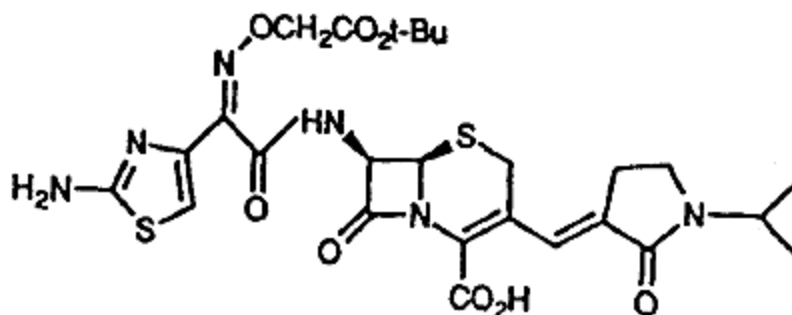
Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.85, 3.05 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.72 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.0 (d, 1H), 5.61 (q, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 9.60 (d, 1H), 9.70 (br.s, 1H).



Пример 4

[6R-[3(E),6 α ,7 β (Z))]-7-[[2-амино-4-тиазолил)-[[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-3-[(1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

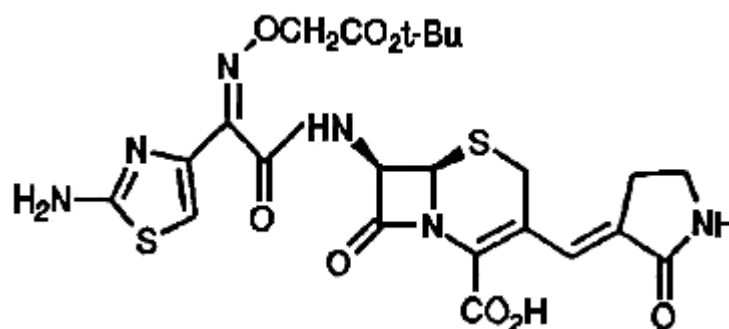
При комнатной температуре смешивали моно(трифторацетатную) соль [6R-[3(E), 6 α ,7 β (Z))]-7-амино-3-[(1-пиклопропил-2-оксо-1-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (4.42 г, 9.84 mM), тетрагидрофуран (170 мл) и воду (170 мл). Соль становилась частично растворимой. Добавляли бикарбонат натрия (2.39 г, 28.4 mM) и 2-бензтиазолиловый тиоэфир 2-(2-аминотиазол-4-ил)-(Z)-2-[(третбутоксикарбонил)метоксиимино]-уксусной кислоты (6.71 г, 14.9 mM). Реакционная смесь становилась растворимой в течение 10 минут. После перемешивания в течение 7 часов при комнатной температуре тетрагидрофуран удаляли при пониженном давлении, добавляли воду (50 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилапетатом (2 раза по 100 мл). Водную часть охлаждали в ледяной бане с водой и подкисляли 2N. хлористоводородной кислотой до pH 3. Полученное белое твердое вещество фильтровали и промывали холодной водой. Твердое вещество сушили под глубоким вакуумом 15 часов и получали вышеуказанное соединение в количестве 5.49 г (87 % масс).



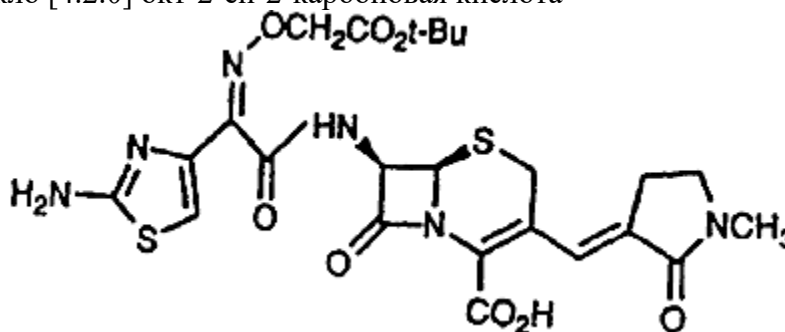
По описанному выше процессу получали также следующие соединения:

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)-[[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-3-пирролидинилиден) метил] -5 -тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

Спектр ЯМР (200 МГц, D₂O) натриевой соли, 5 1.48 (s, 9H), 3.00 (m, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.86 (q, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.24 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.07 (s, 1H)



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)-[[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

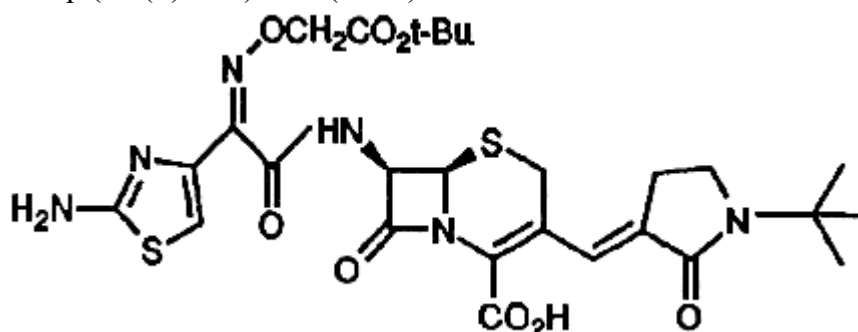


169

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[2-амино-4-тиазолил)- [[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино] -3-[[1-(1,1-диметилэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 3403 (шир.), 1762, 1669, 1617 см⁻¹

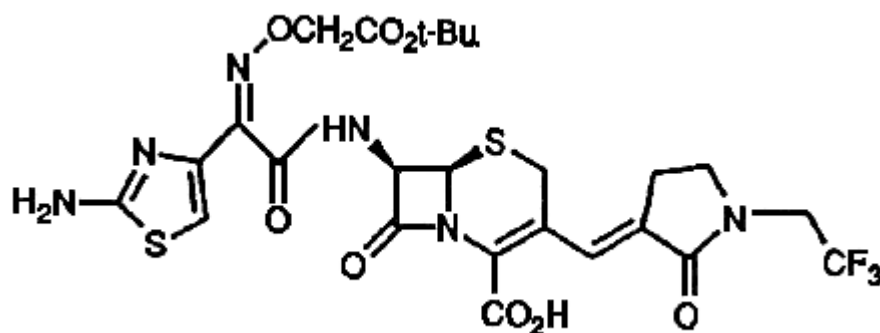
Масс-спектр (LR(+))FAB): 657 (M+H)



[6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)(7)]]-7-[[2-(амино-4-тиазолил)-[[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пирролидинилиден]метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

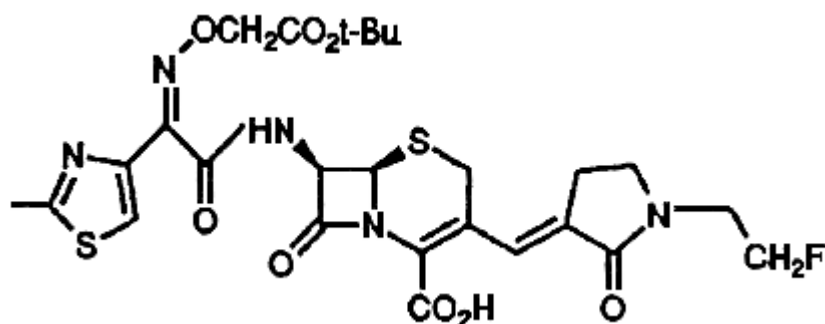
ИК-спектр (KBr): 1780, 1685 cm^{-1}

Масс-спектр (LR(+))FAB: 661 (M+H)

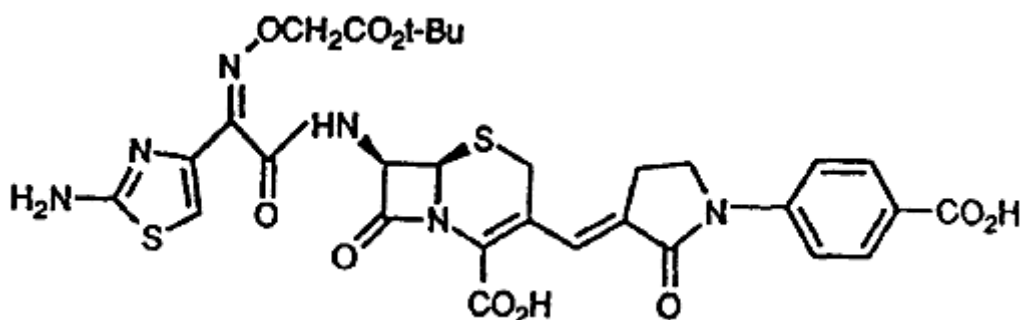


[6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-(амино-4-тиазолил)-[[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

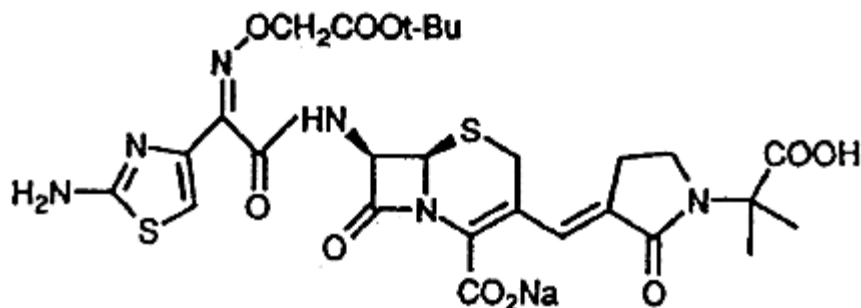
ИК-спектр (KBr): 1779, 1733, 1679 cm^{-1}



[6R-(3(E), 6 α , 7 β (Z))] -7-[[2-(амино-4-тиазолил)- [[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-3-[[1-(4-карбоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота



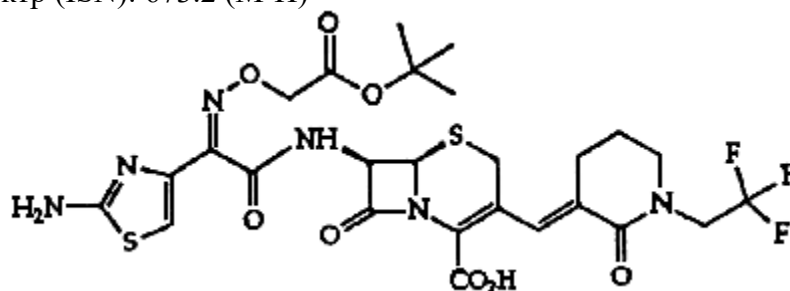
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7- [[2-(амино-4-тиазолил)- [[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-3- [[1-(1-карбокси-1-метилэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2,2-трет.-бутоксикар-бонилметоксииминоапетиламино]-3-[(E)-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-пиперидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1784, 1728, 1660 cm^{-1}

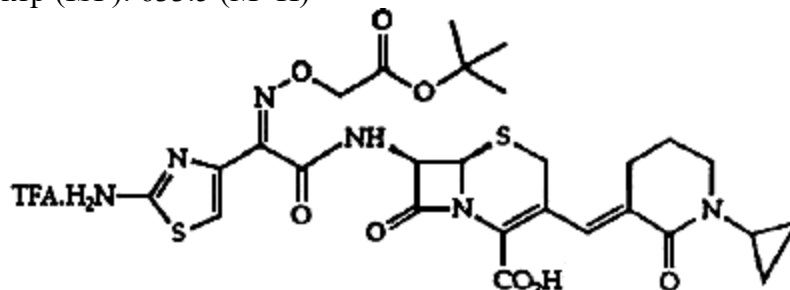
Масс-спектр (ISN): 673.2 (M-H)⁻



Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил) -2-трет.-бутоксикарбонилметоксииминоацетил-амино]-3-[(E)-1-циклопропил-2-оксопиперидин- 3 -илиденметил] - 8 - оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0.] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.4)

ИК-спектр (KBr): 1782, 1730, 1683 cm^{-1}

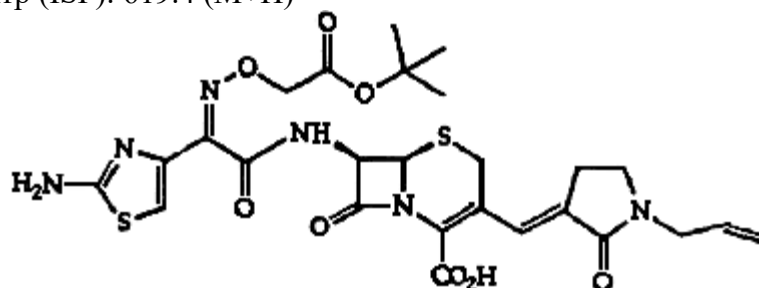
Масс-спектр (ISP): 633.5 (M+H)⁺



(6R,7R)-3-[(E)-1-аллил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил) -2-трет.-бутоксикарбонилметоксиимино] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1782, 1727, 1679 cm^{-1}

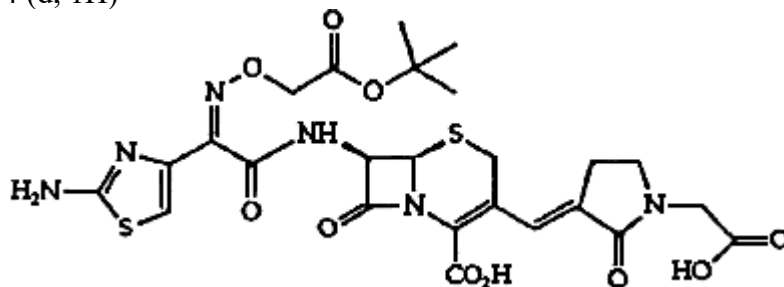
Масс-спектр (ISP): 619.4 (M+H)⁺



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-трет.-бутоксикарбонилметоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-карбоксиметил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

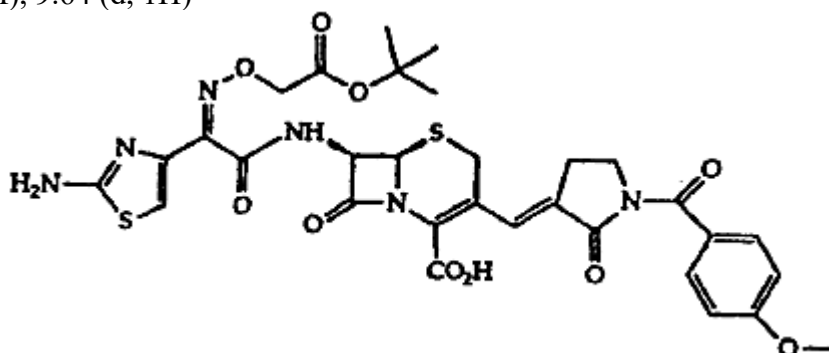
Спектр ЯМР (DMSO-d₆): δ (частей на миллион) 1.43 (s, 9H), 2.9-3.3 (brm, 2H), 3.3-

3.5 (bnn, 2H), 3.91 (bis, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.21 (d, 1H), 5.86 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.25 (bis, 3H), 9.64 (d, 1H)



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-трет.-бутоксикарбонилметоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(4-метоксибензоил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил] - 8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

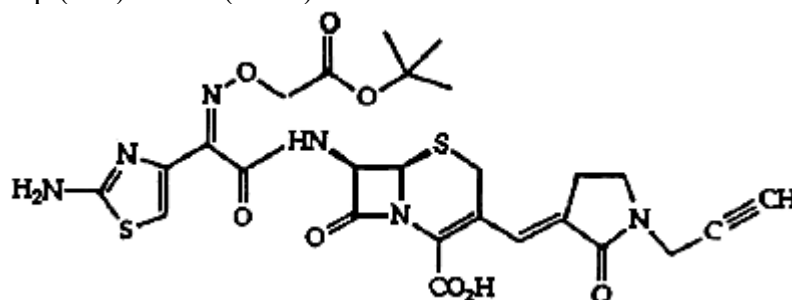
Спектр ЯМР (DMSO-d₆): δ (частей на миллион) 1.43 (s, 9H), 2.9-3.3 (brm, 2H), 3.82 (s, 5H), 4.55 (s, 2H), 5.21 (d, 1H), 5.88 (dd, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 9.64 (d, 1H)



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-трет.-бутоксикарбонилметоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-проп-2-инил-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 2120, 1781, 1729, 1683, 1628 см⁻¹

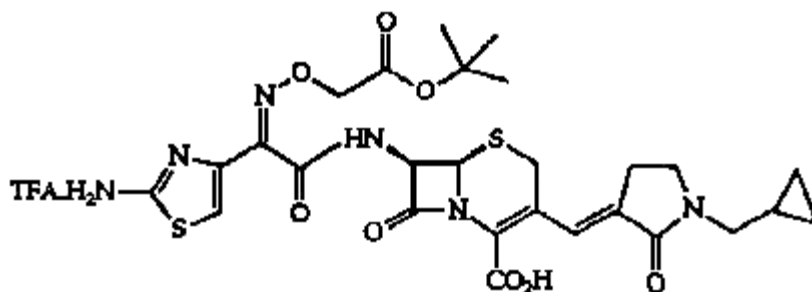
Масс-спектр (ISP): 617.4 (M+H)⁺



Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-трет.-бутоксикарбонилметоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклопропилметил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.2)

ИК-спектр (KBr): 1784, 1727, 1680 см⁻¹

Масс-спектр (ISP): 633.3 (M+H)⁺



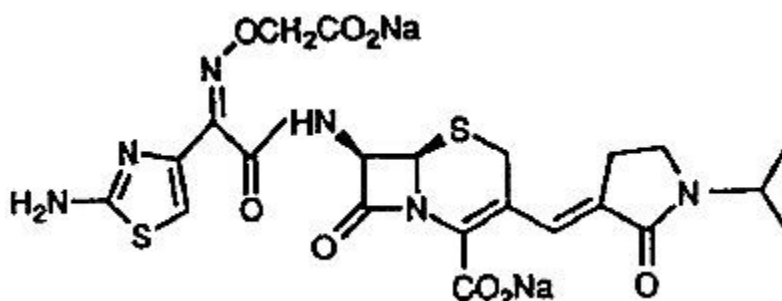
Пример 5

а) Динатриевая соль [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] [(карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-[(1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден) метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил]-[[2-(1,1-диметилэтоксид)-2-оксоэтоксид]имино]ацетил]амино]-3-[(1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновую кислоту (5.49 г, 8.57 мМ) в дихлорметане (220 мл) и анизоле (22 мл) охлаждали в водяной бане со льдом и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (220 мл). Раствор перемешивали 1.5 часа при этой температуре и затем 2.5 часа при комнатной температуре. Летучие фракции удаляли на ротаторном испарителе с вытяжным вентилятором. Остаток обрабатывали каплями этилового эфира (300 мл) при 4°C, перемешивали 30 минут, отфильтровали в атмосфере азота и получали 5.90 г твердого вещества. Твердое вещество растворяли в воде с добавлением бикарбоната натрия (2.16 г, 25.7 мМ) и очищали колоночной хроматографией на C18-колонке с обращенной фазой. Получали 3.93 г (75 % масс.) вышеуказанного соединения.

Спектр ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 0.80 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.82 (q, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.28 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.07 (s, 1H)

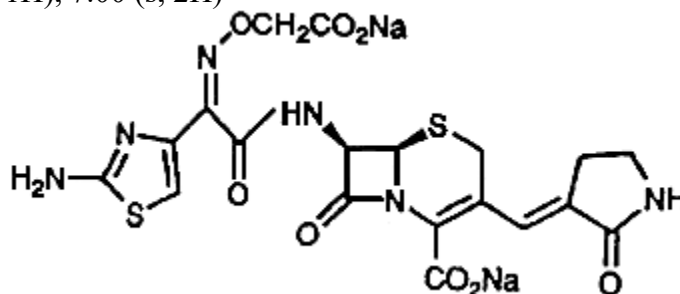
ИК-спектр (KBr): 1763, 1662, 1603 см⁻¹



Описанным выше способом получали также следующие соединения:

Динатриевая соль (6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] [(карбоксиметокси)имино] ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, D₂O) δ 3.02 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.24 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 7.00 (s, 2H)

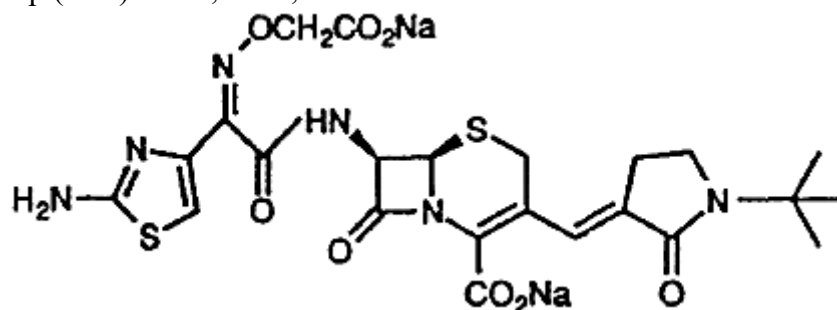


Динатриевая соль [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] [(карбоксимето-

кси) имино]ацетил]амино]-3-[[1-(1,1-диметилэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 1.42 (s, 9H), 2.92 (m, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.81 (q, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.26 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.07 (s, 1H)

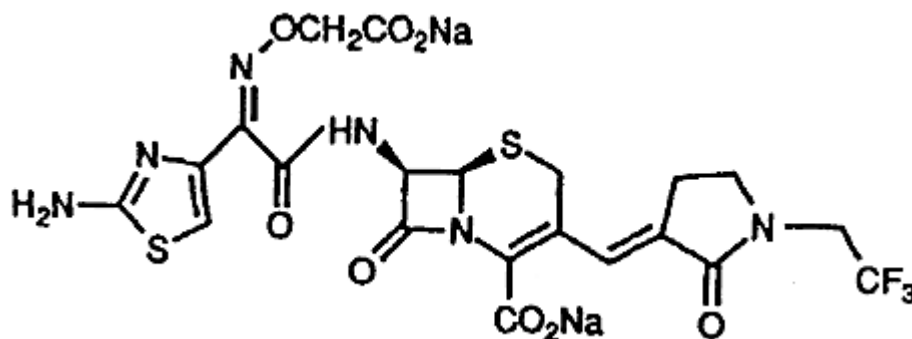
ИК-спектр (KBr): 1761, 1662, 1606 см⁻¹



Динатриевая соль [6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил[(карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-8-оксо-3-((2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1-пирролидинилиден)метил)-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2.93, 3.14 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.68 (q, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 5.02 (d, 1H), 5.62 (q, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.43 (s, 2H)

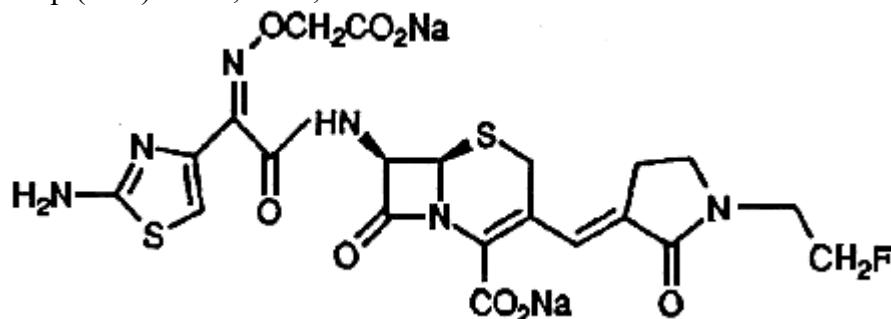
ИК-спектр (KBr): 1763, 1671, 1606 см⁻¹



Динатриевая соль[6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] [(карбоксиметокси)имино]апетил]амино]-3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

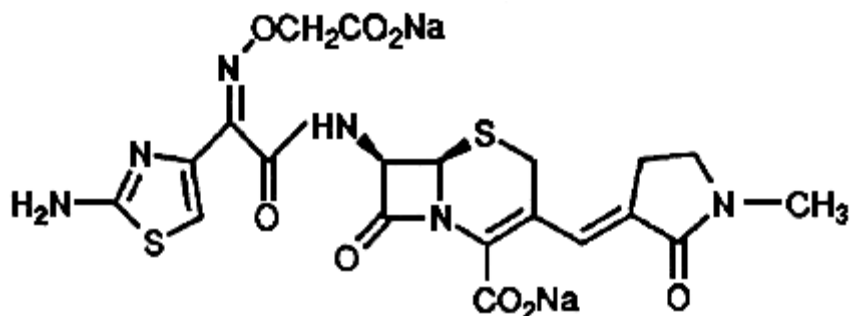
Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2.88, 3.08 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 4.50 (t, 1H), 4.62 (t, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.62 (q, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.35 (s, 2H)

ИК-спектр (KBr): 1762, 1669, 1607 см⁻¹



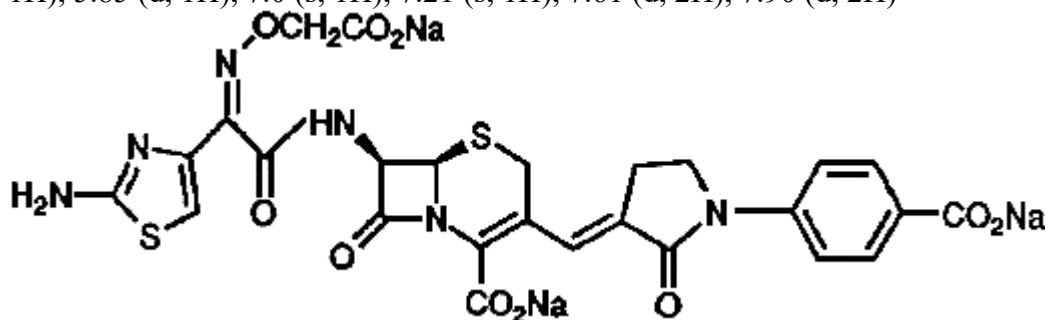
Динатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] [(карбоксиметокси) имино]апетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, D₂O) δ 2.92 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.75 (q, 2H), 5.24 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.04 (s, 1H)



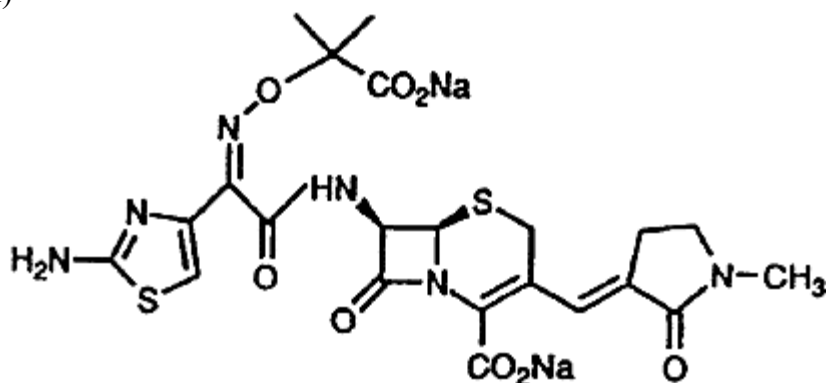
Тринатриевая соль [6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) [(карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-[[1-(4-карбоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 3.10 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.25 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)



Динатриевая соль [6R-(3(E),6 α ,7 β (Z))]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) [(1-карбокси-1-метилэтоксимино)ацетил]амино]-3-((1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

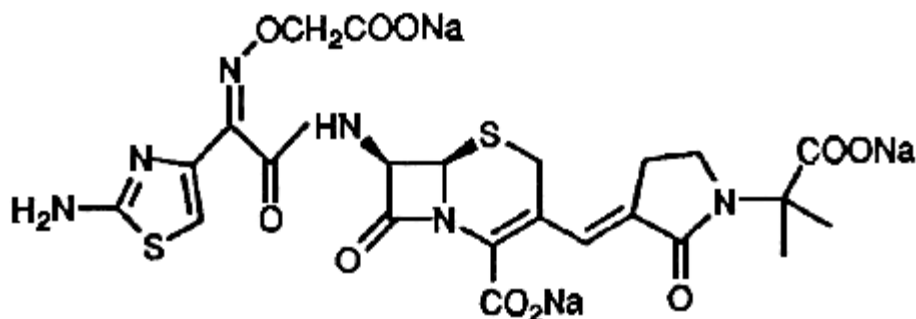
Спектр ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) δ 1.34 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.50, 2.82 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.65 (q, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.62 (q, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 12.0 (d, 1H)



Тринатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) [(карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-[[1-(1-карбокси-1-метилэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1.36 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.75, 2.95 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.66 (q, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.99 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.19 (s, 1H)

ИК-спектр (KBr): 3414, 1764, 1658, 1597 см⁻¹



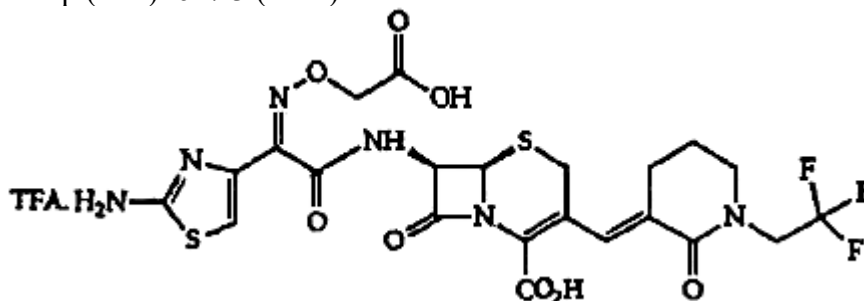
b) Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-карбоксиметоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксопиперидин-3-илиденметил] - 8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:2)

540 мг (0.8 ммоль) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-трет-бутоксикарбонилметоксииминоацетил-амино]-3-[(E)-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксопиперидин-3-илиденметил] - 8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты малыми порциями добавляли в течение 20 минут к 5 мл трифторуксусной кислоты при 0°C. Полученный оранжевый раствор перемешивали при 0°C 4 часа и затем выливали в 25 мл диэтилового эфира. Твердое вещество отфильтровывали, промывали эфиром и н-гексаном и сушили.

Выход: 445 мг

ИК-спектр (KBr): 1780, 1725, 1664, 1638 cm^{-1}

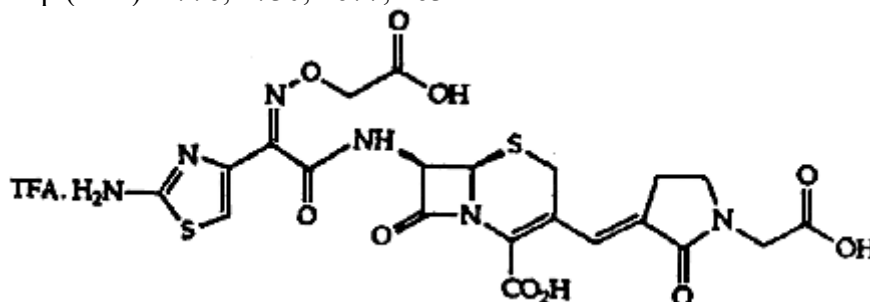
Масс-спектр (ISN): 617.3 (M-H)⁻



Таким же образом получали следующие соединения:

Трифторацетат (6R,7R)-7- [(Z)-2-(аминотиазол-4-ил) -2-карбоксиметоксииминоапетиламино]-3-[(E) -1 -карбоксиметил-2 -оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.6)

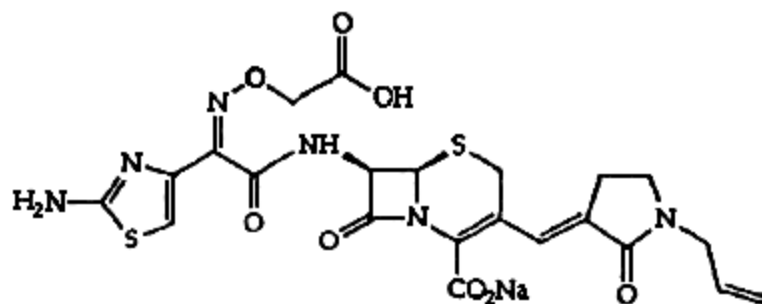
ИК-спектр (KBr): 1776, 1730, 1677, 1634 cm^{-1}



Натриевая соль (6R,7R)-3-[(E)-1-аллил-2 -оксо-пирролидин-3-илиденметил]-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-карбоксиметоксииминоацетиламино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:2)

ИК-спектр (KBr): 1763, 1669, 1612 cm^{-1}

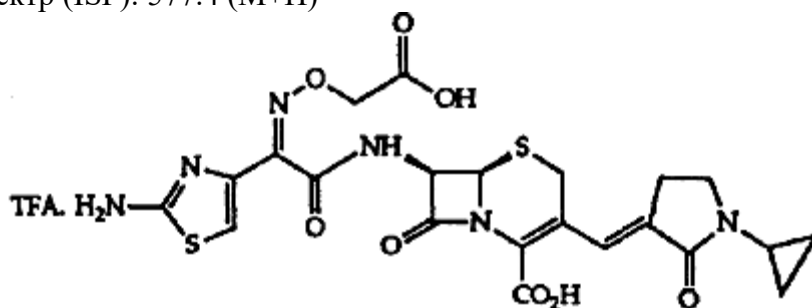
Масс-спектр (ISP): 563.3 (M-2Na + 3H)⁺



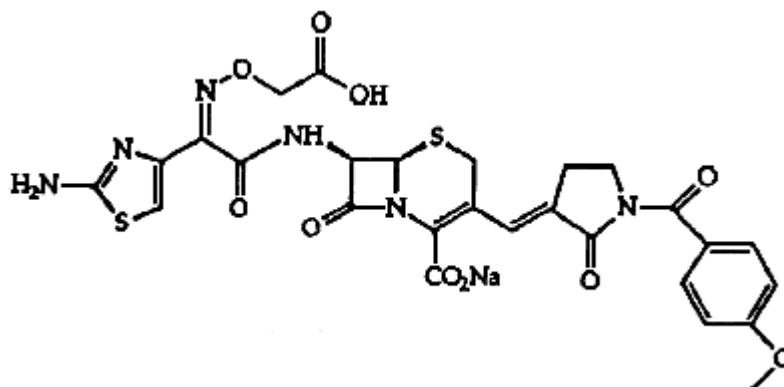
Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-карбоксиметокси-иминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклопропил-2-оксопиперидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 1779, 1678, 1635 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 577.4 (M+H)⁺



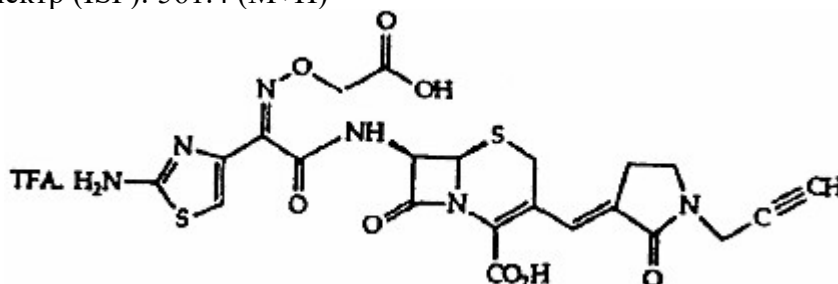
Натриевая соль (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-карбоксиметоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(4-метоксибензоил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:2)



Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-карбоксиметоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-проп-2-инилпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 2121, 1779, 1677, 1635 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 561.4 (M+H)⁺

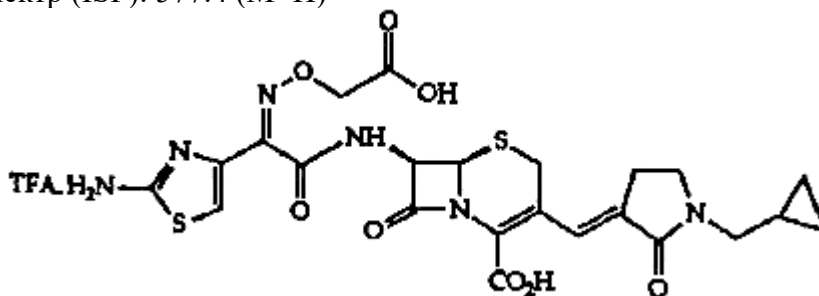


Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-карбоксиметоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклопропилметил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.75)

ИК-спектр (KBr): 1778, 1676, 1633 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 577.4 (M+H)⁺

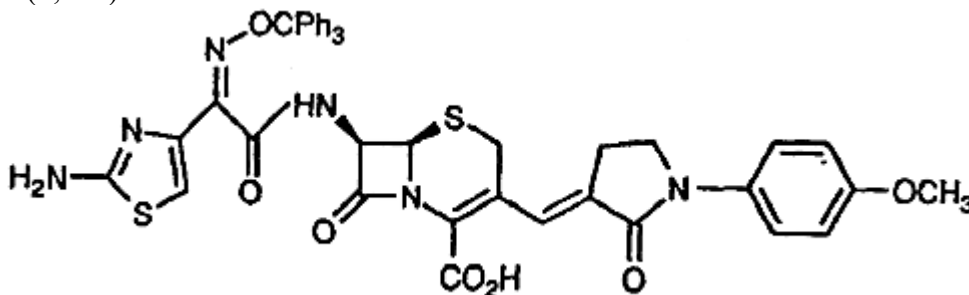


Пример 6

[6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил]((трифенилметокси)имино)ацетил]амино]-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

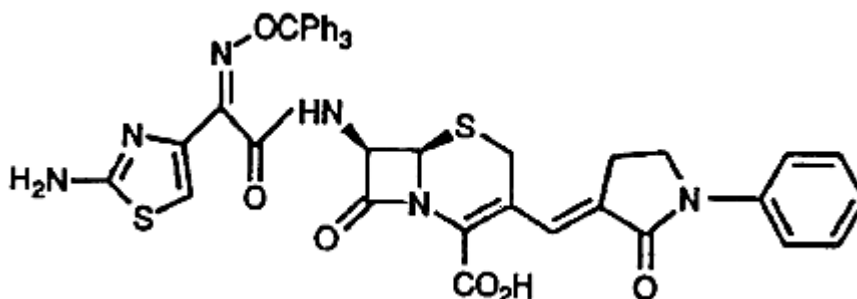
Моно(трифторацетатную) соль [6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-амино-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (0.3 г, 0.59 мМ), диметилформаид (9.5 мл) и 1-бензтриазоловый эфир 2-(2-аминотиазол-4-ил)-(2)-2-третилоксииминоуксусной кислоты (0.43 г, 0.7 мМ) смешивали и перемешивали при комнатной температуре 16 часов. Реакционную смесь выливали в рассол (45 мл) и этилацетат (90 мл). Этилацетатный слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли. Остаток обрабатывали этиловым эфиром и получали 0.24 г (51 % масс.) вышеуказанного соединения.

Спектр ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.99 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 5.10 (d, 1H), 5.80 (шир. s, 2H), 5.96 (q, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.32 (m, 15H), 7.58 (s, 1H), 7.61 (d, 2H)

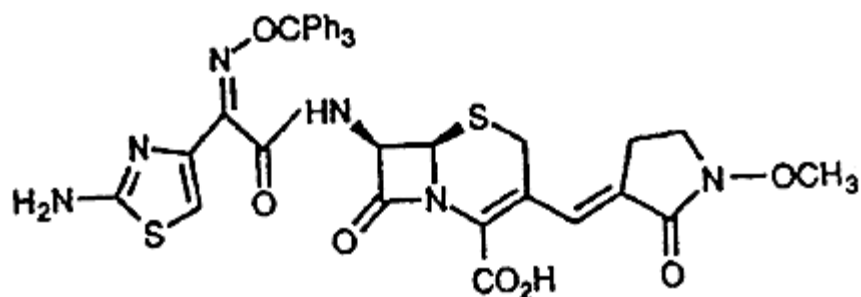


Описанным выше способом получали также следующие соединения:

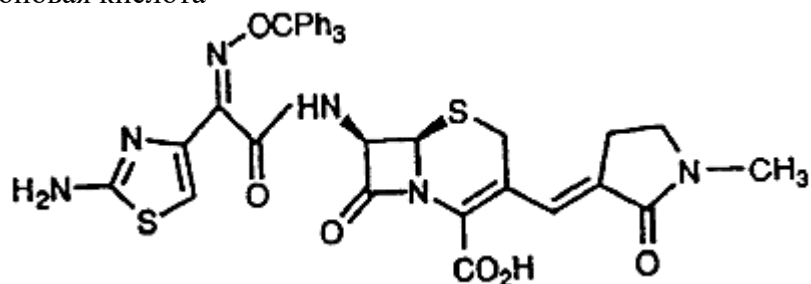
[[6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил]((трифенилметокси)имино)ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота



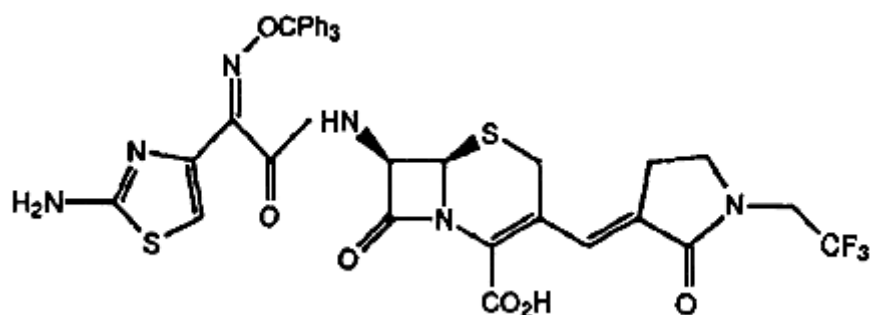
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил]-[(трифенилметокси)имино]ацетил]амино]-3-((1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота



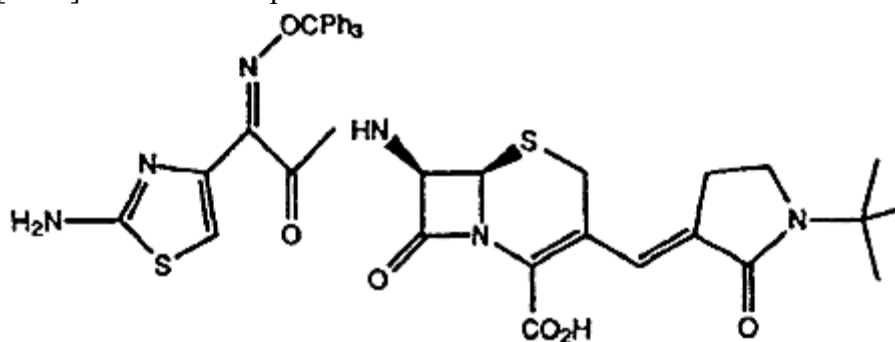
[6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил]-[(трифенилметокси)-имино]-ацетил]-амино]-3-[[1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота



[6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил][(трифенилметокси)имино]аце-тил]-амино]-3-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота



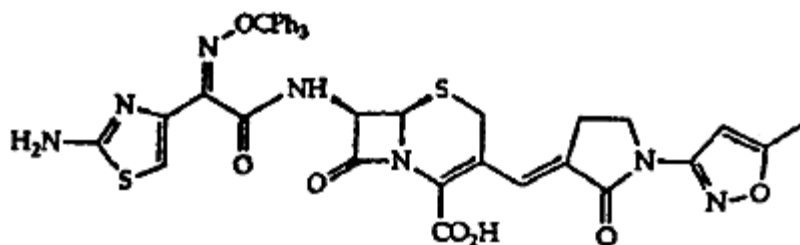
[6R-[3(E) 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил][(трифенилметокси)имино]ацетил]-амино]-3-[[1-(1,1-диметилэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил) -2 -тритилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(5-метилизоксазол-3-ил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 3430, 1786, 1699, 1609, 1505 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 803.4 (M-H+NH₃⁺); 786.4 (M-H)⁺

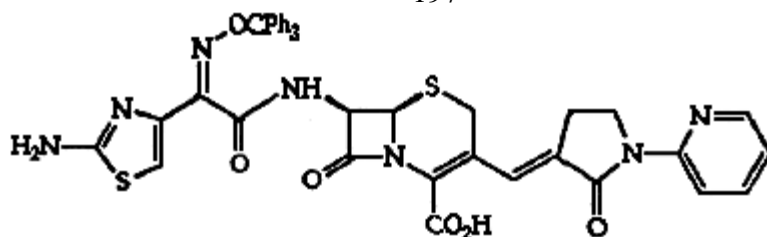


(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-пиридин-2-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 3492, 1781, 1687, 1620, 1587, 1468, 1385 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 782.4 (M-H)⁻; 799.4 (M-H+NH₃)⁻

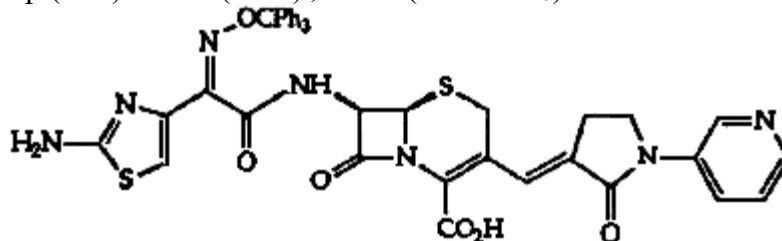
197



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-пиридин-3-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1781, 1686, 1619, 1577, 1532, 1485 cm^{-1}

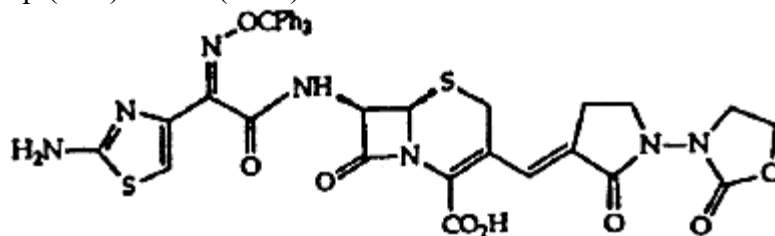
Масс-спектр (ISN): 782.4 (M-H)⁻; 799.4 (M-H+NH₃)⁻



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-(2-оксо-оксазолидин-3-ил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 3429, 1778, 1701, 1625 cm^{-1}

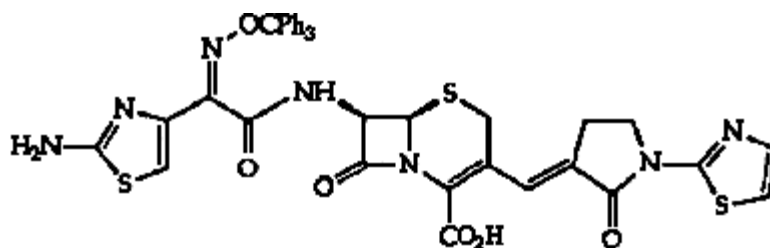
Масс-спектр (ISN): 790.4 (M-H)⁻



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-тиазол-2-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1782, 1689, 1620, 1505, 1465, 1382 cm^{-1}

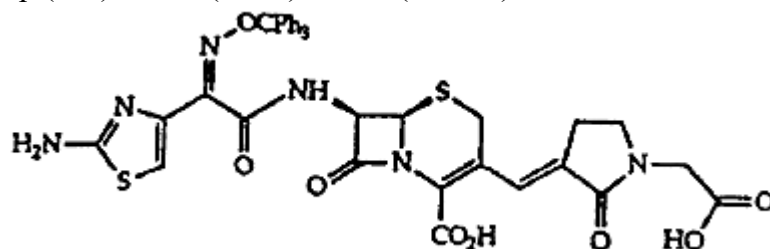
Масс-спектр (ISP): 790.4 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-карбоксиметил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1784, 1727, 1661 cm^{-1}

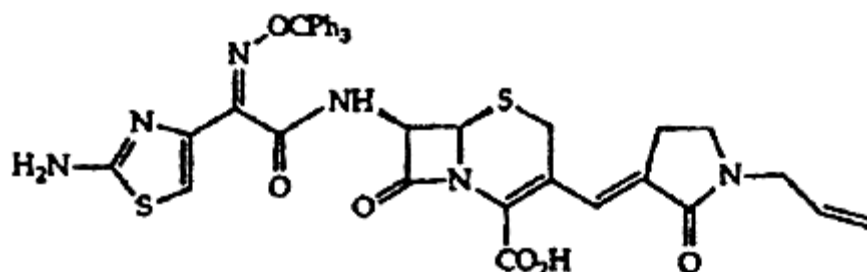
Масс-спектр (ISP): 765.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 787.2 ($\text{M}+\text{NO}$)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-аллил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

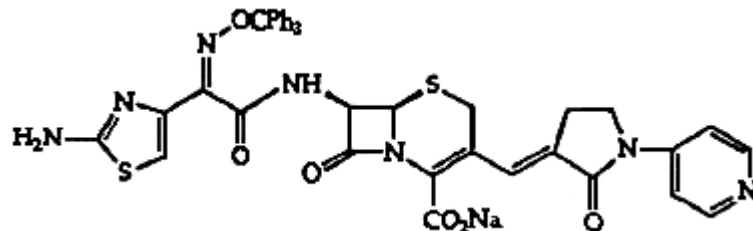
ИК-спектр (KBr): 1784, 1686, 1626 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 747.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



Натриевая соль (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-2-оксопирролин-4-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота (1:1)

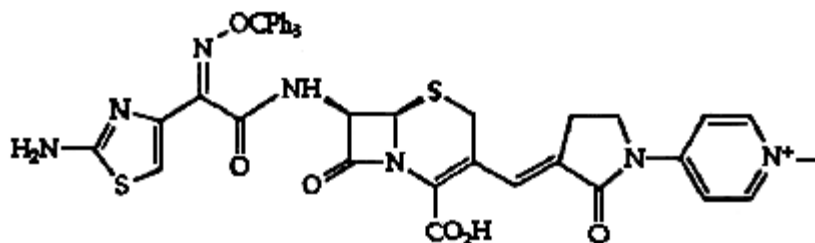
201



(6R,7R)-4-[(E)-3-[7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-2-карбокси-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-3-илиденметил]-2-оксопирролидин-1-ил]-1-метилпиридиниййодид

ИК-спектр (KBr): 1780, 1710, 1639, 1518 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 798.5 (M)⁺

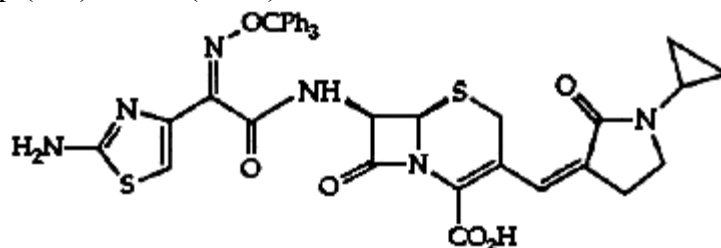


202

(6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино)-3-[(Z)-1-циклопропил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1783, 1680 cm^{-1}

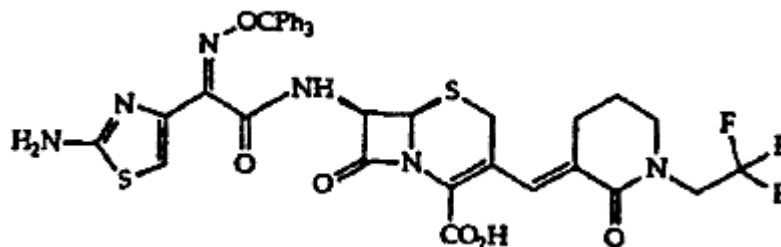
Масс-спектр (ISP): 747.4 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-1-(2,2,2-трифторэтил)-пиперидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1785, 1758, 1695, 1620 cm^{-1}

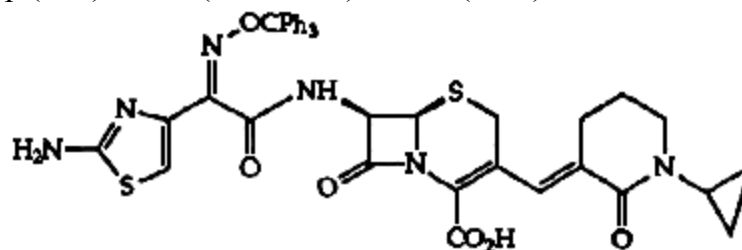
Масс-спектр (ISP): 803.5 (M+H)⁺



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклопропил-2-оксопиперидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1786, 1686, 1612 cm^{-1}

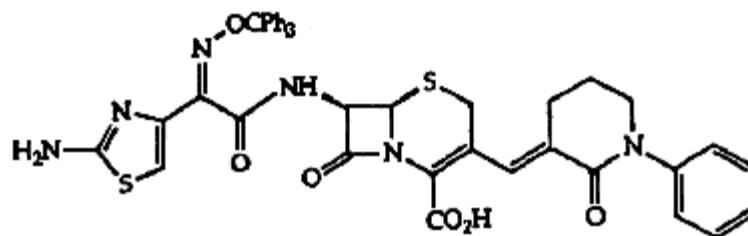
Масс-спектр (ISN): 776.4 (M-H+NH₃)⁻; 759.4 (M-H)⁻



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-фенилпиперидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1786, 1686, 1658 cm^{-1}

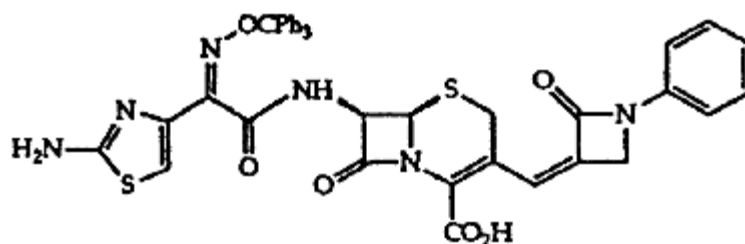
Масс-спектр (ISP): 797.5 (M+H)⁺



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(Z)-2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1766, 1707, 1675, 1532 cm^{-1}

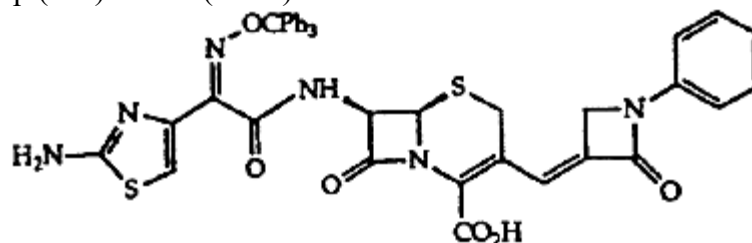
Масс-спектр (ISP): 769.5 (M+H)⁺



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1788, 1742, 1686 cm^{-1}

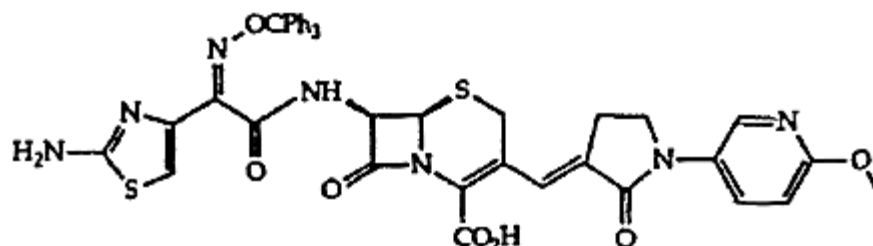
Масс-спектр (ISP): 769.5 (M+H)⁺



Триэтиламинная соль (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 1782, 1684, 1619, 1530, 1494 cm^{-1}

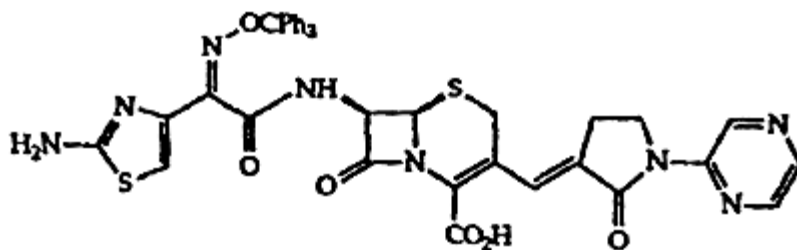
Масс-спектр (ISP): 814.4 (M+H)⁺



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-пиразин-2-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1785, 1694, 1624, 1526 cm^{-1}

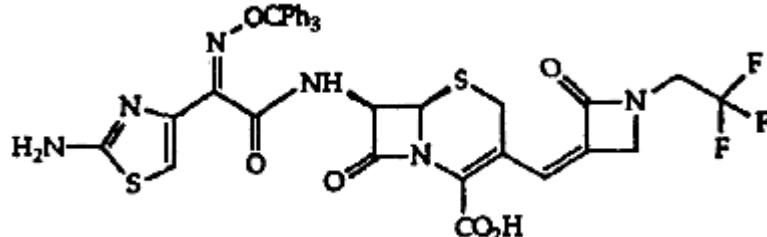
Масс-спектр (ISP): 785.4 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-азетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1784, 1757, 1682, 1530 cm^{-1}

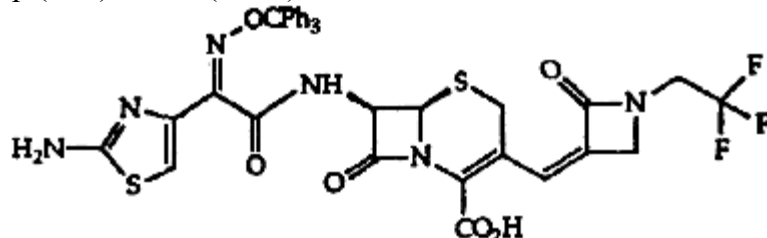
Масс-спектр (ISP): 775.3 (M+H)⁺



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(Z)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-азетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1768, 1733 cm^{-1}

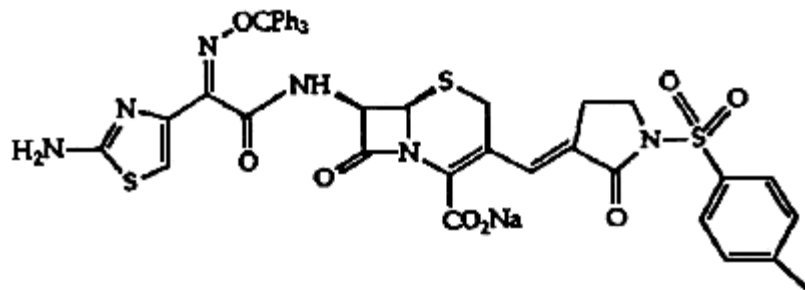
Масс-спектр (ISN): 775.3 (M+H)⁺



Натриевая соль (6R,7R)-7- [(Z)-2-(2 -аминотиазол-4-ил) -2 -третилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(4-метилфенилсульфонил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 1767, 1684, 1621 cm^{-1}

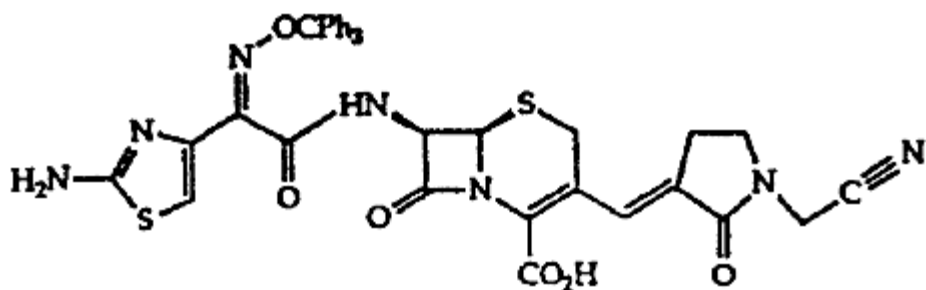
Масс-спектр (ISP): 861.6 (M+Na)⁺



(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-третилоксииминоацетиламино)-2-[(E)-1-цианометил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1783, 1685, 1628 cm^{-1}

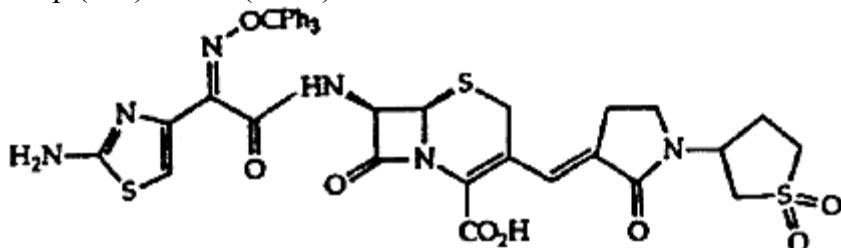
Масс-спектр (ISP): 746.5 (M+H)⁺



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил) -2-третилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(1,1-диоксотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1781, 1680, 1626, 1531, 1490 cm^{-1}

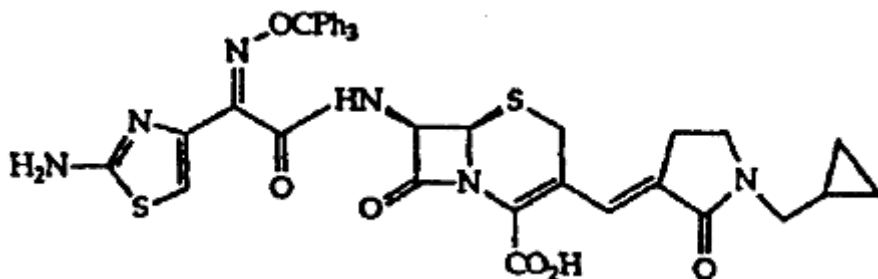
Масс-спектр (ISP): 825.4 (M+H)⁺



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклопропилметил-2-оксопирролидин-3-илиденметил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1786, 1681, 1624 cm^{-1}

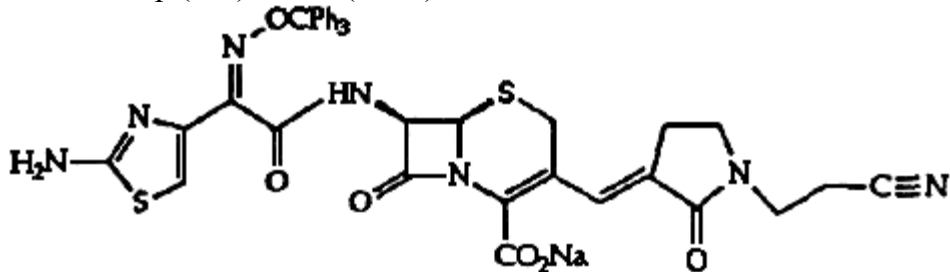
Масс-спектр (ISP): 761.5 (M+H)⁺



Натриевая соль (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино] -3- [(E) -(2-цианоэтил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 2243, 1766, 1675, 1618 cm^{-1}

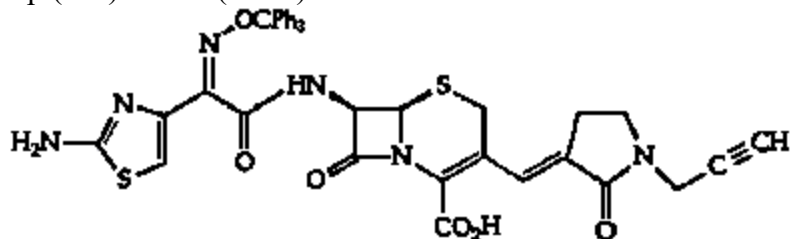
Масс-спектр (ISP): 760.5 (M+H)⁺



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино] -8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-проп-2-инилпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 2118, 1783, 1681, 1626 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 745.5 (M+H)⁺

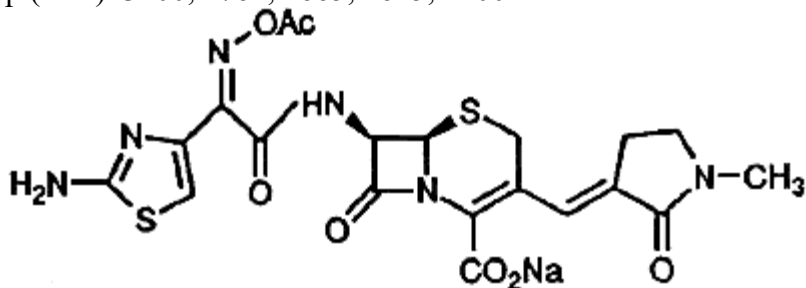


Пример 7

а) Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[(ацетилокси)имино] (2-амино-4-тиазолил)ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден) метил] - 8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

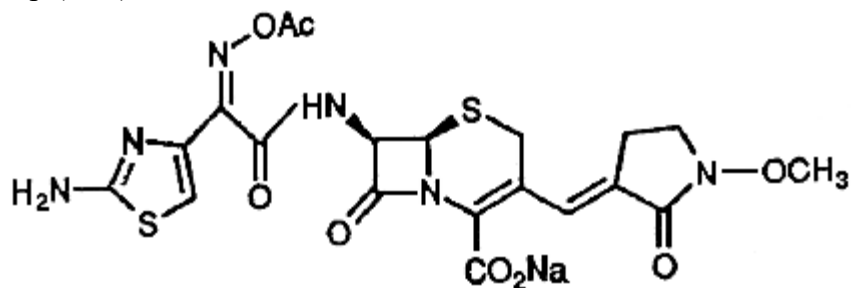
Трифторацетат [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-амино-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (110 мг, 0.26 мМ), диметилформамид (4 мл) и воду (0.15 мл) охлаждали в ледяной бане и добавляли триэтиламин (0.06 мл). К раствору соломенного цвета добавляли бензотриазол-1-ил-(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетат (105 мг, 0.29 мМ) в виде твердого вещества. Раствор перемешивали 5 ч при температуре ледяной бани. По каплям добавляли раствор натриевой соли 2-этилового эфира гексановой кислоты (80 мг) в этилацетате (8 мл). Полученный осадок растирали далее с этилацетатом (12 мл), фильтровали, промывали этилацетатом, содержащим 5 % диметилформамида, (2 раза по 8 мл) в атмосфере азота и получали 143 мг твердого вещества.

ИК-спектр (KBr): 3400, 1762, 1665, 1615, 1400 см⁻¹



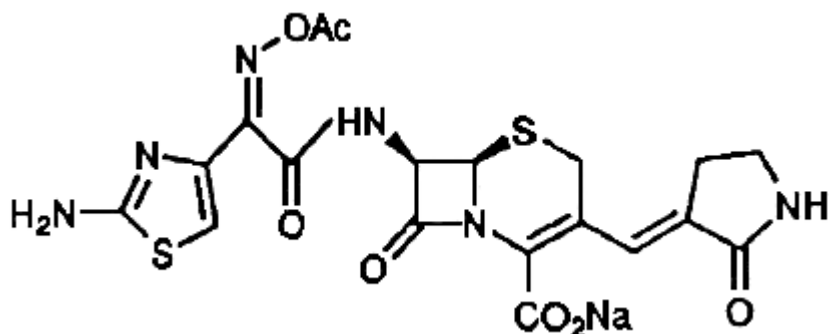
Описанным выше способом были получены также следующие соединения:
Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[(ацетилокси)имино] (2 -амино-4-тиазолил)ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден) метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 3400, 1762, 1670, 1615, 1390 см⁻¹



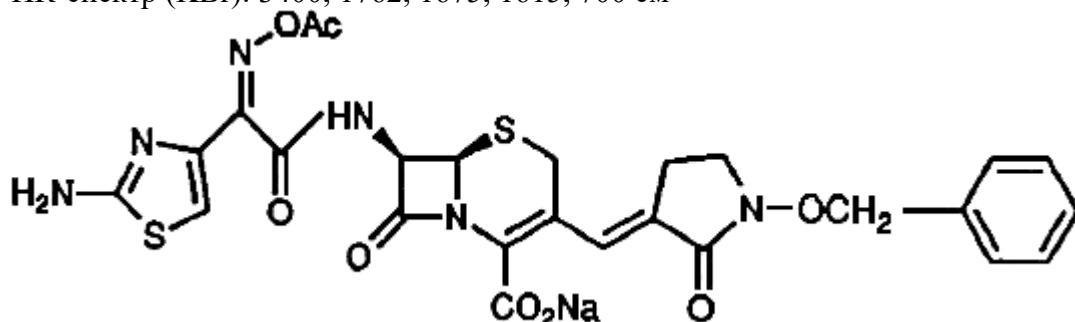
Мононатриевая соль [6R-[3(E),6α,7β(Z)]]-7-[[[(ацелотокси)имино](2-амино-4-тиазолил)ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 3350, 1762, 1672, 1615, 1390 см⁻¹



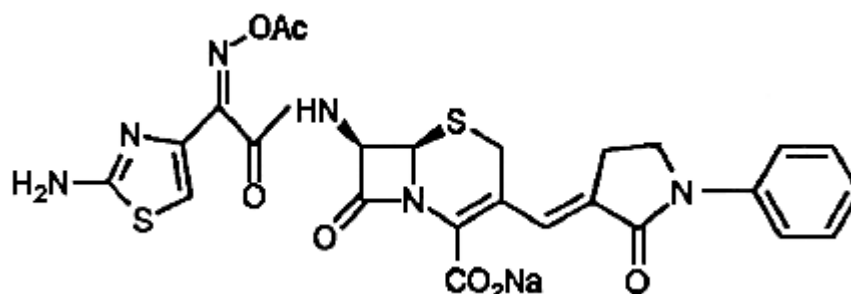
Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-(((ацетокси)имино)(2-амино-4-тиазолил)ацетил)амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-фенилметокси-3-пирролидинилиден)метил] - 5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 3400, 1762, 1675, 1615, 700 см⁻¹



Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-(((ацетилокси)-имино)(2-амино-4-тиазолил)ацетил)амино]-8-оксо-3-((2-оксо-1-фенил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил] - 5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 3450, 1762, 1670, 1615, 690 см⁻¹



б) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-ацетоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-1-(2,2,2-трифторэтил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

786 мг (2 ммоль) трифторацетата (E)-(6R,7R)-7-амино-8-оксо-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1) суспендировали в 30 мл диметилформаида и перемешивали 1 ч, затем добавляли 906 мг (2.4 ммоль) 2-бензтиазолилового тиоэфира 2-(2-аминотиазол-4-ил)-(Z)-2-ацетоксииминоуксусной кислоты. Смесь оставляли при комнатной температуре на 18 ч для взаимодействия и затем концентрировали в вакууме. К масляному остатку добавляли 300 мл этилацетата, органический раствор 3 раза промывали водой и сушили над сульфатом магния. После концентрирования до объема 20 мл твердое вещество выпадало в осадок, который отфильтровывали, промывали этилацетатом и сушили. Его очищали повторным осаждением из смеси ацетон/этилацетат.

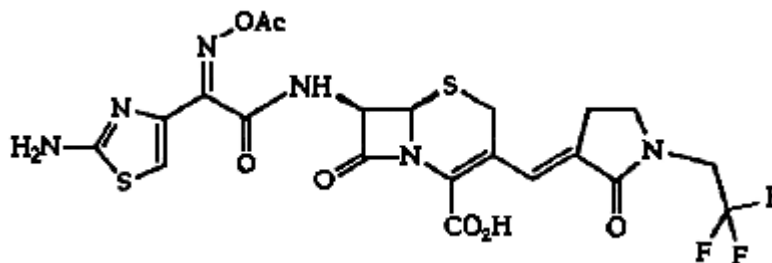
Выход: 570 мг (48 %) ИК-спектр (KBr): 1779, 1687, 1533 см⁻¹

Масс-спектр (EI): 589.0 (M+H)⁺

Элементный анализ для C₂₁H₁₉F₃N₆O₇S₂:

Вычислено: C 42.86 H 3.25 N 14.28 S 10.89

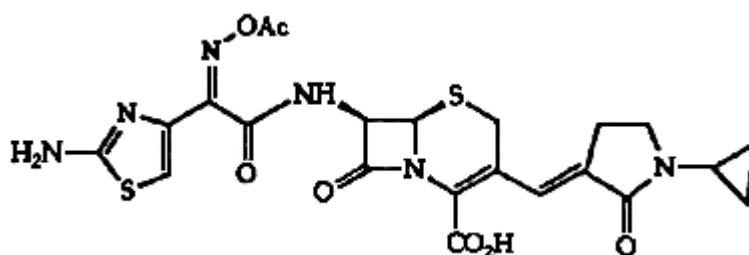
Найдено: C 42.52 H 3.69 N 13.85 S 10.68



Таким же образом было получено следующее соединение: (6R,7R)-7-(Z)-2-(аминотиазол-4-ил)-2-ацетоксииминоацетиламино]-3-((E)-1-циклопропил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1777, 1679 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 547.4 (M+H)⁺

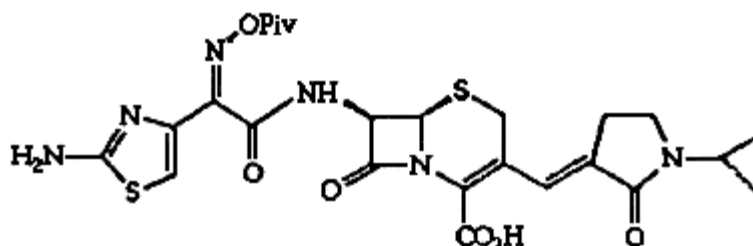


с) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(2,2-диметилпропионилоксиимино)ацетиламино]-3-[(E)-1-циклопропил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

200 мг (0.47 ммоль) монотрифторацетата [6R-[3(E), 6a, 7b]]-7-амино-3-[(1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилен)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты суспендировали в 7 мл диметилформамида и перемешивали 1 час, затем добавляли 217 мг (0.52 ммоль) 2-бензотиазолилового тиоэфира 2-(2-аминотиазол-4-ил)-(2)-2-пивалоилоксииминоуксусной кислоты. Смесь оставляли для взаимодействия при комнатной температуре на 22 часа и затем концентрировали в вакууме. К масляному остатку добавляли 100 мл этилацетата, органический раствор промывали этилацетатом и сушили. Выход: 165 мг (60 % масс.)

ИК-спектр (KBr): 1783, 1682 cm^{-1}

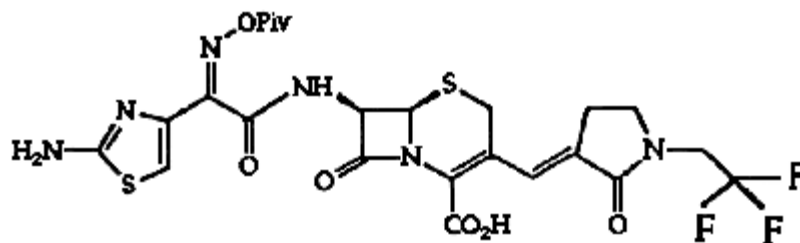
Масс-спектр (ISP): 589.4 (M+H)⁺



Таким же способом получали следующее соединение: (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(2,2-диметилпропионилоксиимино)ацетил-амино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1782, 1689 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 631.3 (M+H)⁺



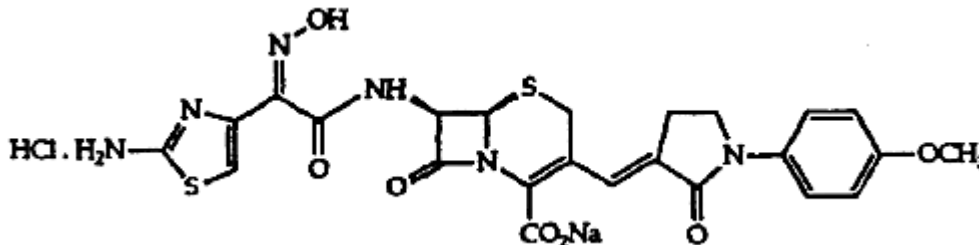
Пример 8

Мононатриевая, монохлористо-водородная соль [6R-(3(E), 6 α , 7 β (Z))]-7-1[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)ацетил]амино]-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z))] -7-[[2-амино-4-тиазолил)(трифенилметоксиимино)ацетил]амино]-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновую кислоту (0.24 г, 0.3 мМ) и 90 % муравьиную кислоту смешивали и перемешивали при комнатной температуре 2 часа. Добавляли этилацетат (8 мл) и отфильтровывали 0.13 г твердого желтого вещества. Твердое вещество добавляли к воде (20 мл) и бикарбонату натрия (57 мг), раствор фильтровали через целит, и затем очищали колоночной хроматографией на С18-колонке с использованием силикагеля (смесь вода/ацетонитрил). Целевые фракции объединяли и получали 74 мг (41 % масс.) вышеуказанного соединения.

Спектр ЯМР (DMSO-d₆) δ 3.03, 3.21 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (m, 4H), 5.15 (d, 1H), 5.28 (q, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 9.50 (d, 1H), 11.31 (s, 1H)

ИК-спектр (KBr): 1768, 1668, 1620 см⁻¹



Пример 9

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(аминотиазол-4-ил) -2 -оксииминоацетиламино] - 8-оксо-3 -[(Z)-2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

384 мг (0.5 ммоль) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(Z)-2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты перемешивали 75 минут в 4 мл 90 % муравьиной кислоты. Суспензию концентрировали в вакууме, и остаток смешивали с 50 мл этилацетата. Твердое вещество отфильтровывали, сушили и перемешивали 1 час с 20 мл 90 % этанола. Продукт выделяли фильтрацией, промывали н-гексаном и сушили.

Выход: 209 мг (80 % масс.)

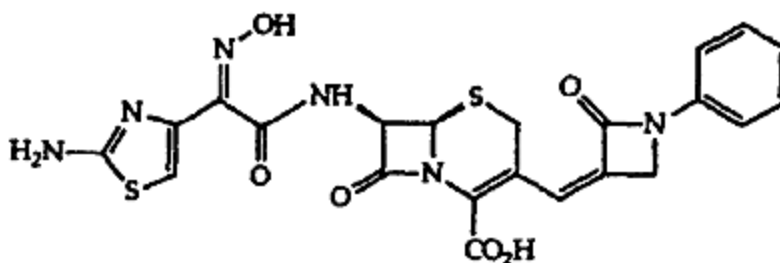
ИК-спектр (KBr): 1776, 1721, 1676 см⁻¹

Масс-спектр (ISP): 527.4 (M+H)⁺

Элементный анализ для C₂₂H₁₈N₆O₆S₂:

вычислено: C 50.18 H 3.45 N 15.96 S 12.18

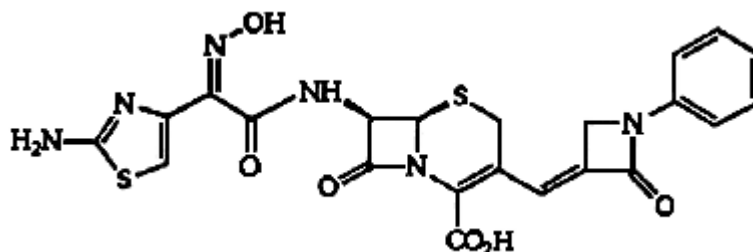
найдено: C 50.01 H 3.33 N 15.60 S 12.12



Таким же способом были получены также следующие соединения:
 (6R,7R)-7-[(Z)-2-(4-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1778, 1738, 1676, 1528 cm^{-1}

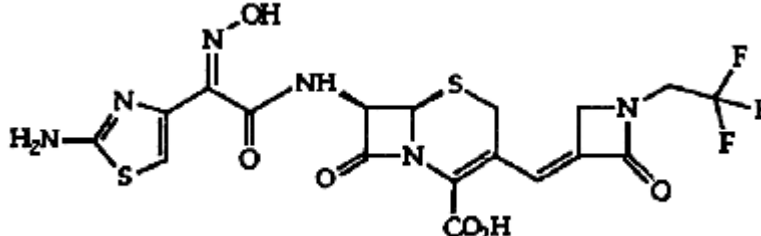
Масс-спектр (ISP): 527.4 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-азетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1754, 1672, 1528 cm^{-1}

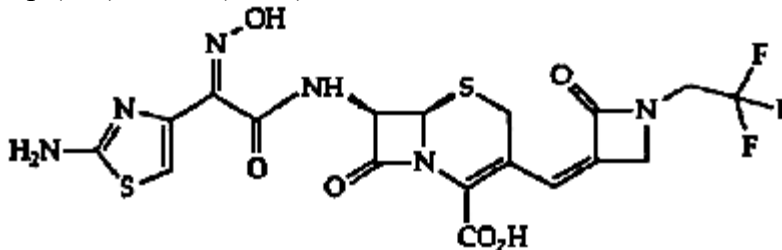
Масс-спектр (ISP): 533.3 (M+H)⁺



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(Z)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-азетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1746, 1673 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 533.3 (M+H)⁺



Пример 10

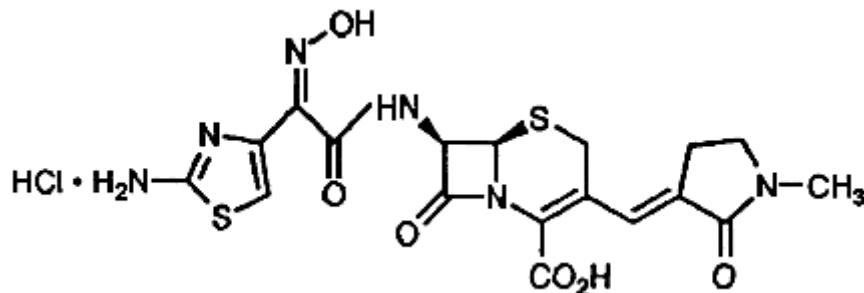
Монохлористо-водородная соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилен)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Мононатриевую соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(ацетилокси)имино](2-амино-4-тиазолил)ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилен)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (116 мг, 0.21 мМ) обрабатывали

смесью (15 мл) метанол/вода в отношении 1:2 при комнатной температуре с бикарбонатом натрия (19 мг, 0.23 ммоль) в течение 2 часов. Устанавливали pH 2.0 реакционной смеси 2N хлористо-водородной кислотой и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием C18-колонки (смесь вода/ацетонитрил) и получали 58.8 мг (54 % масс.) вышеуказанного соединения.

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.85 (s, 3H), 2.90, 3.10 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 5.17 (d, 1H), 5.83 (q, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 9.51 (d, 1H), 11.32 (s, 1H)

ИК-спектр (KBr): 1770, 1665 cm^{-1}

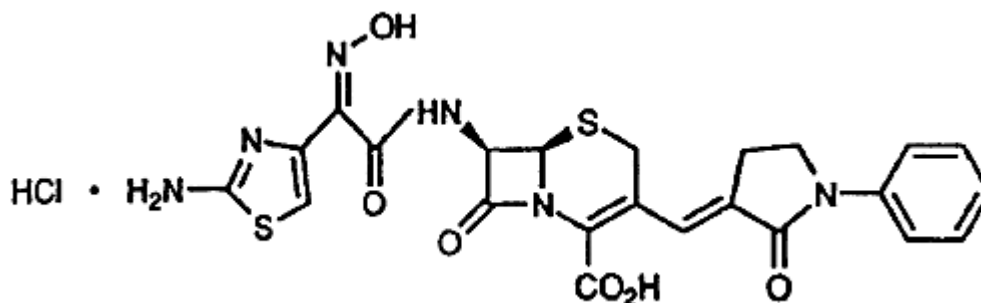


Способом, описанным выше, получали также следующие соединения:

Монохлористо-водородная соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино)ацетил]амино]-3-[(2-оксо-1-фенил-3-пирролидини-лиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3.08, 3.22 (m, 2H), 3.92 (m, 4H), 5.22 (d, 1H), 5.87 (q, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 9.54 (d, 1H), 11.34 (s, 1H)

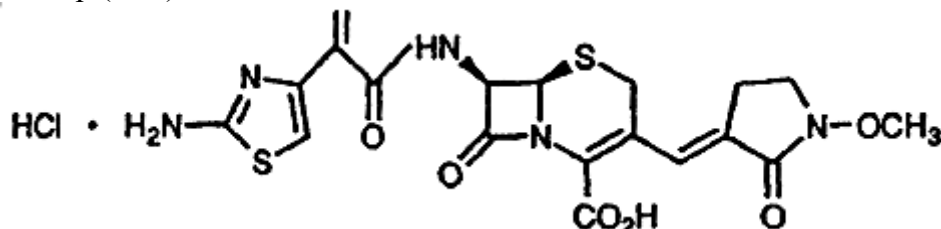
ИК-спектр (KBr): 1768, 1666, 1628 cm^{-1}



Монохлористо-водородная соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилен)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.95, 3.14 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 5.18 (d, 1H), 5.83 (q, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 9.51 (d, 1H), 11.32 (s, 1H)

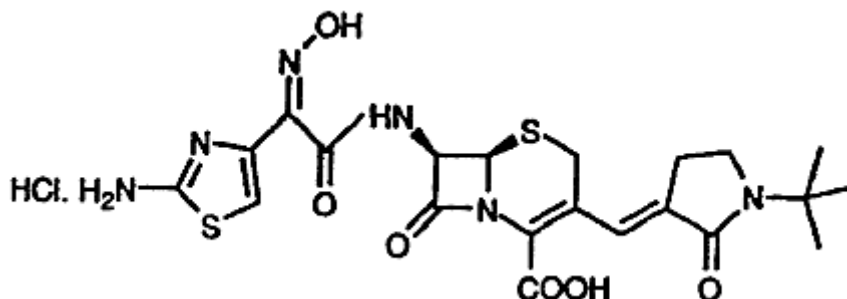
ИК-спектр (KBr): 1770, 1672 cm^{-1}



Монохлористо-водородная соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино)ацетил]амино]-3-[[1-(1,1-диметилэтил)-2-оксо-3-пирролидинилен]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

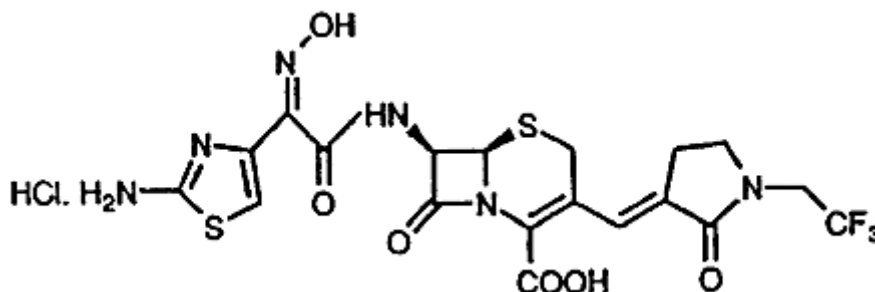
Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1.36 (s, 9H), 2.85, 3.00 (m, 2H), 3.46 (m, 2H),

3.87 (s, 2H), 5.20 (d, 1H), 5.84 (q, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 9.67 (d, 1H), 11.95 (s, 1H)



Монохлористо-водородная соль [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино) ацетил]-3[[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.11 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 5.28 (d, 1H), 5.88 (q, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.10 (шир.s, 2H), 9.80 (d, 1H), 12.3 (s, 1H)



Пример 11

Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

3.5 мл трифторуксусной кислоты охлаждали до 0°C и по частям добавляли 430 мг (0.55 моля) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-трифенилметоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты при температуре, поддерживаемой ниже 5°C. К оранжевому раствору по каплям добавляли 0.2 мл (1.26 ммоль) триэтилсилана. Получали суспензию бежевого цвета, которую выливали после 20-минутной выдержки при 0°C в 20 мл диэтилового эфира. Эту смесь перемешивали 30 минут и затем фильтровали. Твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и н-гексаном и сушили.

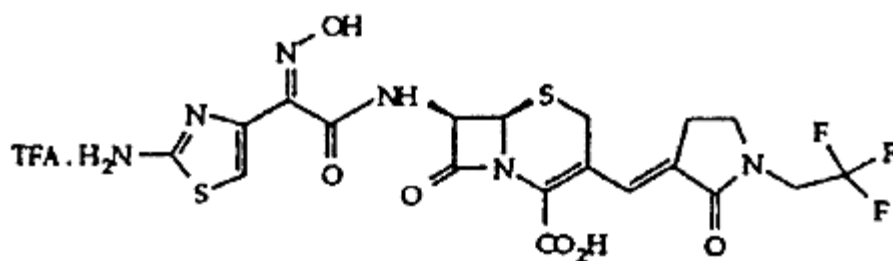
Выход: 304 мг бежевого порошка (87 % масс.)

Спектр ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (частей на миллион) 3.10 (шир.т, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 5.20 (d, 1H), 5.86 (dd, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.80 (d, 1H)

Элементный анализ для C₁₉H₁₇F₃N₆O₆S₂, вычислено с 0.83 моля трифторуксусной кислоты:

вычислено: C 38.70 H 2.95 N 12.93 S 9.93 F 16.12

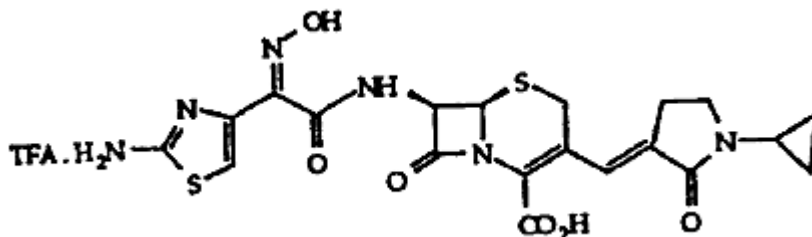
найденно: C 38.45 H 2.80 N 13.11 S 10.00 F 16.27



Следующие соединения были получены таким же способом:

Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-пиклопропил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

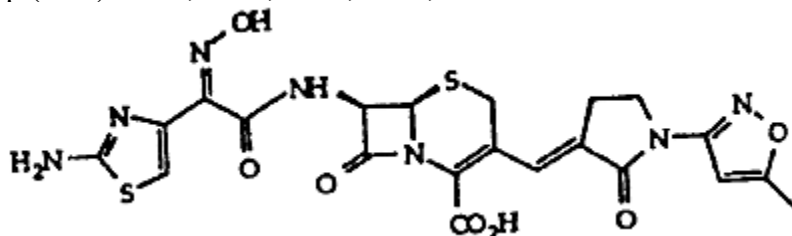
231



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(5-метилизоксазол-3-ил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

Масс-спектр (ISN): 561.2 (M+NH₃-H)⁻

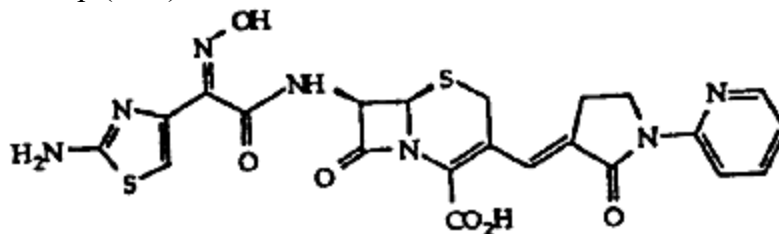
ИК-спектр (KBr): 3399, 1780, 1681, 1609, 1505 см⁻¹



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-пиридин-2-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

Масс-спектр (ISP): 542.3 (M+H)⁺

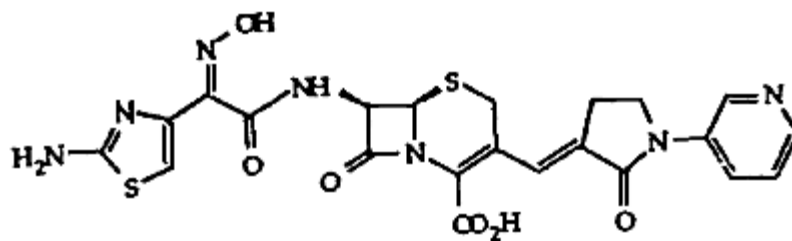
ИК-спектр (KBr): 1778, 1671, 1629, 1533, 1387 см⁻¹



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-пиридин-3-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

Масс-спектр (ISP): 542.2 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 1777, 1672, 1537, 1483, 1389 см⁻¹



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-1-[2-оксо-1-(2-оксо-оксазолидин-3-ил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

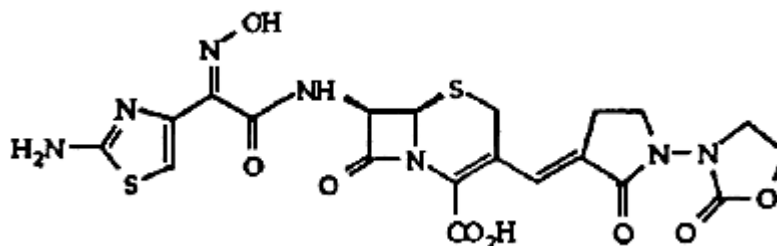
ИК-спектр (KBr): 3381, 1769, 1630, 1530, 1392 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 550 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Элементный анализ для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$:

вычислено: C 43.71 H 3.49 N 17.84 S 11.67

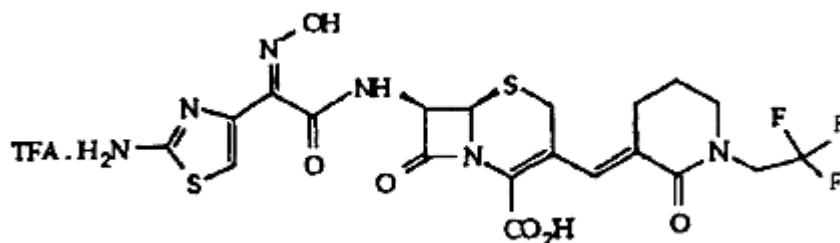
найдено: C 43.26 H 3.57 N 17.63 S 11.47



Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-пиперидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:2)

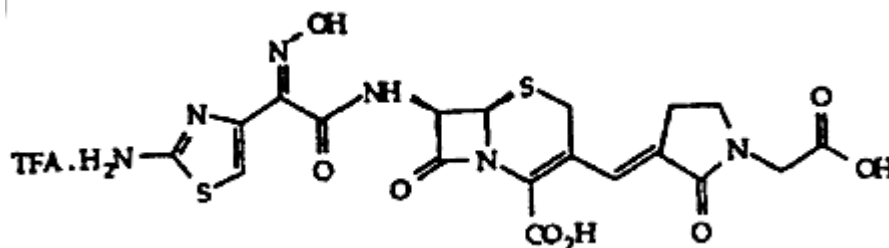
ИК-спектр (KBr): 1774, 1679, 1635 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 561.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)



Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-карбоксиметил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.77)

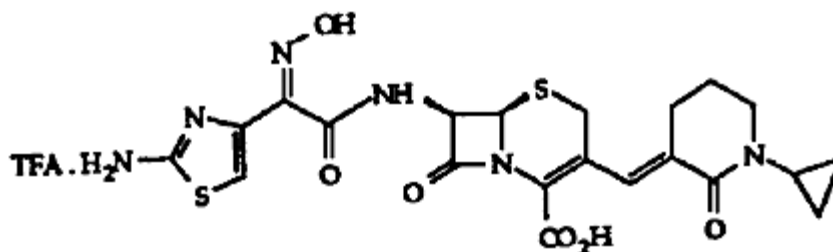
ИК-спектр (KBr): 1776, 1673, 1635 cm^{-1}



Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклопропил-2-оксопиперидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 1780, 1676, 1632 cm^{-1}

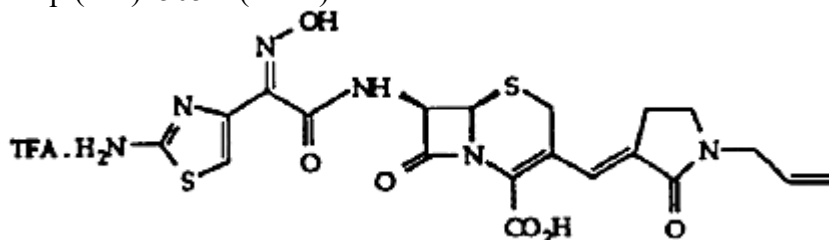
Масс-спектр (ISP): 519.4 ($\text{M}+\text{H}^+$)



Трифторацетат (6R, 7R)-3-[(E)-1-аллил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-5-тия-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1.2)

ИК-спектр (KBr): 1781, 1671, 1635 cm^{-1}

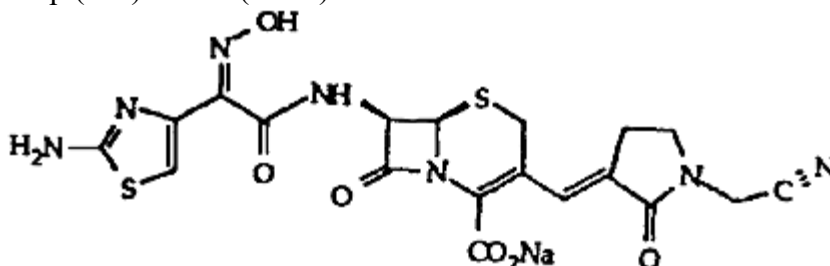
Масс-спектр (ISP): 505.4 (M+H)⁺



Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино] - 3-[(E)-1-цианометил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тия-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 2255, 1765, 1677, 1620 cm^{-1}

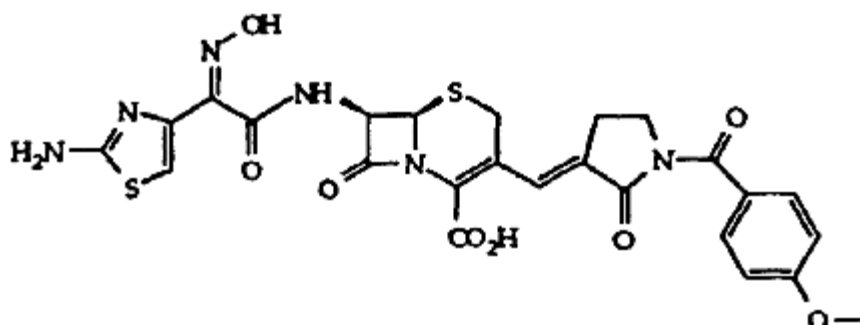
Масс-спектр (ISP): 504.5 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(4-метоксибензоил) -2-оксопирролидин- 3-илиденметил]-8-оксо-5-тия-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1782, 1729, 1669 cm^{-1}

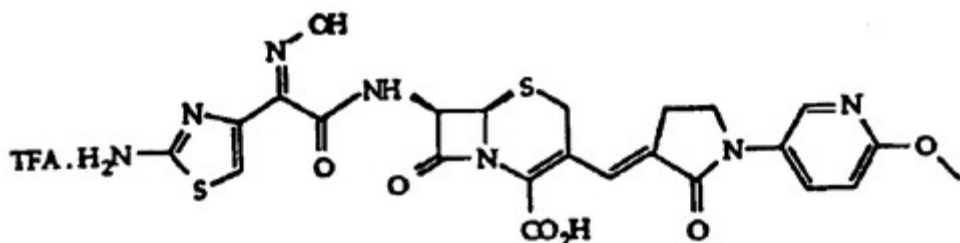
Масс-спектр (ISP): 599.4 (M+H)⁺



Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино] - 3-[(E)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тия-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 1781, 1677, 1496 cm^{-1}

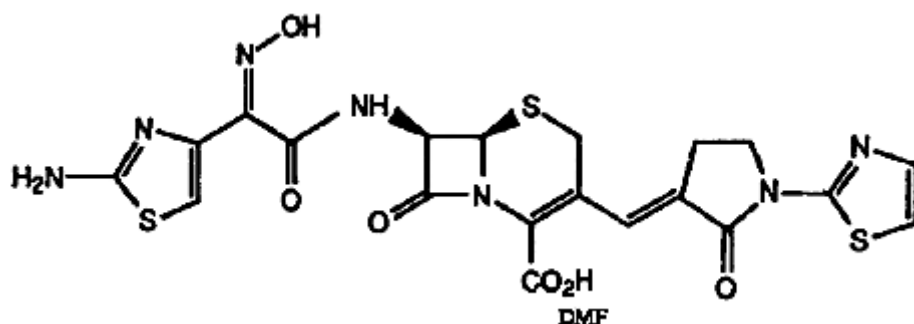
Масс-спектр (ISP): 572.3 (M+H)⁺



Диметилформамид (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоапетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-тиазол-2-ил-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 1781, 1670, 1505, 1465, 1386 cm^{-1}

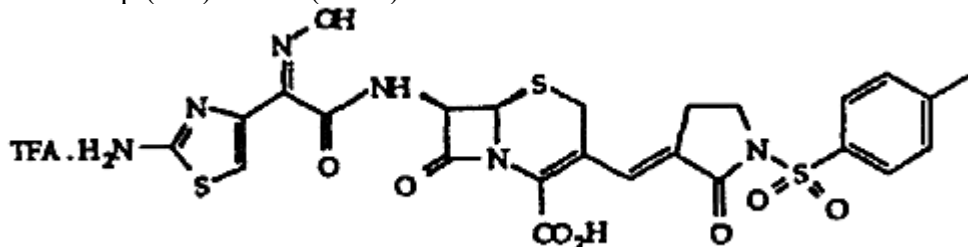
Масс-спектр (ISP): 548.3 (M+H)⁺



Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино] -3-[(E)-1-(4-метилфенилсульфонил) -2 -оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.2)

ИК-спектр (KBr): 1778, 1679, 1629 cm^{-1}

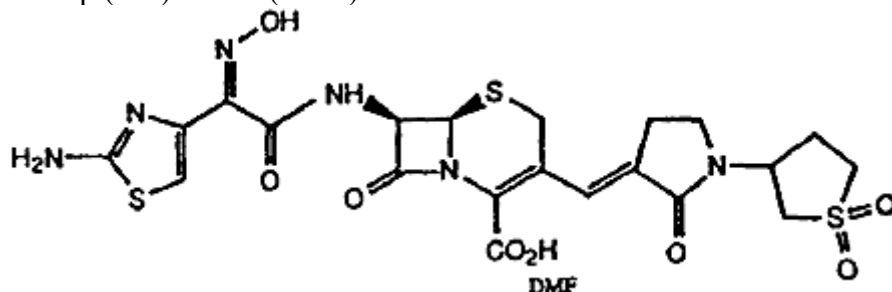
Масс-спектр (ISP): 619.3 (M+H)⁺



Диметилформамид (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(1,1'-диоксотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1) (смесь эпимеров в отношении 1:1)

ИК-спектр (KBr): 1778, 1666, 1531, 1387, 1297 cm^{-1}

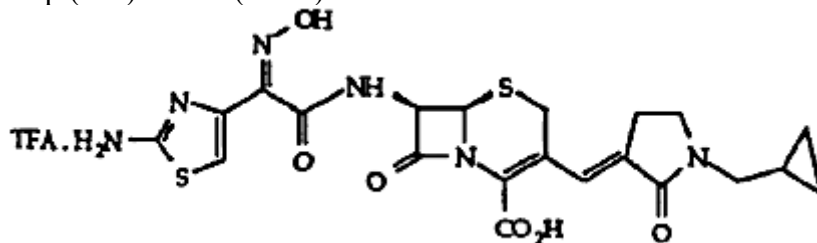
Масс-спектр (ISP): 583.3 (M+H)⁺



Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклопропилметил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 1778, 1673, 1632 cm^{-1}

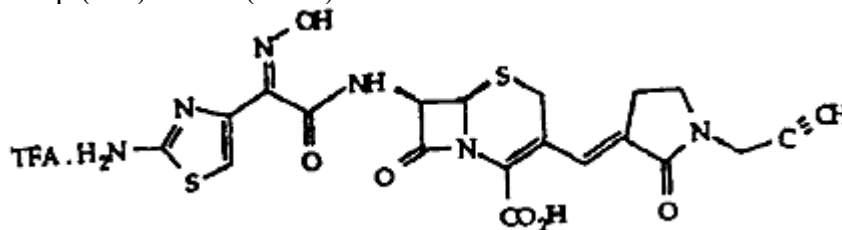
Масс-спектр (ISP): 519.3 (M+H)⁺



Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-проп-2-инилпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.6)

ИК-спектр (KBr): 2120, 1778, 1675, 1633 cm^{-1}

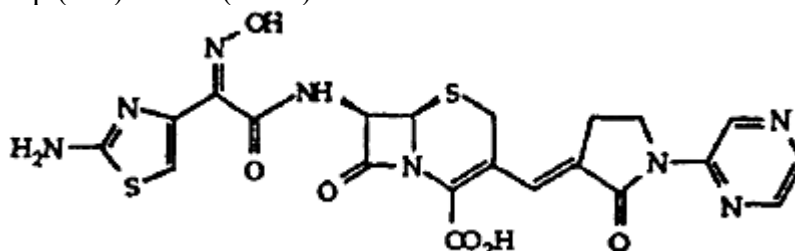
Масс-спектр (ISP): 503.3 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино] -8-оксо-3-[(E)-2-оксо-3-пиазин-2-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1781, 1691, 1580, 1526 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 543.4 (M+H)⁺



Пример 12

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

1.83 г (ммоля) трифторацетата (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино] -8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (отношение эпимеров 1:0.5) по частям добавляли при перемешивании к 18 мл 95 % этанола. Через 1.5 ч твердое вещество отфильтровывали, промывали этанолом и н-гексаном и сушили.

Выход: 1.33 г кристаллов бежевого цвета (83 %)

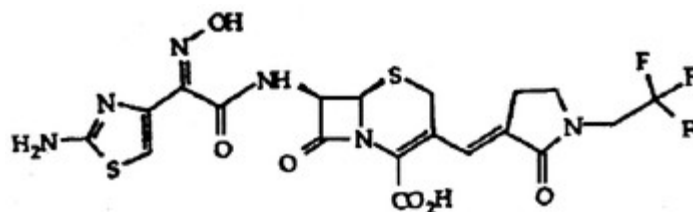
ИК-спектр (KBr): 1770 (C=O)

Масс-спектр (ISP): 547.2 (M+H)⁺

Элементный анализ для C₁₉H₁₇F₃N₆O₆S₂:

вычислено: C 41.76 H 3.14 N 15.38 S 11.73 F 10.43

найдено: C 42.02 H 3.09 N 15.32 S 11.57 F 10.42



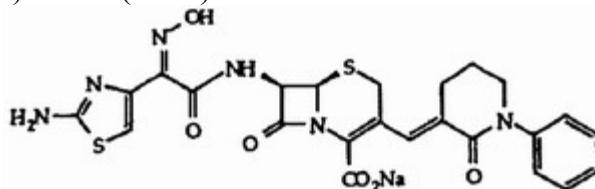
Пример 13

Натриевая соль (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-фенилпиперидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

К раствору 0.1 мл (0.63 ммоль) триэтилсилана и 1 мл трифторуксусной кислоты по частям при 0°C добавляли 200 мг (0.25 ммоль) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-фенилпиперидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты. Смесь перемешивали 30 минут и затем выливали в 15 мл диэтилового эфира. Твердое вещество, которое отделялось, собирали, промывали диэтиловым эфиром и н-гексаном и сушили. Твердое вещество суспендировали в 10 мл воды и 1 мл ацетонитрила и pH устанавливали 6.5 добавлением 1N раствора гидроокиси натрия. Ацетонитрил удаляли под вакуумом, и остаток подвергали колоночной хроматографии с обращенной фазой на силикагеле (opti up) с водой в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали.

Выход: 43 мг (30 % масс.) ИК-спектр (KBr): 1762, 1670, 1630 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 555.4 (M+H)⁺

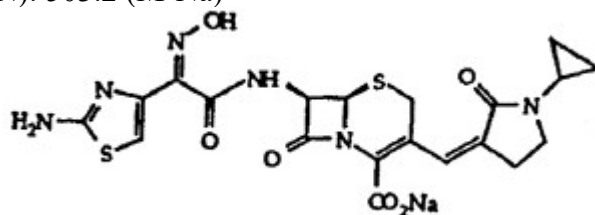


Способом, описанным выше, получали также следующие соединения:

Натриевая соль (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(Z)-1-циклопропил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 1762, 1667 cm^{-1}

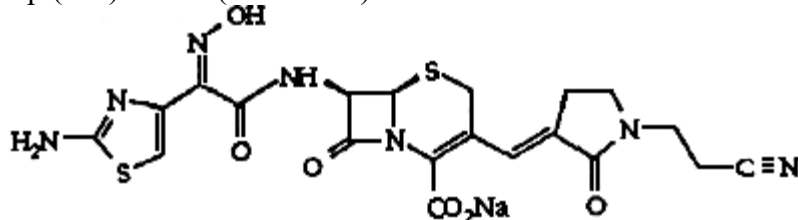
Масс-спектр (ISN): 503.2 (M-Na)⁰



Натриевая соль (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(2-цианоэтил)-2-оксопирролидин-2-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 2246, 1763, 1667, 1618 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 518.3 (M-Na+2H)⁺

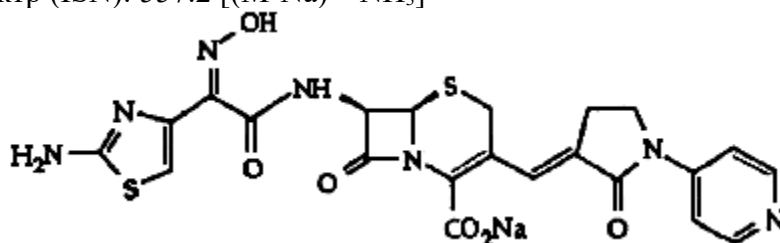


Натриевая соль (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксопиридин-4-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]

окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 1763, 1675, 1624 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 557.2 $[(\text{M}-\text{Na})^{\ominus}+\text{NH}_3]$

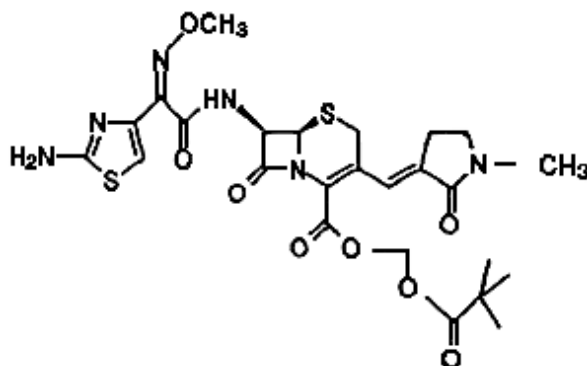


Пример 14

(2,2 -диметил-1-оксопропокси)-метилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден) метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Мононатриевую соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил]-[[2-(метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (110 мг, 0.21 мМ), диметилформамид (2 мл), п-диоксан (2 мл) и бикарбонат натрия (6 мг, 71 мМ) смешивали при 0°C. К смеси добавляли пивалоилоксиметилйодид (107 мг, 439 мМ) и реакционную смесь перемешивали при 0°C 15 часов. Добавляли этилацетат (50 мл) и реакционную смесь экстрагировали 10 %-ным водным тиосульфатом натрия и рассолом (2 раза по 5 мл каждый) и сушили безводным сульфатом натрия. Остаток после удаления осушающего агента и растворителя очищали на пластинках силикагеля и получали вышеуказанное соединение с 46 % масс. выходом.

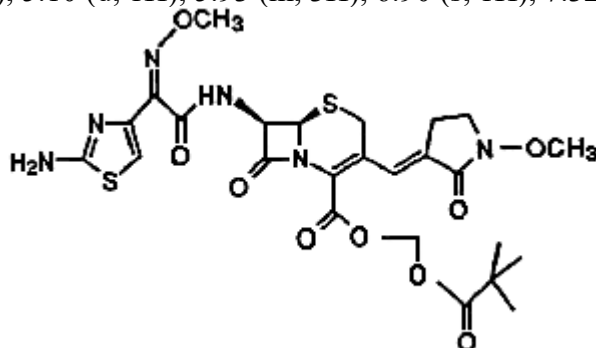
Спектр ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1.23 (s, 9H), 2.90 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.12 (d, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.90 (q, 2H), 6.03 (q, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.33 (s, 1H)



Описанным выше способом получали также следующие соединения:

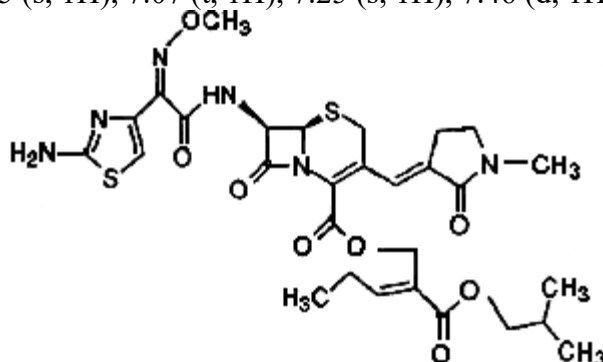
(2,2 -диметил-1-оксопропокси)-метилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден) метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ 1.23 (s, 9H), 2.88 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.70 (q, 2H), 4.07 (s, 3H), 5.10 (d, 1H), 5.93 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)



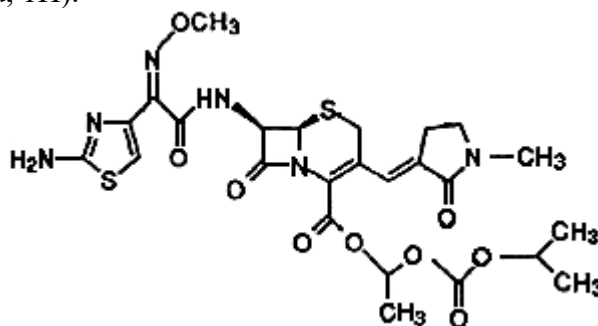
2-[(2-метилпропокси)карбонил]-2-пентениловый эфир [6R-[2(E),3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 0.93 (s, 6H), 1.05 (t, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.92 (d, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 5.10 (d, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.96 (q, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.46 (d, 1H)



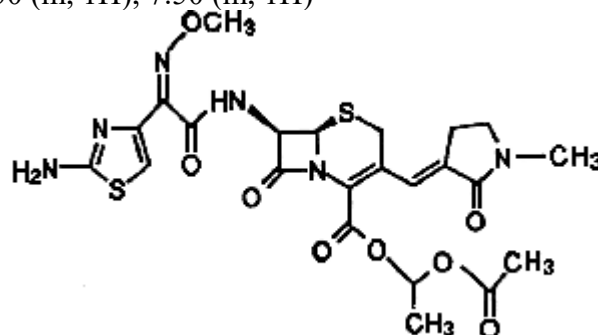
1-[(1-метилэтоксикарбонил)окси]-этиловый эфир [6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)-ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 1.20 (d, 6H), 1.50 (t, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.92 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.20, 5.85 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.20 (s, 3H), 9.65 (d, 1H).



1-(ацетилокси)-этиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

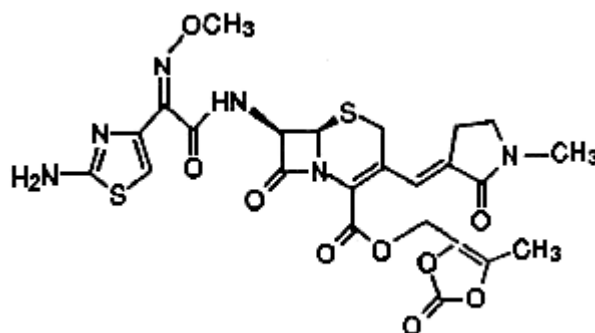
Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 1.52 (d, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.90, 3.42 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 5.08 (d, 1H), 5.35 (m, 2H), 6.03 (q, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (m, 1H)



(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метилловый эфир [6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

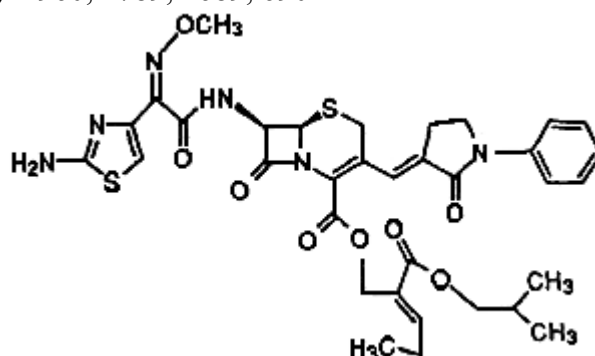
Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 2.20 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.45 (m, 5H),

3.70 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.05 (q, 2H), 5.10 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.03 (q, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.33 (m, 1H)



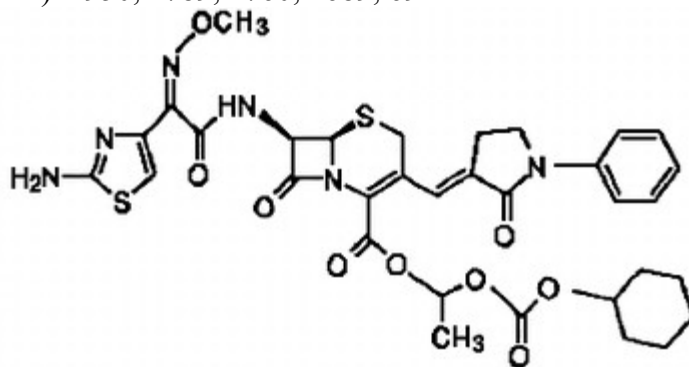
2 - [(2-метилпропокси) карбонил]-2-пентениловый эфир [6R-[2(E),3(E),6α,7β(Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)-ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 2960, 1789, 1689, 690 cm^{-1}



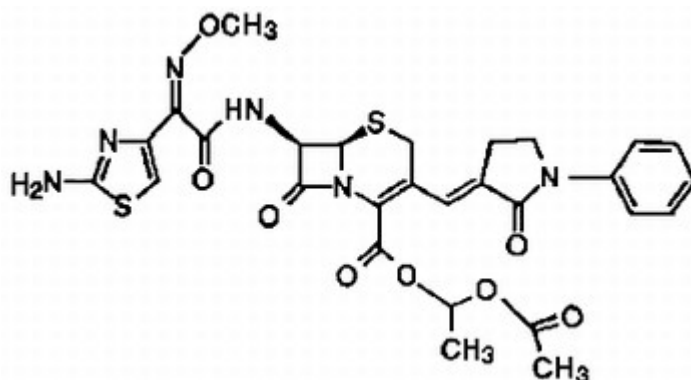
1-[[[(циклогексилокси)карбонил] окси]-этиловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино)-ацетил] амино] -8-оксо-3- [2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден)метил] -5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 2950, 1789, 1760, 1689, 692 cm^{-1}



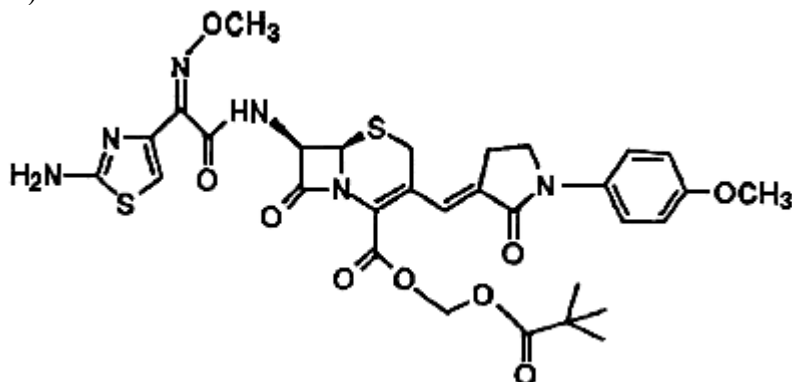
1-(ацетилокси)-этиловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден) метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ 1.56 (d, 3H), 2.08 (d, 3H), 2.95-3.10 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 5.13 (m, 1H), 5.253 (d, 2H), 6.05 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.0-7.15 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (m, 2H)



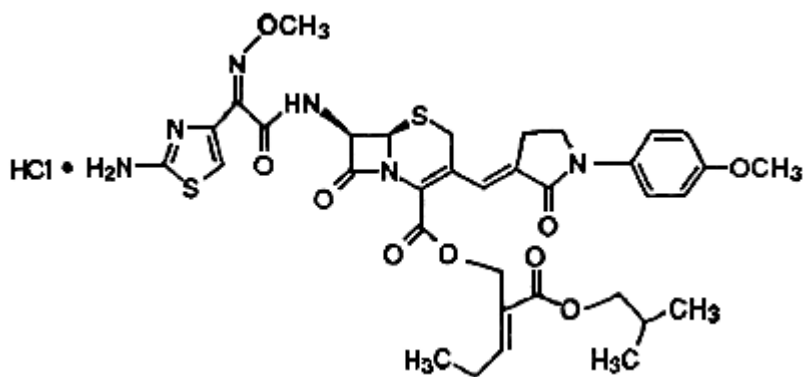
(2,2-диметил-1-оксопропокси)-метилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](метоксиимино)ацетил]амино]-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1.16 (s, 9H), 3.04, 3.23 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 5.26 (d, 1H), 5.87 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.70 (d, 2H)



Хлоргидрат 2-[(2-метоксипропокси)карбонил]-2-пентенилового эфира [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](метоксиимино)ацетил]-амино]-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0.86 (d, 6H), 1.02 (t, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 3.00, 3.18 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.86 (s, 9H), 5.00 (q, 2H), 5.23 (d, 1H), 5.35 (q, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.26 (s, 3H), 7.70 (d, 2H), 9.66 (d, 1H)



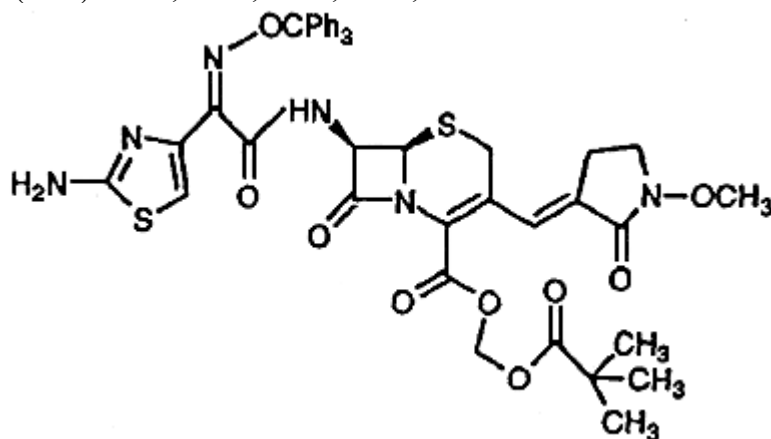
Пример 15

(2,2-диметил-1-оксопропокси)-метилловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](трифенилметокси)имино]ацетил]амино]-3-[[1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты.

К 0.58 г [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](трифенилметокси)имино]ацетил]амино]-3-[[1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-

азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (0.69 мМ), 18-краун-6 эфиру (80 мг, 0.34 мМ) и диметилформамиду (3.5 мл), охлажденным в водяной бане со льдом, добавляли бикарбонат натрия (180 мг, 1.3 мМ) и перемешивали 20 минут. К смеси добавляли пивалоилокси-метилйодид (0.5 г, 2.1 мМ), который перемешивали в течение 5 минут с небольшим количеством бикарбоната натрия. Реакционную смесь перемешивали 1 час и добавляли смесь воды с этилацетатом (в отношении 200:100 мл). Твердое вещество отфильтровывали и очищали на силикагеле (смесь дихлорметан/метанол в отношении 98:2). Получали 0.39 мг (64 % масс.) вышеуказанного соединения.

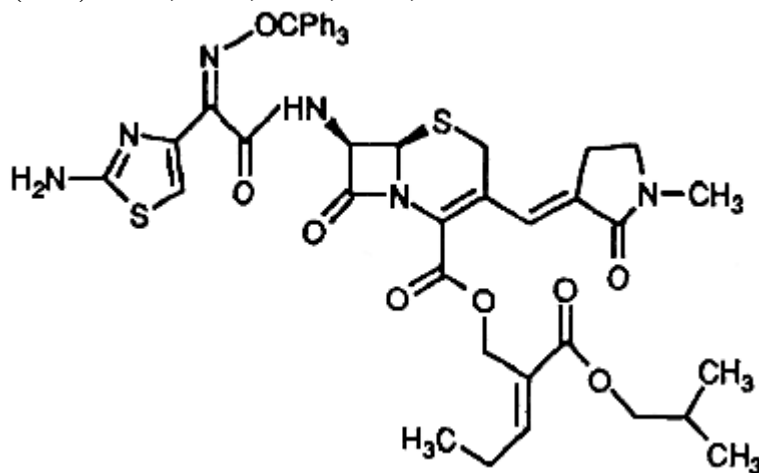
ИК-спектр (KBr): 3435, 1789, 1750, 1690, 698 cm^{-1}



Описанным выше способом получали также следующие соединения:

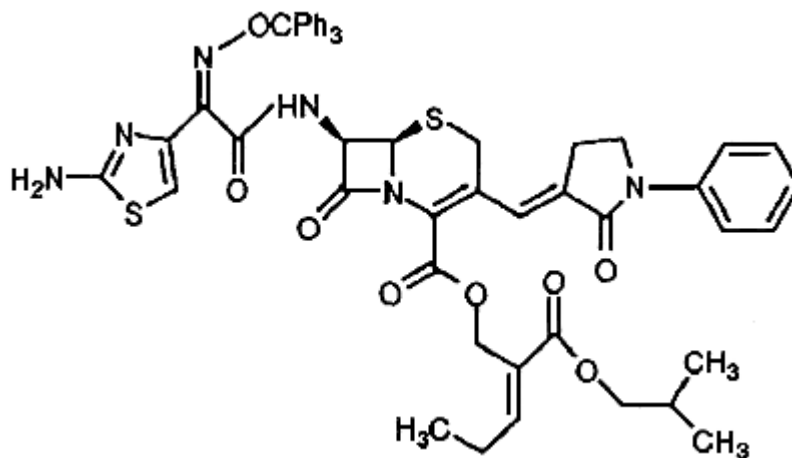
2 - [(2-метилпропокси)карбонил] -2-пентениловый эфир [6R-[2(E),3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) [(трифенилметокси)-имино]ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 3441, 1789, 1717, 1685, 701 cm^{-1}



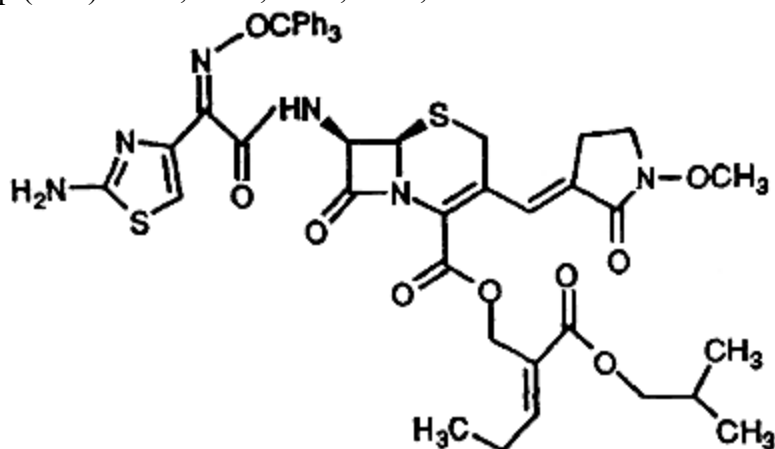
2-[(2-метилпропокси)карбонил] -2 -пентениловый эфир (6R-[2(E), 3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) [(трифенилметокси) -имино]ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 3430, 1789, 1710, 1692, 700 cm^{-1}



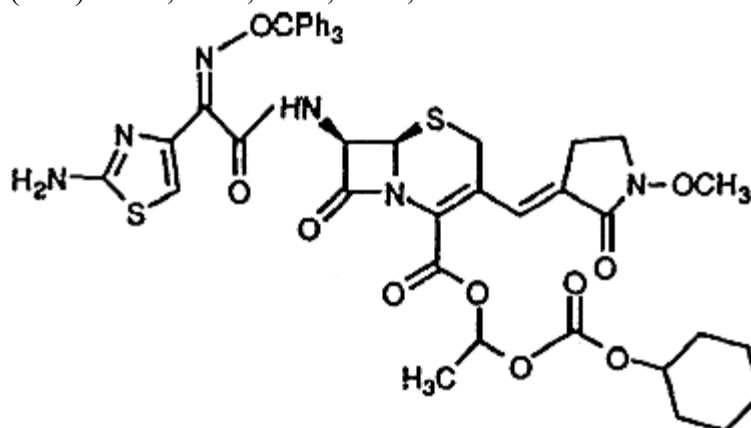
2-[(2-метилпропокси)карбонил]-2-пентениловый эфир [6R-[2(E), 3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил)(трифенилметокси)-имино]ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 3440, 1789, 1717, 1685, 700 cm^{-1}



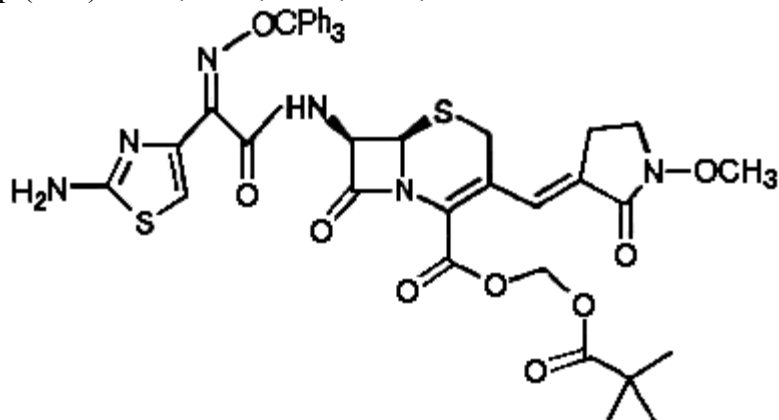
1-[[[(циклогексилокси)карбонил]окси]-этиловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) (трифенилметокси)имино] -ацетил]амино] -3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 3440, 1790, 1758, 1700, 700 cm^{-1}



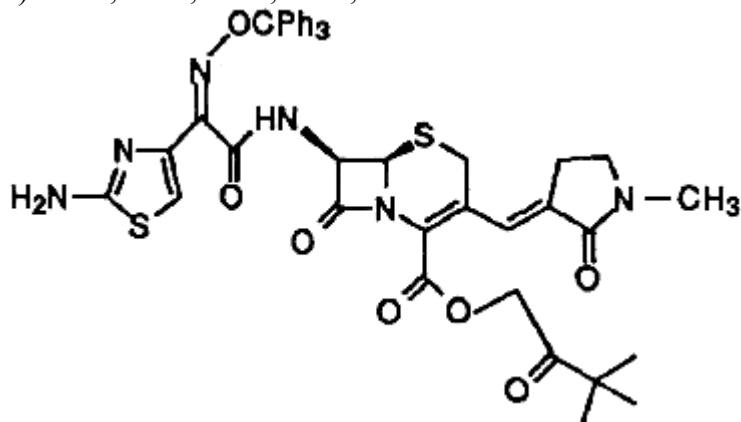
(2,2 -диметил-1 -оксопропокси) -метилловый эфир [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) [(трифенилметокси)имино]-ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 3435, 1789, 1750, 1690, 698 cm^{-1}

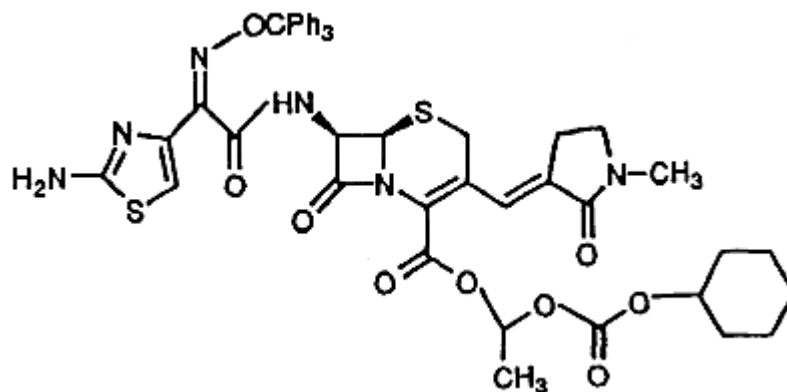


3,3-диметил-2-оксобутиловый эфир [6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]] -7- [[(2-амино-4-тиазолил) (трифенилметокси)имино] ацетил] amino] -3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден) метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 3439, 1790, 1751, 1604, 700 cm^{-1}



1-[[[(циклогексилокси)карбонил]окси]-этиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил) [(трифенилметокси)имино] -ацетил] amino] -3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден) метил] - 8-оксо - 5 -тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты



Пример 16

(2,2-диметил-1-оксопропокси)-метилловый эфир (6R,7R)-7-[(Z)-(2-аминотиазол-4-ил) -третилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-2-оксо-1-(2-трифторэтил) -пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

1.893 г (2.4 ммоль) (6R,7R)-7-[(Z)-(2-аминотиазол-4-ил)-третилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-2-оксо-1-(2-трифторэтил)-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты растворяли в 25 мл диметилформамида и охлаждали до 0-5°C. Добавляли 263 мг 1,1,3,3-тетраметилгуанидина в 1 мл диметилформамида с последующим добавлением 598 мг (2.4 ммоль) пивалоидоксиметил-

йодида в 1.0 мл диметилформаида и смесь перемешивали 2 часа перед тем, как вылить ее в 150 мл ацетонитрила. Раствор экстрагировали 150 мл воды, 50 мл 5 % раствора тиосульфата натрия и 150 мл 15 % рассола. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме до объема 25 мл и выливали в 250 мл н-гексана. Аморфный материал отфильтровывали и сушили. Продукт очищали хроматографией на силикагеле с этилацетатом.

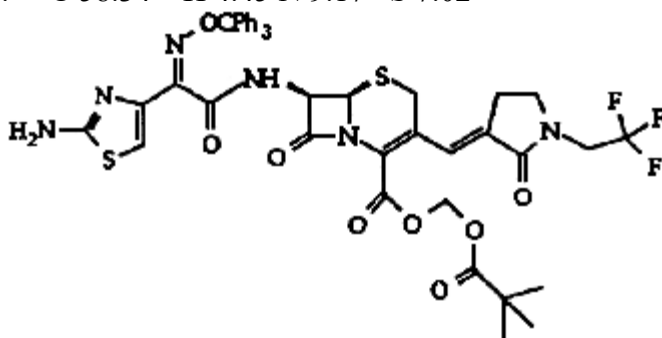
Выход: 1.81 г (84 %)

ИК-спектр (KBr): 1790, 1754, 1691 cm^{-1}

Элементный анализ для $\text{C}_{44}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_8\text{F}_3\text{S}_2$:

вычислено: C 58.53 H 4.58 N 9.31 S 7.10

найдено: C 58.34 H 4.45 N 9.17 S 7.02



Таким же образом получали следующие дополнительные соединения:

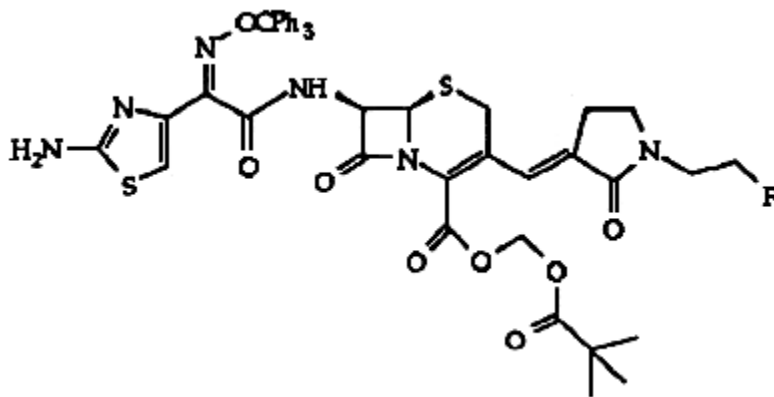
(2,2 -диметил-1-оксипропокс)-метилловый эфир (6R,7R)-7-[(Z)-(2-аминотиазол-4-ил)-тритилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(2-фторэтил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 1789, 1753, 1685 cm^{-1}

Элементный анализ для $\text{C}_{44}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_8\text{FS}_2$:

вычислено: C 60.96 H 5.00 N 9.69

найдено: C 61.11 H 5.11 N 9.80



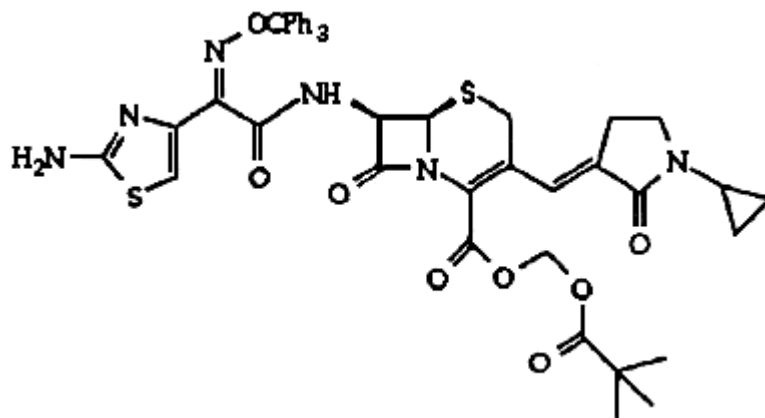
(2,2-диметил-1-оксипропокс) - метилловый эфир (6R,7R)-7-[(Z)-(2-аминотиазол-4-ил)-тритилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклопропил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2 -ен-2 -карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 1789, 1753, 1684 cm^{-1}

Элементный анализ для $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_2$:

вычислено: C 62.78 H 5.15 N 9.76 S 7.45

найдено: C 62.56 H 5.24 N 9.78 S 7.51

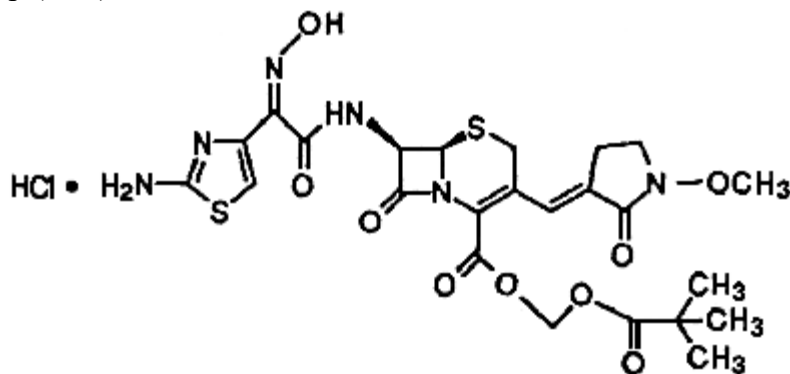


Пример 17

Монохлористо-водородная соль (2,2 -диметил-1 -оксопропокси)-метилового эфира [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (оксиимино)-ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2 -ен-2 -карбоновой кислоты

(2,2 -диметил-1 -оксопропокси)-метилловый эфир [6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)(трифенилметокси)имино]-ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (330 мг, 0.39 мМ) смешивали с 90 % муравьиной кислотой (4.0 мл) при комнатной температуре и перемешивали 2 часа. Растворитель удаляли в вакууме, растворяли в дихлорметане (4 мл) и осаждали этилацетатом. Твердое вещество собирали, помещали в дихлорметан (3 мл) и охлаждали в водяной бане. К раствору добавляли 1.1 Н хлористо-водородную кислоту, перемешивали 30 минут и твердое вещество осаждали добавлением 20 мл этилового эфира. Твердое вещество собирали и получали 0.19 г (86.4 % масс.) вышеуказанного соединения.

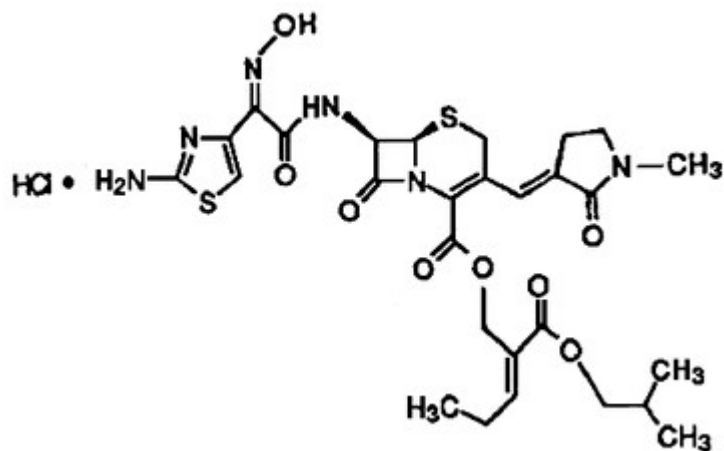
ИК-спектр (KBr): 1785, 1752, 1680, 1630, 1375 см⁻¹



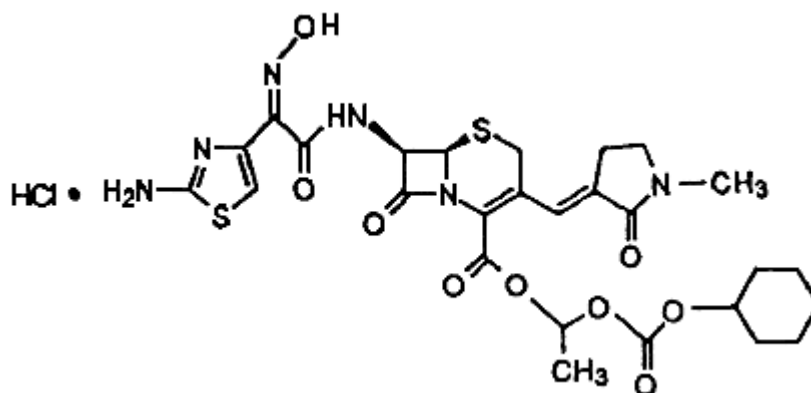
Описанным выше способом получали также следующие соединения:

Гидрохлорид 2-((2-метилпропокси) карбонил) -2 -пентениловыйэфир [6R-[2(E), 3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (оксиимино)ацетил] -амино] -3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 3261, 1786, 1717, 1683, 1676 см⁻¹

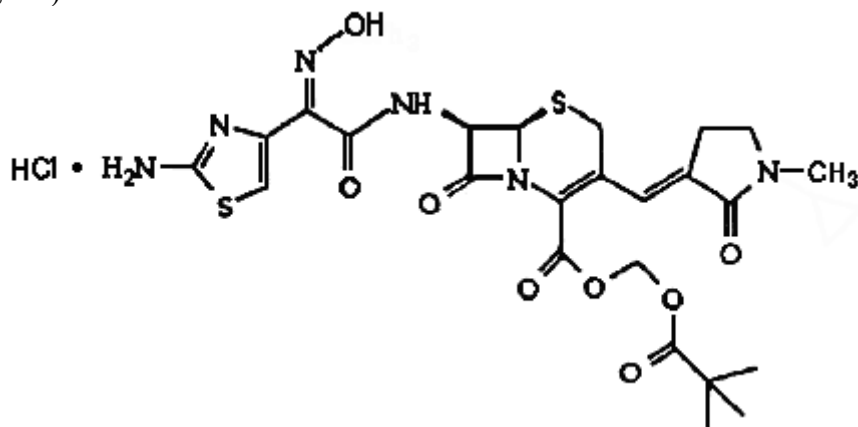


Монохлористо-водородная соль 1-[[[(циклогексилокси)карбонил]окси]-этилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) (оксиимино)ацетил] амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты



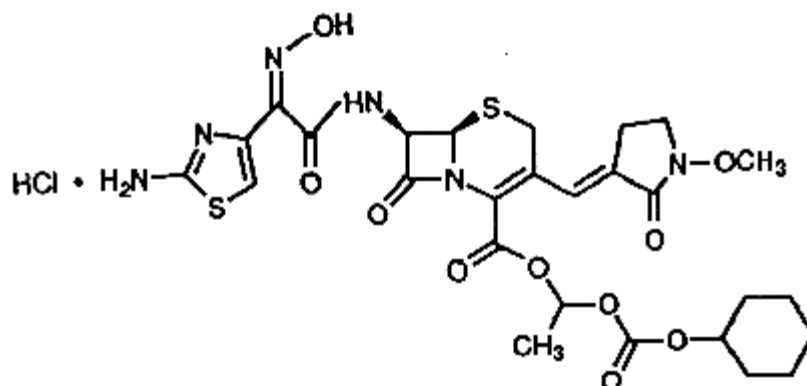
Моногидрохлорид 3,3-диметил-2-оксобутилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) (оксиимино) ацетил] амино] -3- [[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден) метил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 2.50 (s, 9H), 2.81 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 5.25 (d, 1H), 5.85 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 8.35 (bs, 2H), 9.70 (d, 1H), 12.00 (bs, 1H)



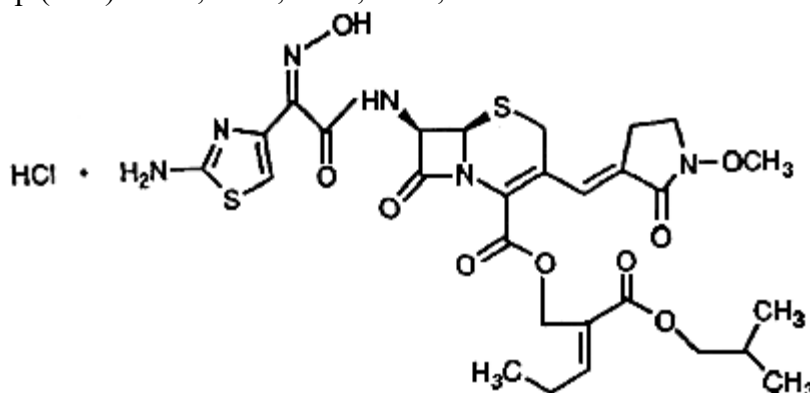
Моногидрохлорид 1-[[[(циклогексилокси)карбонил]окси]-этилового эфира [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) (оксиимино)ацетил]-амино]-3-((1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 2950, 1788, 1758, 1680, 1630 см⁻¹



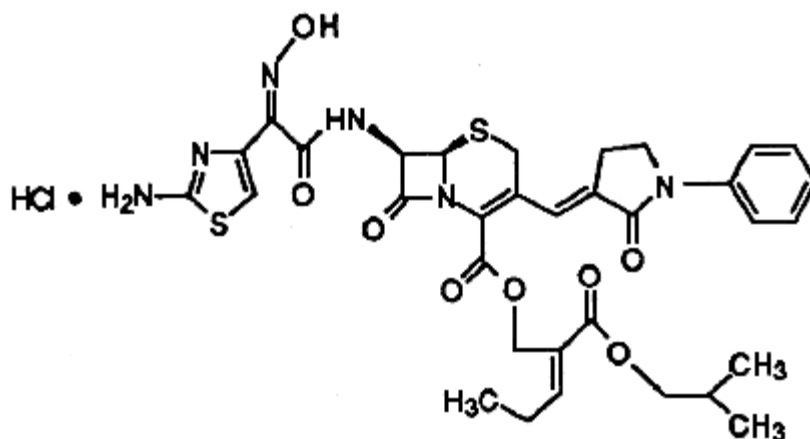
Моногидрохлорид 2-1(2-метилпропокси)карбонил]-2-пентенилового эфира [6R-[2(E),3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-1[(2-амино-4-тиазолил) (оксиимино)ацетил] амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК-спектр (KBr): 3400, 2950, 1788, 1702, 1692 cm^{-1}

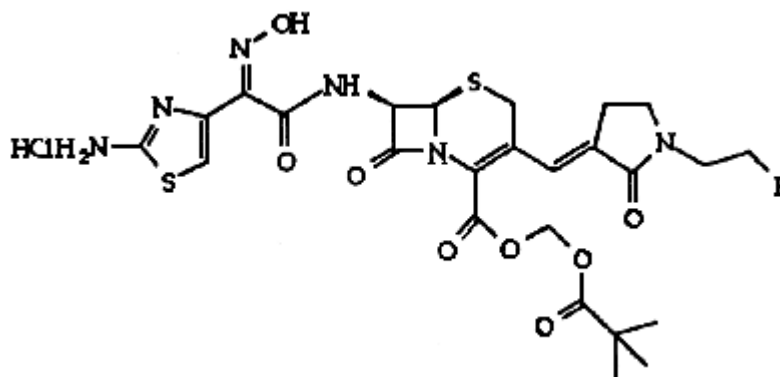


Монохлоргидрат 2-[(2-метилпропокси)карбонил] -2-пентениловый эфир [6R-[2(E), 3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (оксиимино)-ацетил]амино]-3-[(2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

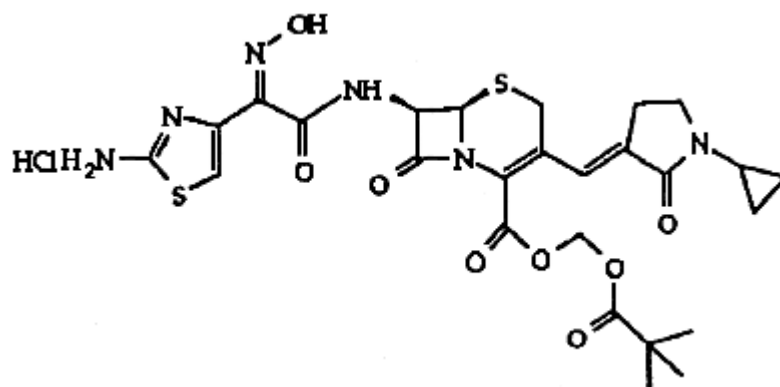
ИК-спектр (KBr): 3300, 3200, 1785, 1712, 1682, 690 cm^{-1}



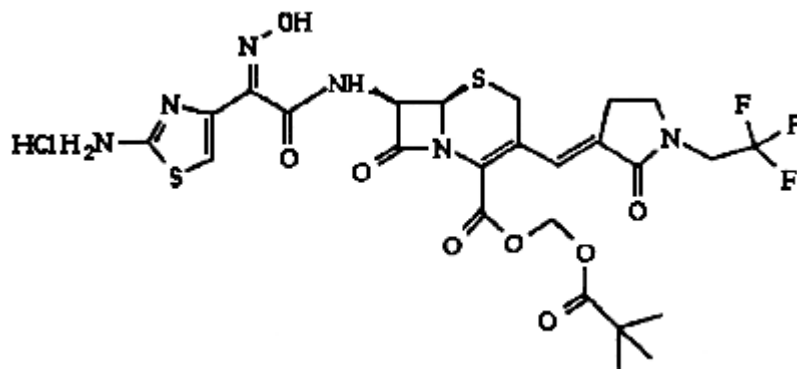
Гидрохлорид (2,2-диметил-1-оксопропокси)-метилового эфира (6R,7R)-7-[(Z)-(2-аминотиазол-4-ил)оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(2-фторэтил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил] - 8 -оксо-5 -тиа-1 -азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)



Гидрохлорид (2,2-диметил-1-оксопропокси)-метилового эфира (6R,7R)-7-[(Z)-(2-аминотиазол-4-ил)-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклопропил-2-оксопирролидин-3-илиденметил] - 8-оксо-5-тия-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)



Гидрохлорид (2,2-диметил-1-оксопропокси)-метилового эфира (6R,7R)-7-[(Z)-(2-аминотиазол-4-ил)-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(2-трифторэтил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тия-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)



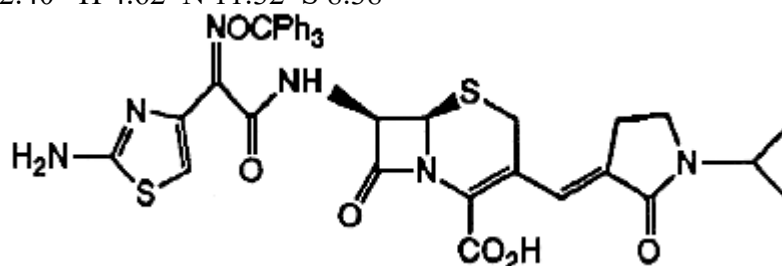
Пример 18

[6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил]-[(трифенилметокси)имино]ацетил]амино]-3-[[1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тия-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

К монотрифторацетату [6R-[3(E),6 α ,7 β (Z)]]-7-амино-3-[[1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тия-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (0.9 г, 2.0 мМ) при комнатной температуре добавляли сухой диметилформамид (35 мл) и перемешивали. К смеси добавляли бензотриазол-1-ил-(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетат (1.60 г, 2.92 мМ) и перемешивали 15 часов. Реакционную смесь выливали в этилацетат (200 мл) и смесь 2 раза промывали рассолом (по 50 мл каждый раз) и 1 раз рассолом (20 мл). Этилацетат сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до объема 30 мл. Добавляли безводный этиловый эфир (40 мл) и твердую фазу отфильтровывали, получая 1.10 г (73.6 % масс. выход)

вышеуказанного соединения.

Элементный анализ для $C_{39}H_{34}N_6O_6S_2$:
 вычислено: C 62.72 H 4.59 N 11.25 S 8.59
 найдено: C 62.40 H 4.62 N 11.32 S 8.38

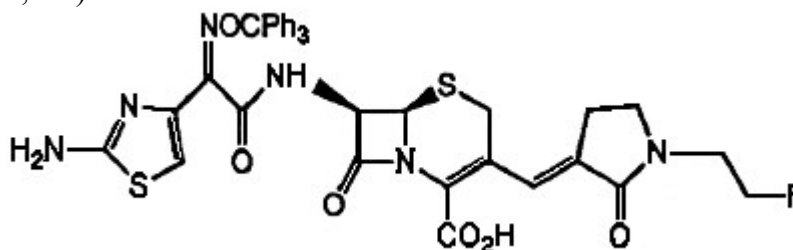


Пример 19

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](трифенилметокси)имино] ацетил]амино]-3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

К монотрифторацетату [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-амино-3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (4.50 г, 9.88 мМ) при комнатной температуре добавляли сухой диметилформамид (160 мл) и перемешивали. К смеси добавляли бензотриазол-1-ил-(7)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетат (8.00 г, 14.64 мМ) и перемешивали 18 часов. Реакционную смесь выливали в этилацетат (1200 мл) и смесь 2 раза промывали рассолом (по 200 мл каждый раз), 2 раза рассолом (по 150 мл каждый 275 раз) и 1 раз рассолом (100 мл). Этилацетат сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до точки, когда твердое вещество появлялось в колбе. К содержимому колбы добавляли этилацетат (100 мл) и безводный этиловый эфир (80 мл) и охлаждали 1 час. Твердое вещество фильтровали и промывали смесью этилацетат/эфир в отношении 4:1 в атмосфере азота. Это твердое вещество затем перемешивали с этилацетатом (150 мл) в течение 30 минут и фильтровали. Выход вышеуказанного соединения составил 6.40 г (87.7 % масс.).

Спектр ЯМР (200 МГц, DMSO- d_6) δ 2.9 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.43 (t, 1H), 4.70 (t, 1H), 5.24 (d, 1H), 6.0 (q, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 16H), 9.93 (d, 1H), 13.30 (шир.d, 1H)



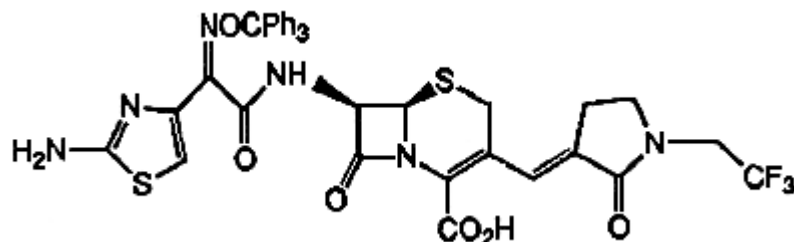
Пример 20

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] [(трифенилметокси)имино]ацетил]амино]-3-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

К монотрифторацетату [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-амино-3-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (3.4 г, 6.9 мМ) при комнатной температуре добавляли сухой диметилформамид (150 мл) и перемешивали. Добавляли бензотриазол-1-ил-(7)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-третилоксииминоацетат (5.60 г, 10.25 мМ) и перемешивали 18 часов. Реакционную смесь выливали в этилацетат (800 мл) и 3 раза промывали рассолом (по 100 мл каждый раз), дважды промывали рассолом (по 80 мл каждый раз). Этилацетат сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и объем снижали до 50-70 мл. К масляному осадку добавляли безводный этиловый эфир (200-300 мл). Эфир сливали, и масло повторно

обрабатывали свежим этиловым эфиром. Отфильтровывали 4.6 г полученного твердого вещества. Маточный раствор концентрировали и снова обрабатывали эфиром для получения дополнительно 0.77 г твердого вещества. Объединенные твердые вещества давали 5.37 г (98.7 % масс.) продукта, который по результатам анализов подтверждал получение вышеуказанного соединения.

Спектр ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (частей на миллион) 3.10 (br.m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 5.19 (d, 1H), 6.02 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.30 (m, 16H), 9.95 (d, 1H), 13.9 (шир., 1H)



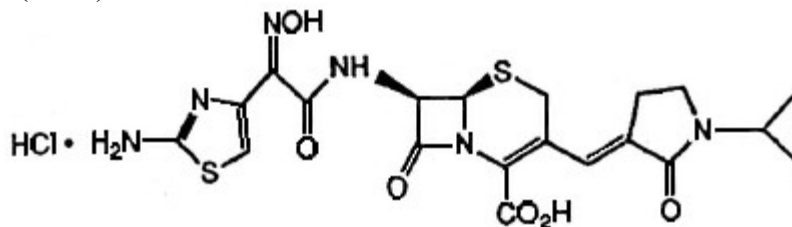
Пример 21

Монохлоргидрат [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)-[(оксиимино)ацетил]амино]-3-[11-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил] - 8 -оксо-5 -тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)-[(трифенилметокси)имино]ацетил]амино]-3-[[1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту (5.70 г, 7.63 мМ) обрабатывали 90 % муравьиной кислотой (70 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 1.5 часа, и летучие фракции удаляли на ротационном испарителе при давлении вытяжного вентилятора. Остаток обрабатывали этилацетатом (60 мл), фильтровали и промывали этилацетатом в атмосфере азота. Маточные растворы концентрировали и обрабатывали этилацетатом для получения повторного выхода. Объединенные твердые фазы весили 3.91 г.

К упомянутым выше твердым веществам в метиловом спирте (80 мл) добавляли 1N хлористо-водородную кислоту в изопропанол (14 мл), фильтровали и концентрировали до 60 мл. Добавляли ацетон (80 мл) с последующим добавлением безводного этилового эфира (40 мл). После фильтрования получали 2.94 г твердого вещества. Концентрирование маточного раствора, сопровождавшееся добавлением этилового эфира, давало дополнительно 0.53 г твердого вещества. Общий выход составил 3.47 г (85.95 % масс.) и было подтверждено получение вышеуказанного соединения.

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.70 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.88, 3.05 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 5.20 (d, 1H), 5.84 (q, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 8.80 (br.s, 2H), 9.74 (d, 1H), 12.2 (s, 1H)



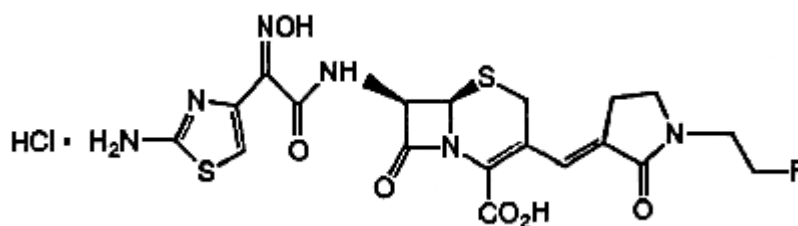
Пример 22

Моногидрохлорид [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[2-амино-4-тиазолил)-[(оксиимино)ацетил]амино] -3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил] - 8 -оксо-5 -тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)-[(трифенилметокси)имино]ацетил]амино]-3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту (6.30 г, 8.37 мМ) обрабатывали 90 % муравьиной кислотой (150 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь

перемешивали 1.5 часа при комнатной температуре и затем концентрировали досуха. Добавляли этилацетат и отфильтровывали 4.6 г полученного твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в ацетоне (100 мл) и добавляли метанол (60-70 мл) с последующим добавлением 1Н хлористо-водородной кислоты в изопропанол (14 мл) для получения раствора. Раствор фильтровали и концентрировали до 60 мл. Добавление этилацетата (100 мл) приводило к образованию осадка, который фильтровали и получали 3.1 г. Маточный раствор концентрировали, добавляли свежий этилацетат и из суспензии отфильтровывали 0.5 г вещества. Общий выход составил 3.6 г (78.6 % масс.) подтвержденного анализами вышеуказанного соединения.

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.95, 3.13 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.57, 3.64 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.51 (t, 1H), 4.65 (t, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.84 (q, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 8.10 (br.s, 2H), 9.63 (d, 1H), 11.85 (s, 1H)

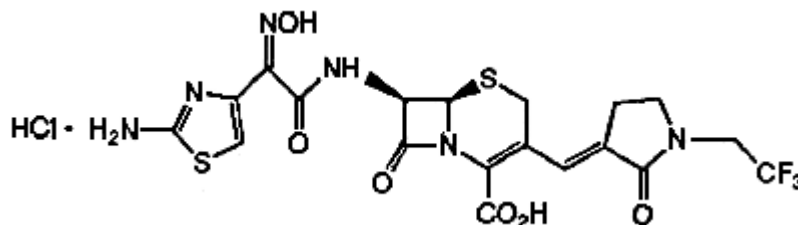


Пример 23

Моногидрохлорид [6R- [3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7- [[[2-амино-4-тиазолил] - (оксиимино)ацетил]амино]-3-((1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7- [[[2-амино-4-тиазолил]- [(трифенилметокси)имино]ацетил]амино] -3-[1 -(2,2,2-трифторэтил) -2-оксо-3-пирролидинилиден)метил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту (5.36 г, 6.80 мМ) обрабатывали 90 % муравьиной кислотой (60 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 1.5 часа, и летучие фракции удаляли на ротаторном испарителе при давлении вытяжного вентилятора. К остатку добавляли этилацетат (50 мл) и безводный эфир (200 мл). Полученные твердые вещества фильтровали и суспендировали в ацетоне (50 мл), метиловом спирте (5 мл) и этилацетате (20 мл) и добавляли 1Н хлористо-водородную кислоту в изопропанол (10 мл). Раствор фильтровали, концентрировали до 40 мл и добавляли безводный этиловый эфир (100-150 мл). Твердое вещество фильтровали и промывали смесью ацетон/эфир в отношении 1:2. Получали 3.18 г вещества. Концентрированном маточного раствора получали дополнительно 0.17 г. Объединенные твердые вещества составили 3.35 г (выход 90.3 % масс.) соединения, указанного выше.

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3.11 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 5.28 (d, 1H), 5.88 (q, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.10 (br.s, 2H), 9.80 (d, 1H), 12.3 (s, 1H)



Пример 24

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоаце-тиламино]-3-[(E)-1-(4-метоксибензоил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

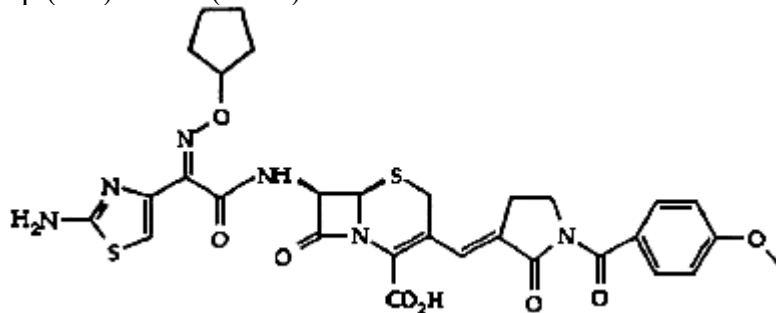
540 мг (1.18 ммоль) Трифторацетата (E)-(6R, 7R)-7-амино-3-[1-(4-метоксибензоил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2 -ен-2 -

карбоновой кислоты (1:0.2) растворяли в 10 мл диметилформамида, добавляли 525 мг (1.3 ммоль) 2-бензотиазолилового тиоэфира (2-аминотиазол-4-ил)-(Z)-2-циклопентилоксииминоуксусной кислоты и смесь перемешивали при комнатной температуре 48 часов. Затем раствор концентрировали при 30°C в вакууме, и остаток смешивали с этилацетатом. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и снова перемешивали 1 час в этилацетате, фильтровали и сушили.

Выход: 509 мг (65 % масс.) бледно-желтого порошка

ИК-спектр (KBr): 1784, 1727, 1672 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 667.4 (M+H)⁺

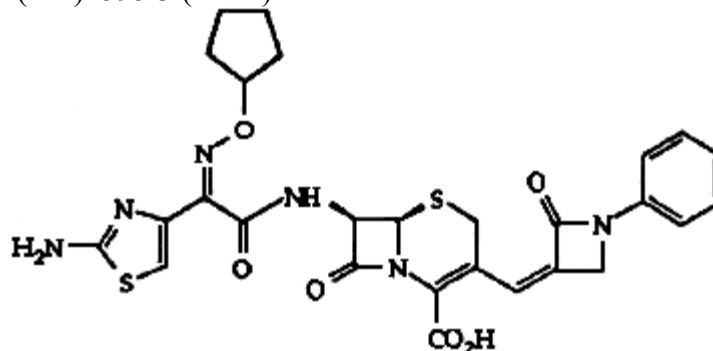


По описанному выше процессу получали также следующие соединения:

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(Z)-2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1765, 1723, 283 1675, 1527 cm^{-1}

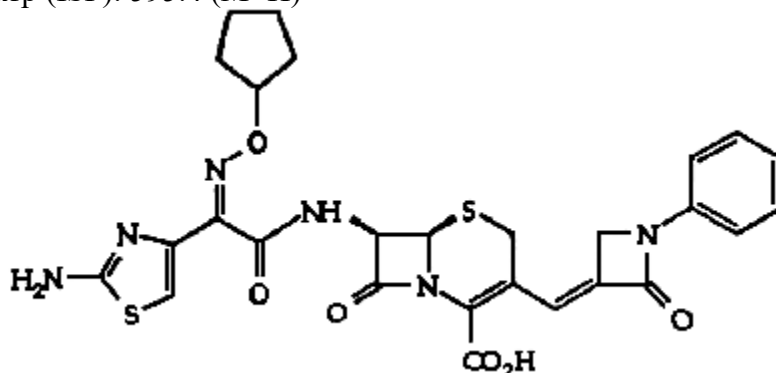
Масс-спектр (ISP): 595.3 (M+H)⁺



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1781, 1745, 1675 cm^{-1}

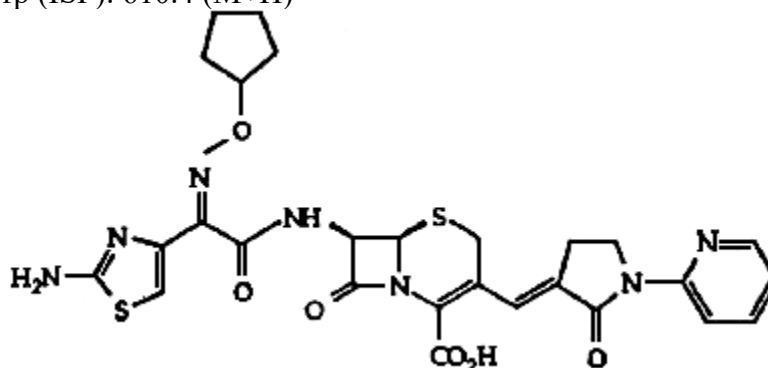
Масс-спектр (ISP): 595.4 (M+H)⁺



(6R, 7R) -7- [(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-пиридин-2-илпиirroлидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

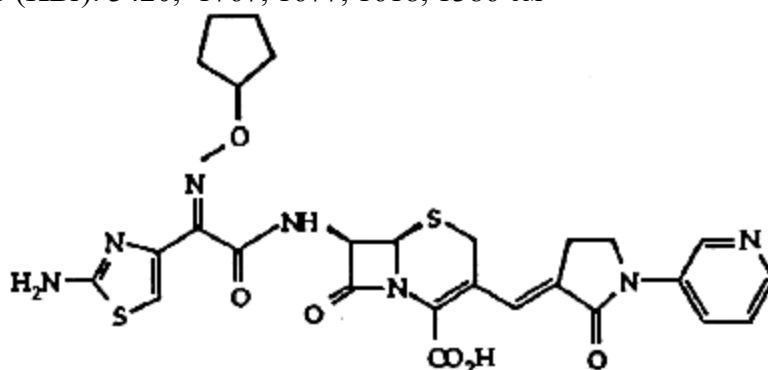
ИК-спектр (KBr): 3414, 1782, 1689, 1625, 1529, 1468, 1385 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 610.4 (M+H)⁺



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-пиридин-3-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

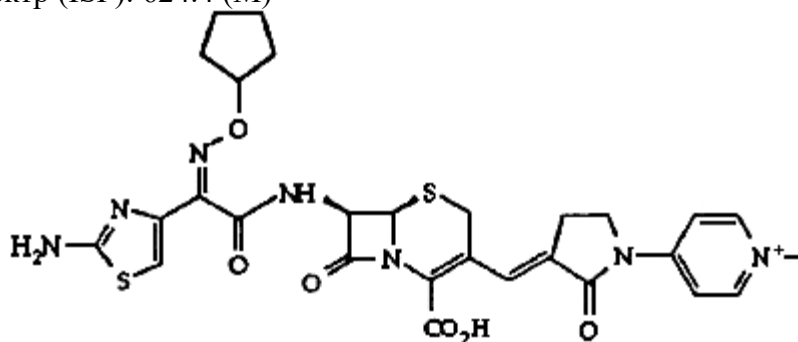
ИК-спектр (KBr): 3420, 1767, 1677, 1618, 1386 cm^{-1}



(6R, 7R)-4-[(E)-3-(7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-2-карбокси-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-илметил)-2-оксопирролидин-1-ил]-1-метилпиридиниййодид

ИК-спектр (KBr): 1775, 1705, 1638, 1562, 1519 cm^{-1}

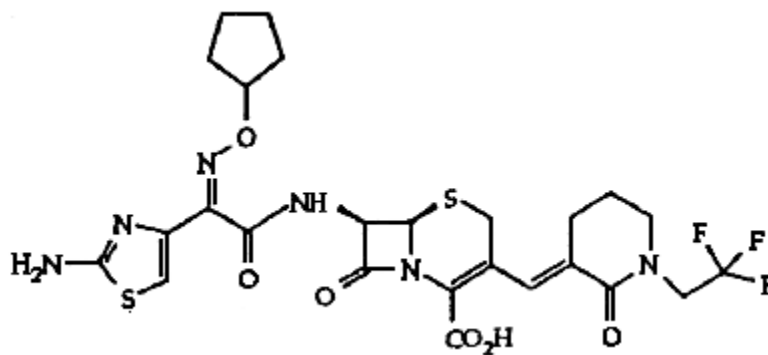
Масс-спектр (ISP): 624.4 (M)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1781, 1660, 1625 cm^{-1}

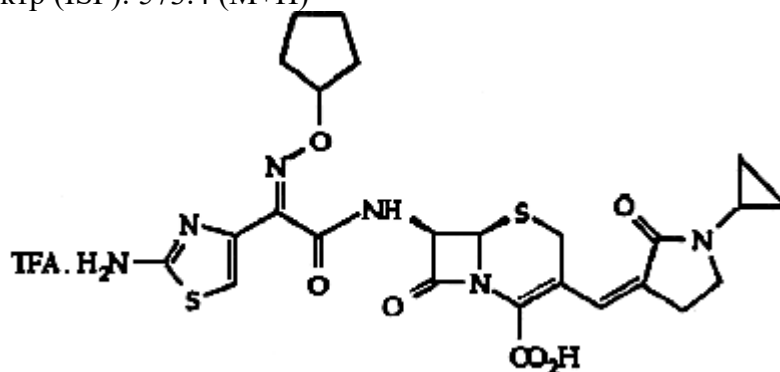
Масс-спектр (ISP): 627.4 (M-H)^o



Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-3-[(Z)-1-циклопропил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.31)

ИК-спектр (KBr): 1780, 1690, 1676 cm^{-1}

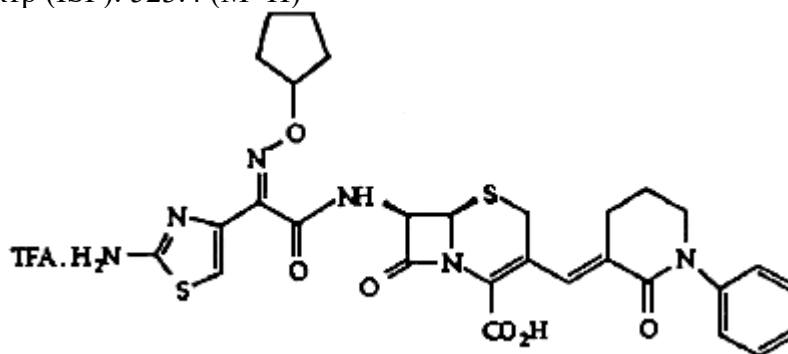
Масс-спектр (ISP): 573.4 (M+H)⁺



Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-фенилпиперидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.17)

ИК-спектр (KBr): 1783, 1665 cm^{-1}

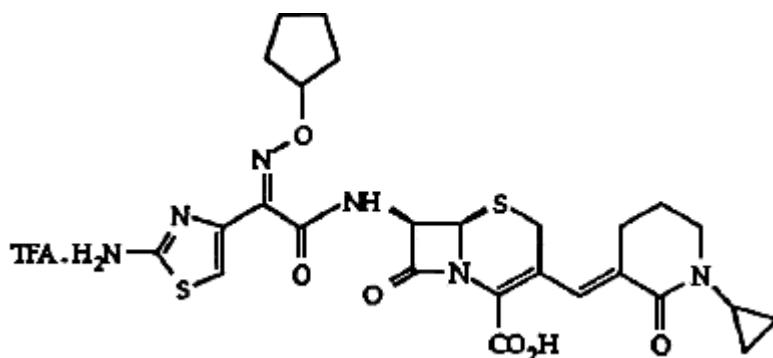
Масс-спектр (ISP): 523.4 (M+H)⁺



Трифторацетат (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклопропил-2-оксопиперидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.35)

ИК-спектр (KBr): 1778, 1678, 1614 cm^{-1}

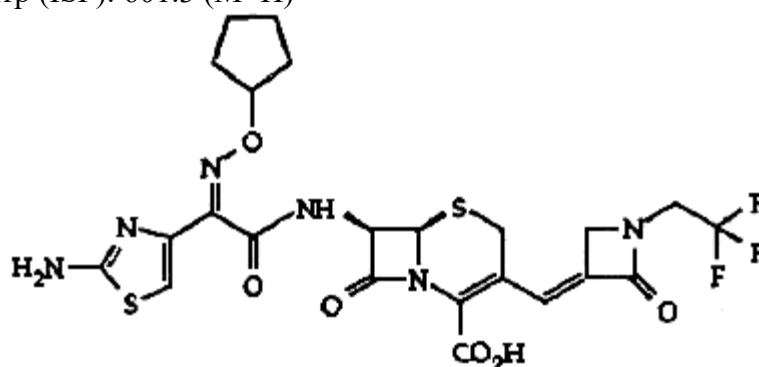
Масс-спектр (ISP): 587.4 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино] -8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил) -азетидин- 3 -илиденметил] -5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1757, 1675, 1531 cm^{-1}

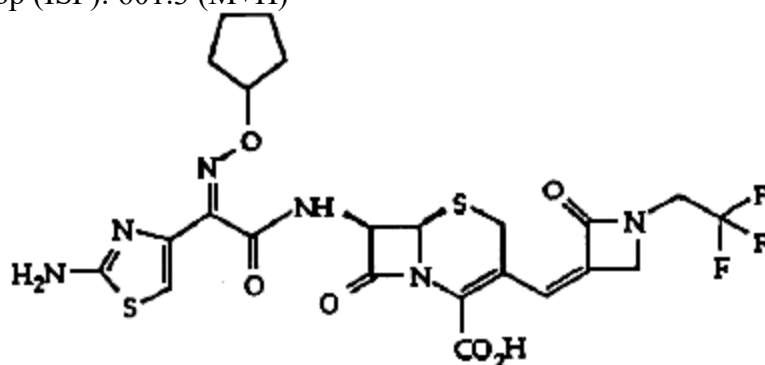
Масс-спектр (ISP): 601.3 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино] -8-оксо-3- [(Z)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил) -азетидин-3-илиденметил] -5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1765, 1738, 1676 cm^{-1}

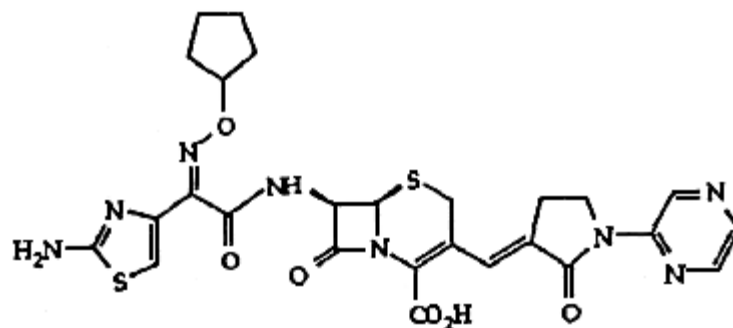
Масс-спектр (ISP): 601.3 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил) -2 -циклопентилоксииминоацетил-амино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-пиразин-2-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1782, 1687, 1625, 1526 cm^{-1}

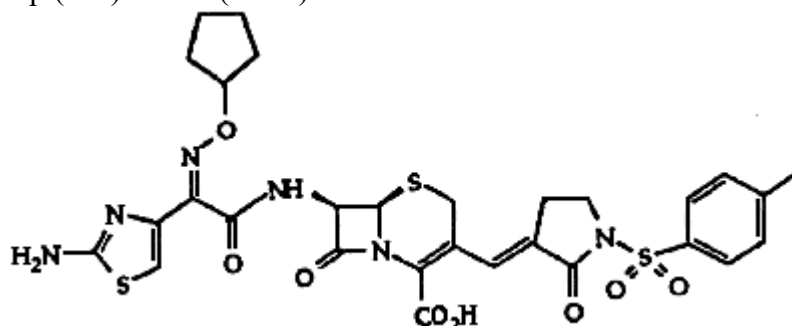
Масс-спектр (ISP): 611.4 (M-H)⁺



(6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино)-3-[(E)-1-(4-метилфенилсульфонил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1784, 1718, 1669 cm^{-1}

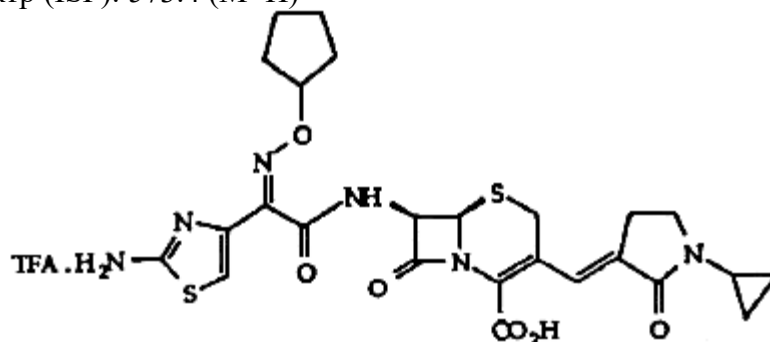
Масс-спектр (ISP): 687.5 (M+H)⁺



Трифторацетат (6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино)-3-[(E)-1-циклопропил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.22)

ИК-спектр (KBr): 1782, 1677, 1528 cm^{-1}

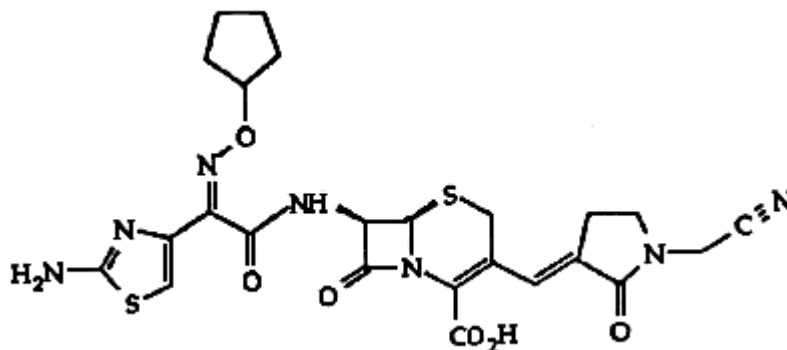
Масс-спектр (ISP): 573.4 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино)-3-[(E)-1-цианометил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 1781, 1681, 1629 cm^{-1}

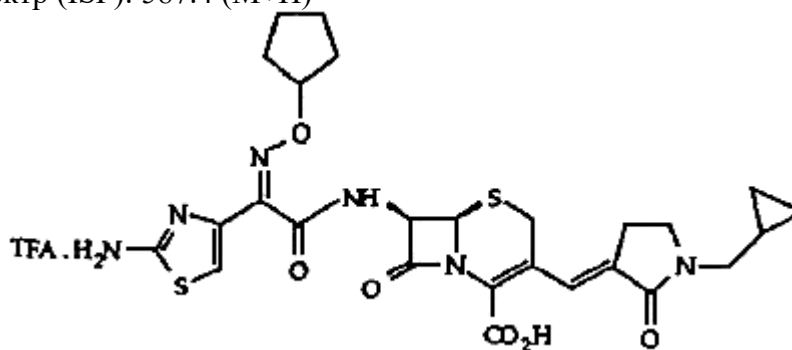
Масс-спектр (ISP): 572.4 (M+H)⁺



Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклопропилметил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.2)

ИК-спектр (KBr): 1782, 1675, 1629 cm^{-1}

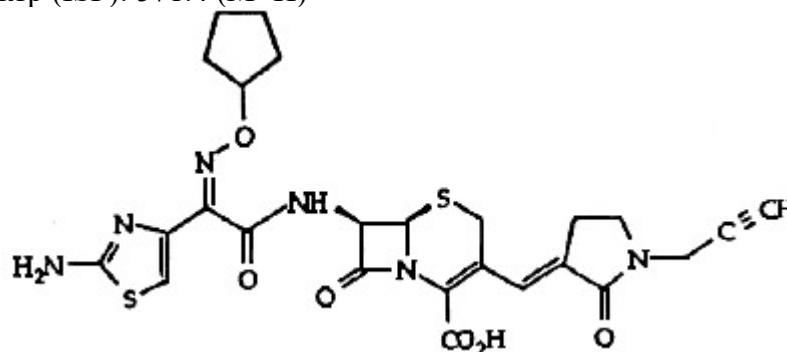
Масс-спектр (ISP): 587.4 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-проп-2-инилпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 2120, 1780, 1679, 1629 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 571.4 (M+H)⁺



Пример 25

Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1).

ИК-спектр (KBr): 1766, 1681, 1529 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 630.3 [(M+NH₃)-Na]⁰

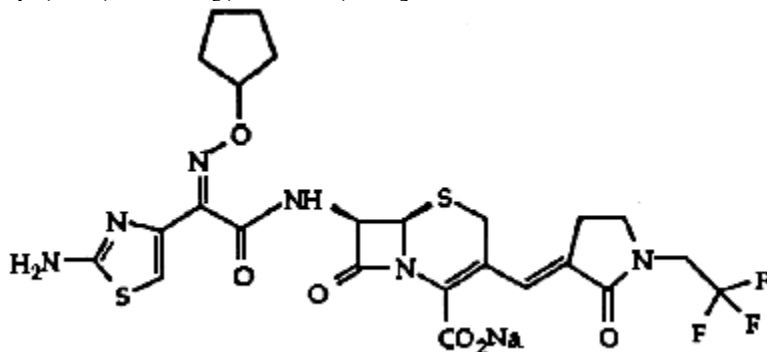
600 мг (1.53 ммоль) трифторацетата (E)-(6R,7R)-7-амино-8-оксо-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1) растворяли в 25 мл диметилформамида и перемешивали 1 час при комнатной температуре перед добавлением 694 мг (1.71 ммоль) 2-бензотиазолилового тиоэфира (2-аминотиазол-4-ил)-(Z)-2-циклопентилоксииминоуксусной кислоты. Через 4 часа реакционную смесь концентрировали до 10 мл и добавляли 2н. раствор 2-

этилкапроната натрия в ацетоне (1.5 мл). Раствор выливали в 50 мл диэтилового эфира и выделившийся твердый продукт отфильтровывали и сушили. Твердое вещество очищали хроматографией с обратной фазой на орті-ur геле с градиентом смеси вода/ацетонитрил в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали.

Выход: 430 мг (44 % масс.)

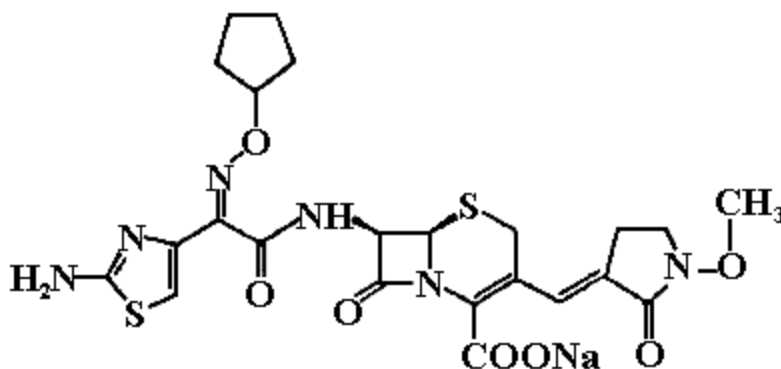
ИК-спектр (KBr): 1766, 1681, 1529 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 630.3 $[(M+NH_3)-Na]^+$



Описанным выше способом получали также следующие соединения:

Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) (циклопентилоксиимино) ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

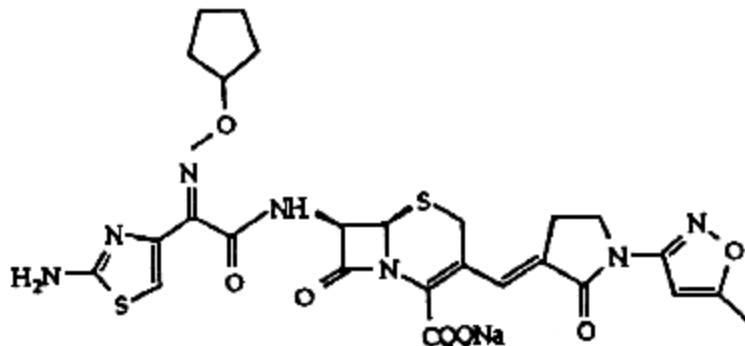


Это соединение идентично предыдущему соединению, описанному в примере 1a.

Натриевая соль (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(5-метилизоксазол-3-ил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 3427, 1765, 1689, 1610, 1505 cm^{-1}

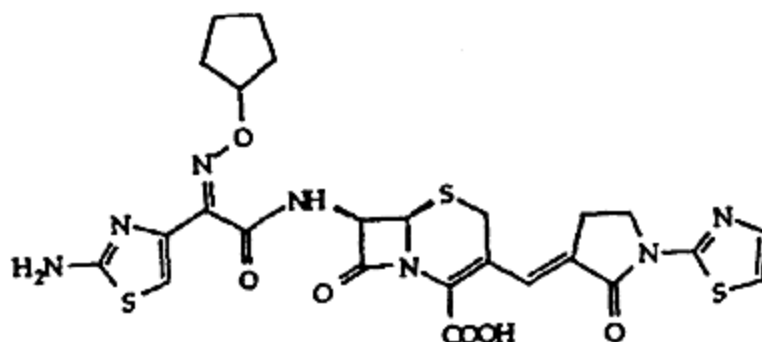
Масс-спектр (ISN): 629.5 (M-Na+MH₃)



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-тиазол-2-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК-спектр (KBr): 3420, 1767, 1681, 1620, 1504 cm^{-1}

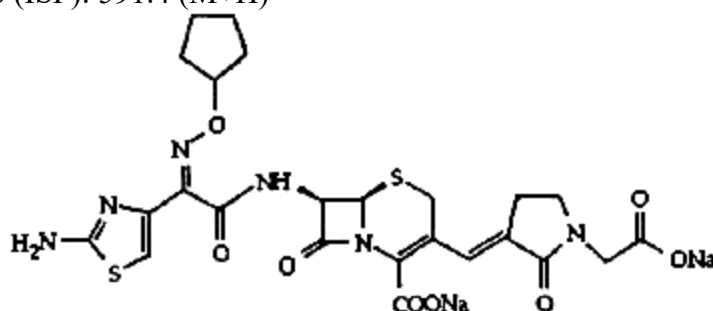
Масс-спектр (ISN): 614.3 (M-Na)^o; 631.1 (M-Na+MH₃)^o



Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил) -2 -циклопентилокси-иминоацетиламино]-3-[(E)-1-карбоксиметил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:2)

ИК-спектр (KBr): 1764, 1665, 1609 cm^{-1}

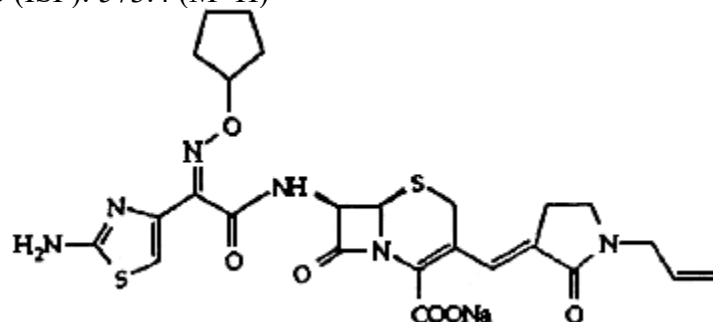
Масс-спектр (ISP): 591.4 $(\text{M}+\text{H})^+$



Натриевая соль (6R, 7R)-3-[(E)-1-аллил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил] -7- [(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 1764, 1673, 1620 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 573.4 $(\text{M}+\text{H})^+$



Натриевая соль (6R,7R)-7- [(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил) -2-циклопентилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(1,1-диоксотетрагидротиофен-3-ил) -2 -оксо-пирролидин-3-илиденметил] -8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

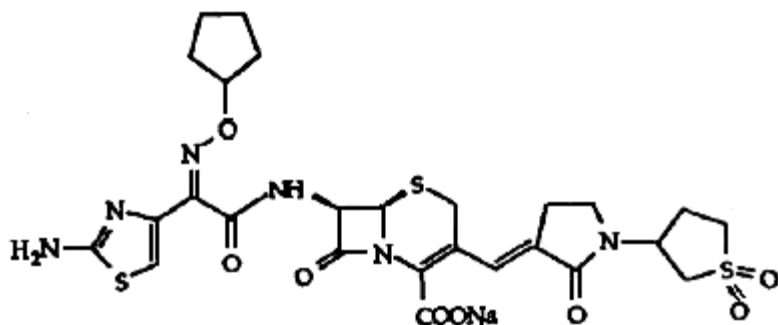
ИК-спектр (KBr): 1767, 1675, 1620, 1528 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 649.4 $(\text{M}-\text{Na})^0$; 666 $(\text{M}-\text{Na}+\text{NH}_3)^0$

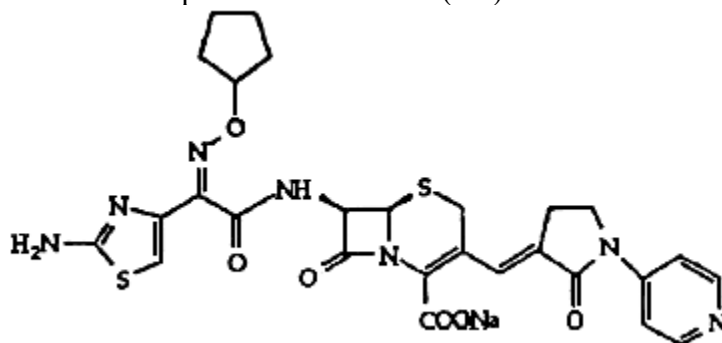
Элементный анализ:

вычислено: С 46.42 Н 4.34 N 12.49 S 14.30

найдено: С 46.11 Н 5.00 N 12.39 S 14.05



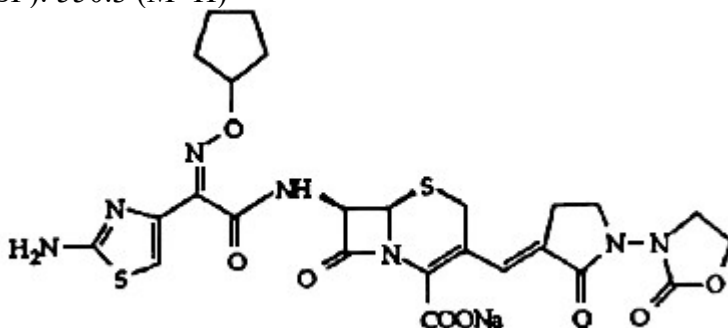
Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-пиридин-4-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)



Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-1-[2-оксо-1-(2-оксо-оксазолидин-3-ил)-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 1769, 1679, 1630, 1530, 1392 cm^{-1}

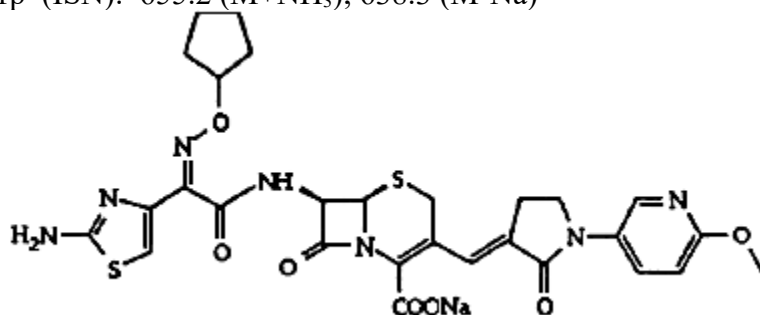
Масс-спектр (ISP): 550.3 (M+H)⁺



Натриевая соль (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-3-1(E)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 1767, 1677, 1619, 1459 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 655.2 (M+NH₃); 638.3 (M-Na)⁻

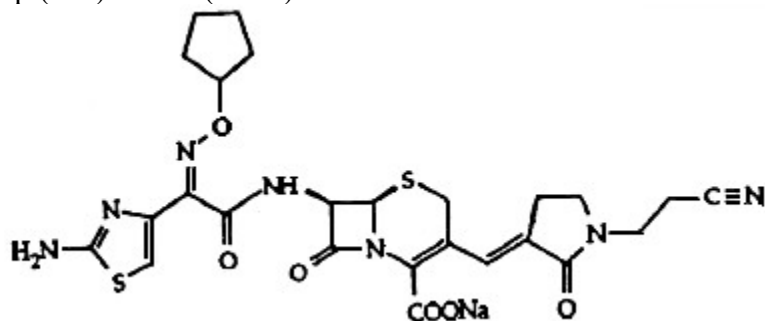


Натриевая соль (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-3-1(E)-1-(2-цианоэтил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-

1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК-спектр (KBr): 2244, 1765, 1672, 1621 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 586.4 (M+H)⁺



Пример 26

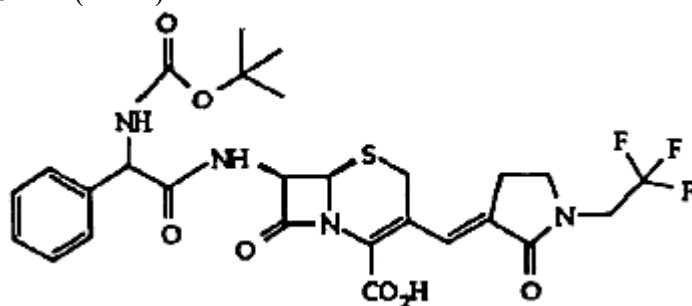
а) (6R, 7R)-7-[(R)-2-трет.-бутоксикарбониламино-2-фенилацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-пирролидин-4-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

1.88 г (7.47 ммоль) N-трет.-бутоксикарбонил-D-α-фенилглицина в 20 мл диоксана охлаждали до 10-15°C и обрабатывали 1.2 мл (8.3 ммоль) триэтиламина и 0.79 мл (8.3 ммоль) этилового эфира хлормуравьиной кислоты. Через 5 минут полученный раствор добавляли к раствору 2.35 г (6 ммоль) Трифторацетата (E)-(6R, 7R)-7-амино-8-оксо-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1), растворенного в смеси 12 мл воды и 3 мл диоксана, pH которой устанавливали 7.0 добавлением триэтиламина. Через 30 минут при комнатной температуре оранжевый раствор выливали в 100 мл этилацетата и 50 мл воды, сушили над сульфатом магния и концентрировали до 30 мл. Добавляли 200 мл н-гексана. При этом выделялось твердое вещество, которое отфильтровывали, промывали н-гексаном и сушили. Твердое вещество перемешивали в 35 мл диэтилового эфира в течение 30 минут, снова фильтровали и сушили.

Выход: 2.8 г порошка бежевого цвета (77 % масс.)

ИК-спектр (KBr): 1784, 1694, 1495 cm^{-1}

Масс-спектр (ISP): 611.2 (M+H)⁺



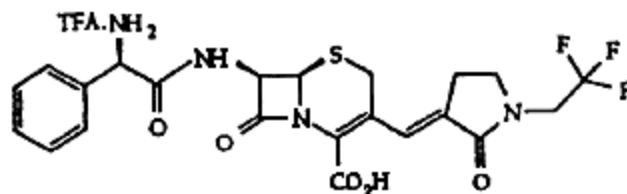
б) Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(R)-2-амино-2-фенилацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-5-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-пирролидин-4-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

1.0 г (1.64 ммоль) (6R, 7R)-7-[(R)-2-трет.-бутоксикарбониламино-2-фенилацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-5-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-пирролидин-4-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты растворяли в 5 мл трифторуксусной кислоты и перемешивали 30 минут при 0-5°C. Затем раствор выливали в 100 мл диэтилового эфира и разделившийся материал отфильтровывали. Затем его перемешивали в течение 2 часов в 25 мл этилацетата, выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали и сушили.

Выход: 750 мг бесцветного порошка (73 % масс.)

ИК-спектр (KBr): 1779, 1690, 1521 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 509.3 (M-H)⁺



Пример 27

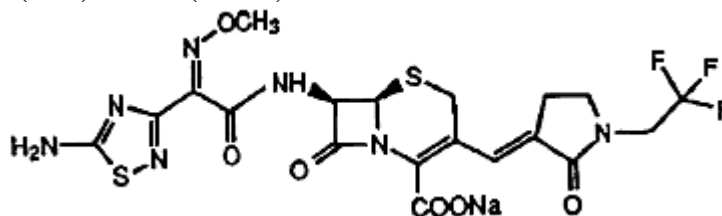
Натриевая соль (6R,7R)-7- [(Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил) -2-метоксииминоацетиламино] - 8 -оксо- 3 -[(E)-5-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-пирролидин-4-илиденметил] -5 -тиа-1 -азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

393 мг (1 ммоль) трифторацетата (E)-(6R,7R)-амино-8-оксо-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил] -5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1) суспендировали в 15 мл диметилформамида и перемешивали 1 час, затем добавляли 386 мг (1.1 ммоль) 2-бензотиазолилового тиоэфира 2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-(Z)-2-метоксииминоуксусной кислоты. Смесь оставляли для взаимодействия на 20 часов при комнатной температуре и по каплям добавляли 1 мл (2 ммоль) 2Н 2-этилкапроната натрия в ацетоне. Затем смесь выливали в 100 мл диэтилового эфира, твердое вещество отфильтровывали, промывали эфиром и сушили. Его очищали хроматографией с обратной фазой на орті-ур геле, используя воду в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, смешивали и лиофилизировали.

Выход: 380 мг (65 % масс.)

ИК-спектр (KBr): 1766, 1678, 1523 cm^{-1}

Масс-спектр (ISN): 560.2 (M-Na)⁺



Пример 28

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(1-карбамоил-1-метилэтоксиимино)ацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил) пирролидин- 3 -илиденметил] -5-тиа-1 -азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2 -карбоновая кислота

600 мг (1.53 ммоль) трифторацетата (E)-(6R, 7R)-7-амино-8-оксо-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил] -5 -тиа-1 -азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1) суспендировали в 25 мл диметилформамида и перемешивали 1 час при комнатной температуре. Затем добавляли 774 мг (1.84 ммоль) 2-бензотиазолилового тиоэфира 2-(2-аминотиазол-4-ил) -(Z)-2-(1-карбамоил) -1 -метилэтоксиимино) - уксусной кислоты и смесь перемешивали 4.5 часа при комнатной температуре. Растворитель выпаривали, и масло помещали в 100 мл этилацетата. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ацетон/этилацетат.

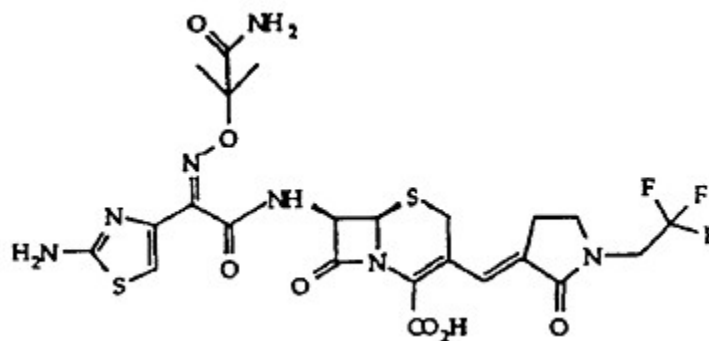
Выход: 610 мг (63 %) порошка бежевого цвета

ИК-спектр (KBr): 1781, 1679, 1531 cm^{-1}

Элементный анализ для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_2$:

вычислено: C 43.74 H 3.83 N 15.52 S 10.15

найдено: C 43.83 H 3.81 N 15.35 S 10.20

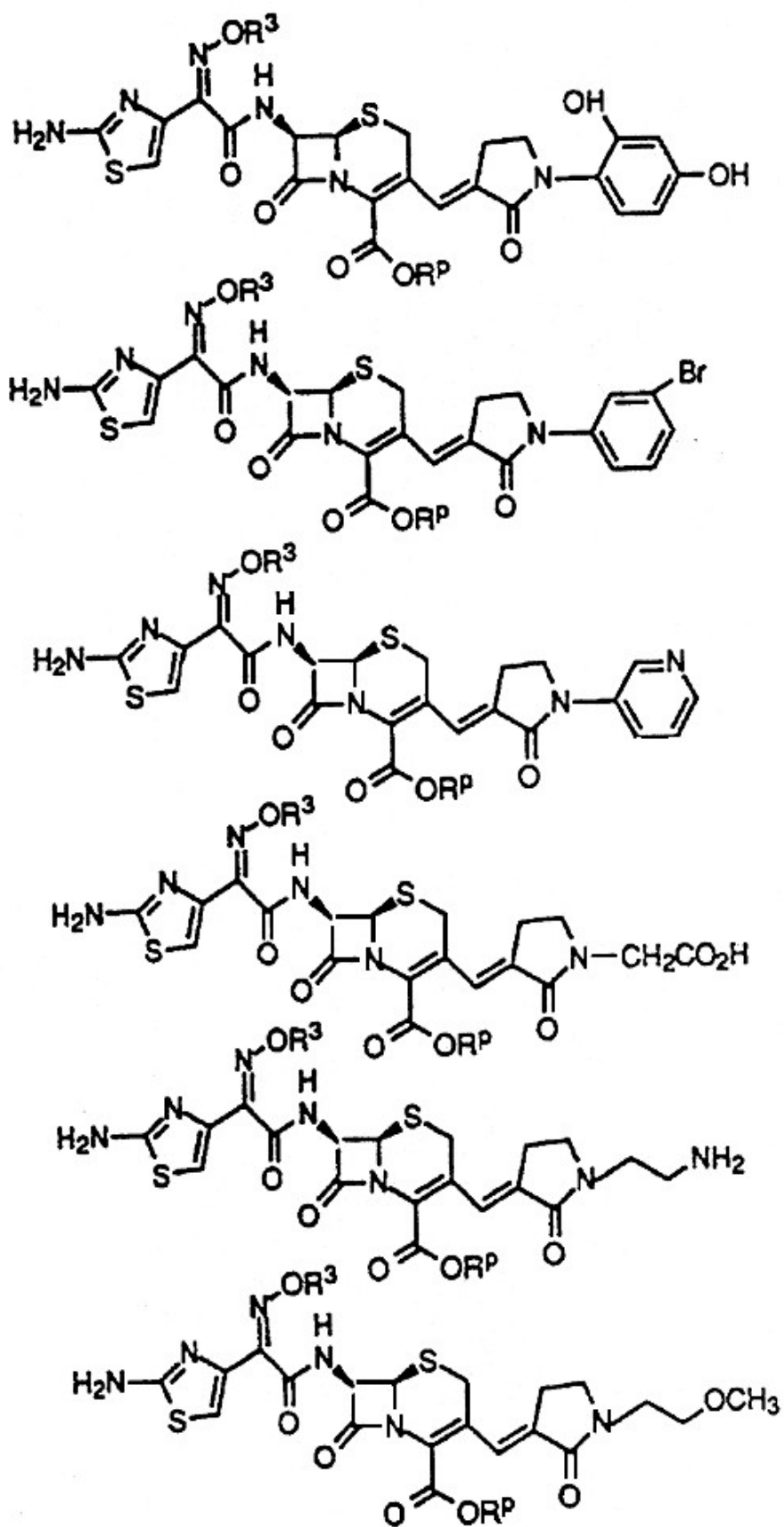


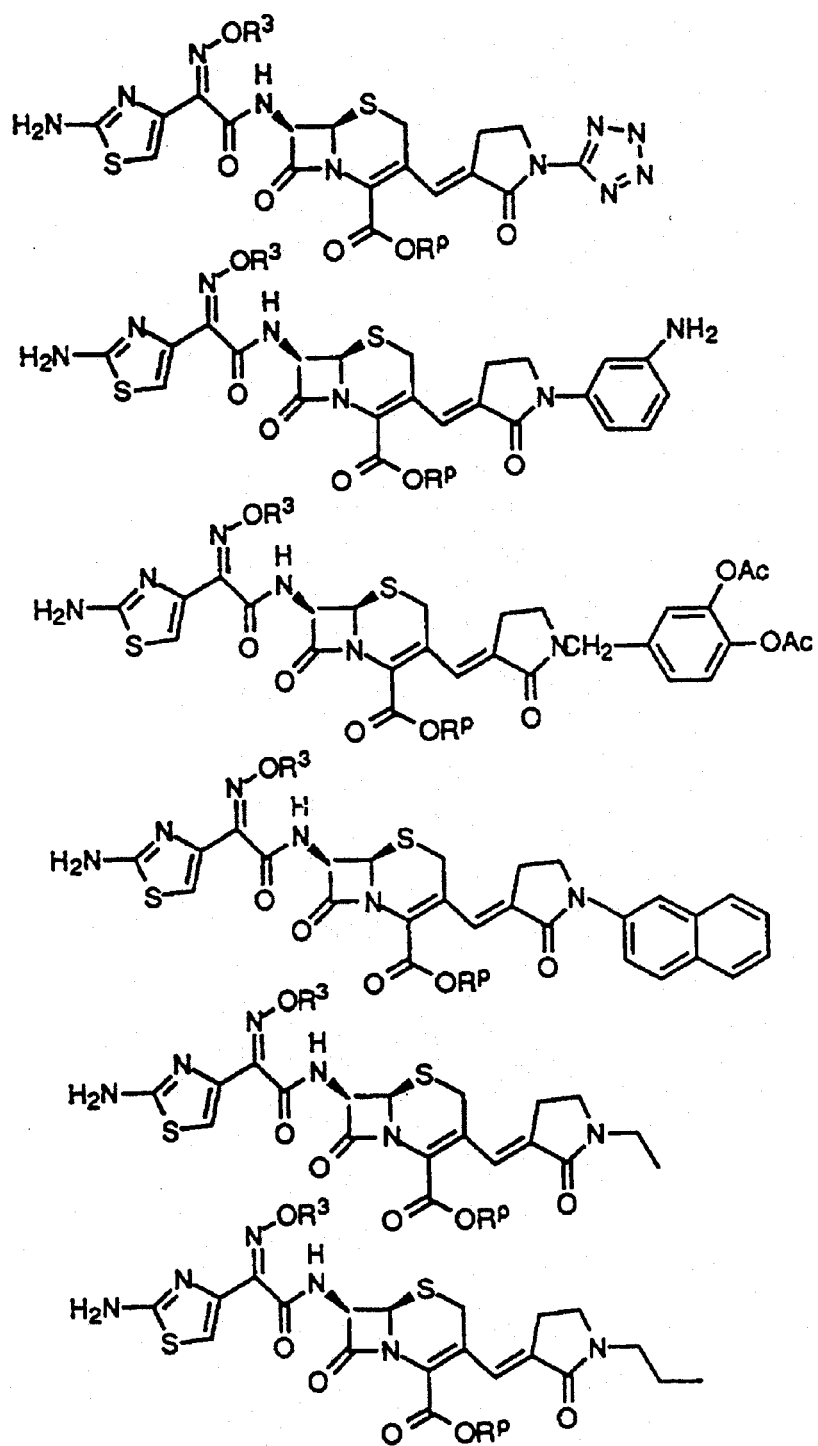
Описанным выше способом получали также следующее соединение:

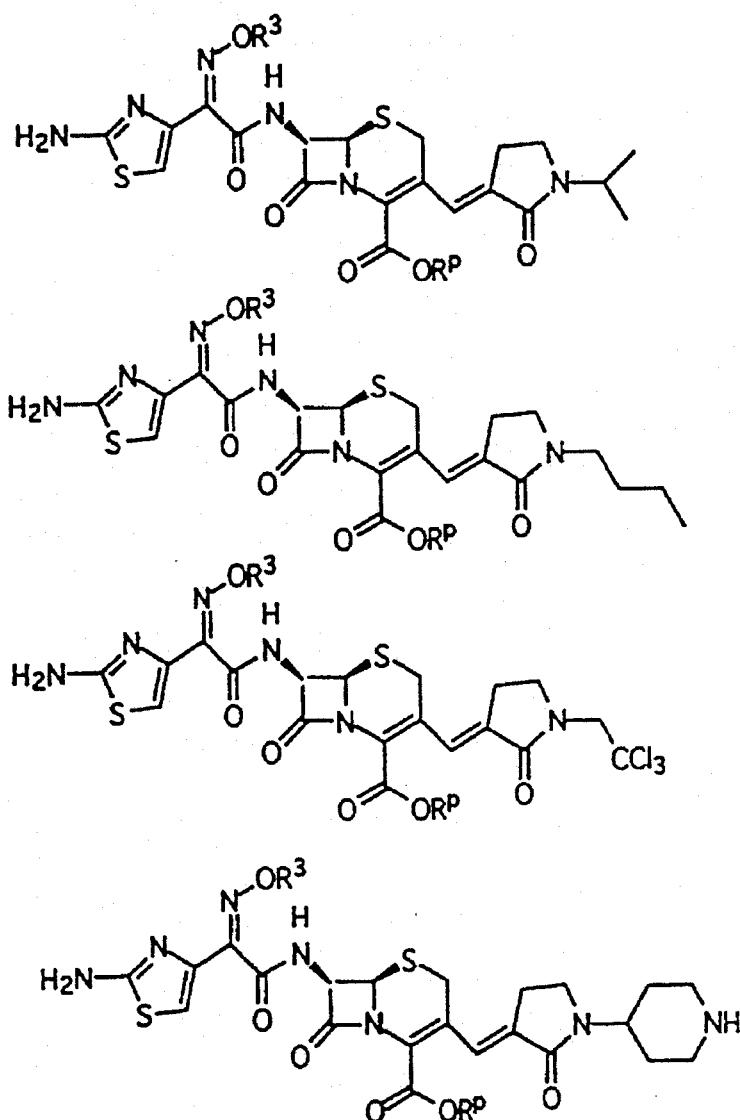
(6R, 7R) -7-((Z)-2- (2-аминотиазол-4-ил) -2- (1-карбамоил-1-метилэтоксиимино) ацетиламино] - 3 - [(E) -1-(5-метилизоксазол-3-ил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

Масс-спектр (ISP): 631.3 (M+H)⁺

ИК-спектр (KBr): 3431, 1768, 1679, 1610, 1505 см⁻¹







Следующий пример иллюстрирует фармацевтические препараты, содержащие производные цефалоспорины, получаемые по настоящему изобретению.

Пример 30

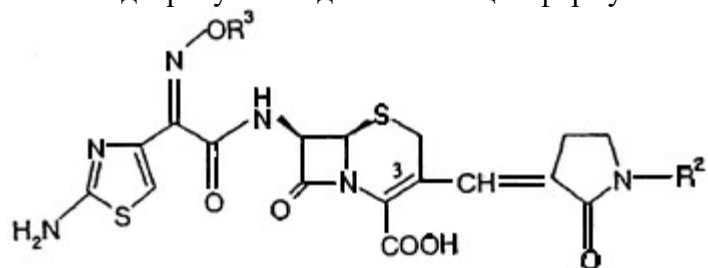
Получение ампул для внутримышечного введения:

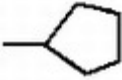
Лиофилизат 1.0 г активного ингредиента получали обычным способом и помещали в ампулу. Стерильная водная ампула содержит 10 % пропиленгликоля. До введения лиофилизат обработан 2.5 мл 2 % водного раствора гидрохлорида лидокаина.

В качестве активного ингредиента может быть использован один из конечных продуктов, полученных согласно приведенным выше примерам.

Пример 31

Испытаниям были подвергнуты соединения общей формулы:



Соединение	R ²	R ³	Стереохимическая конфигурация заместителя в положении 3
A		H	E-форма
B	-CH ₂ -CF ₃	H	E-форма
C	-CH ₃ -CF ₃	CH ₃	E-форма
D	-CH ₃ -CF ₃		E-форма
E		H	Z-форма

1. Токсичность

Двухнедельные испытания токсичности внутривенных инъекций, введенных мужским особям крыс Wistar, были проведены с использованием заявленных соединений А и В. При этом ежедневно вводимые дозы составили 50, 150 и 500 мг/кг. Оба соединения показали хорошую толерантность при всех дозах. Клинические химические параметры, такие как плазма мочи и уровень креатина в моче, оставались в пределах физиологически допустимых норм. При гистопатологическом исследовании почек никаких признаков токсического поражения обнаружено не было.

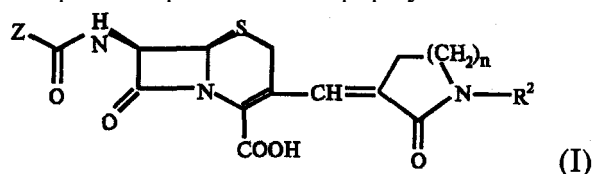
2. Противомикробный спектр (МИК, мг/мл) для соединений С, D и E

	C	D	E
S.aureus 6538	8	2	1
S aureus 734 MRSA	32	8	16
S.pyogenes B 15	≤0.06	≤0.06	5:0.06
S.pneumoniae Q19	≤0.03	≤0.06	0.25
S.agalactiae QK44	0.06	0.25	0.5
S.viridans group 016	0.12	0.25	2
E.faecalis 6	>32	8	16
L.monocytogenes BK23	16	16	>16
H.influenzae 1	≤0.03	≤0.06	1
M.catarrhalis RA21	16	>16	4
N.meningitidis 69480	≤0.03	≤0.06	nd
E.coli 25922	0.25	2	0.5
K.pneumoniae	0.5	2	0.5
E.cloacae 908Ssi	1	4	1
E.cloacae 908R	16	4	>32
C.freundii 902	0.25	4	0.5
C.freundii 43	4	4	32
P.mirabilis 2117	≤0.06	1	0.12
P.vulgaris 1028	0.25	1	1
M.morganii 6H-137	≤0.06	1	0.12
S.marscescens 69438	1	4	nd
P.aeruginosa 27853	8	8	>32
X.maltophilia 1AC739	>32	>32	>32
Acinetobacter sp.51-156	>32	>32	>32
B.fragilis ATCC25285	8	16	nd
P.asaccharolyticus 29743	0.5	0.5	nd
C.difficile ZH1	32	16	nd

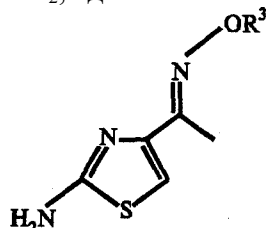
nd = испытания не проводились

Формула изобретения

1. Производные цефалоспорины общей формулы:



в которой Z означает группу $\text{CH}(\text{X})\text{NH}_2$, где X означает фенил, или группу



R^2 означает водород, окси, низший алкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, предпочтительно циклопропилметил, низший алкокси, низший алкенил, низший алкинил, арил- Q_m , аралкокси или гетероцикл, выбранный из группы, включающей пиридил, пиазинил, изоксазол, необязательно замещенный низшим алкилом пиримидинил или 1,1-диоксотетрагидроотиенил; причем низший алкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, низший алкокси, низший алкенил, низший алкинил, арил, аралкокси и гетероцикл могут быть замещены, по меньшей мере, одной группой, выбранной из ряда, содержащего карбокси, amino, нитро, циано, низший алкил, низший алкокси, окси и галоген;

R^3 представляет собой водород, низший алкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{R}^5\text{CO-}$ или $\text{C}(\text{R}_7\text{C}_8)\text{CO}_2\text{R}^6$, где R^5 является низшим алкилом, R^7 и R^8 каждый независимо друг от друга представляют собой водород или низший алкил, и R^6 представляет собой водород или низший алкил;

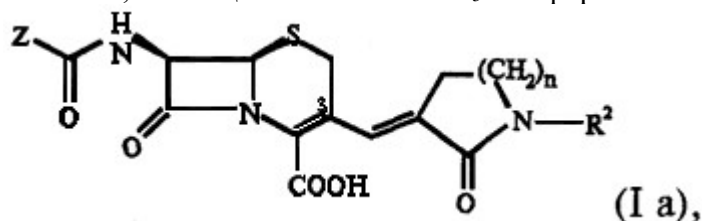
Q представляет собой -CO- или $\text{SO}_2\text{-}$;

m - 0 или 1,

n - 0.1 или 2,

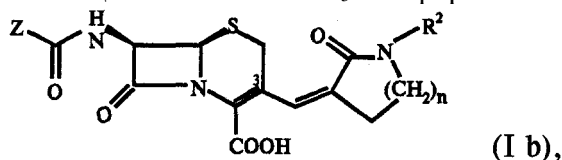
а также их легкогидролизуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли указанных соединений и гидраты соединений формулы I, их сложных эфиров и солей.

2. Соединения по п. 1, имеющие заместитель C_3 в E-форме



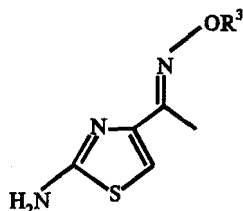
где R^2 - не является арилом - Q, где Q представляет собой группы CO- или $\text{-SO}_2\text{-}$, а также их легкогидролизуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли упомянутых соединений и гидраты соединений формулы 1, их сложных эфиров и солей.

3. Соединения по п. 1, имеющие заместитель C_3 в Z-форме



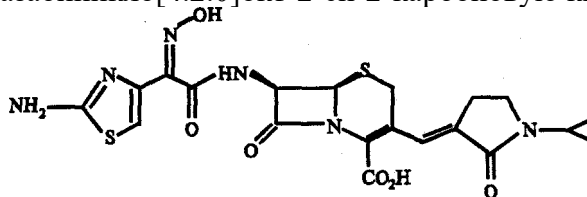
где Z, R^2 и n имеют значения, определенные в п. 1, а также их легкогидролизуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли указанных соединений и гидраты соединений формулы I, их сложных эфиров и солей.

4. Соединения по любому из пп.1-3, в котором Z представляет собой группу



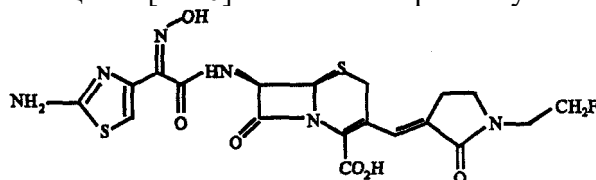
R^2 является фенилом, 4-метоксифенилом, 2,2,2-трифторэтилом, 2-фторэтилом, циклопропиллом, 3-пиридином, аллилом, цианометиллом, циклопропилметиллом, 2-пропинилом и 2-пиразинилом.

5. Соединение по п.4, представляющее собой [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино]-3-[[1-циклопропил-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту формулы:



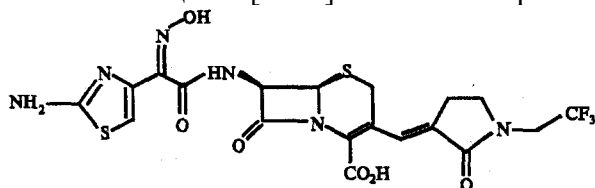
а также ее фармацевтически приемлемые соли и гидраты указанного соединения и его солей.

6. Соединение по п. 4, представляющее собой [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино]-3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту формулы:



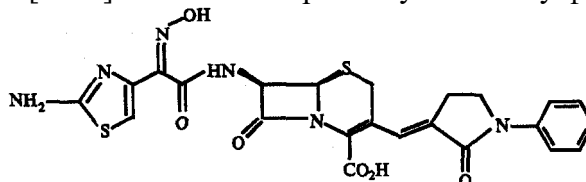
а также ее фармацевтически приемлемые соли и гидраты указанного соединения и его солей.

7. Соединение по п. 4, представляющее собой [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино]-3-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту формулы:



а также ее фармацевтически приемлемые соли и гидраты указанного соединения и его солей.

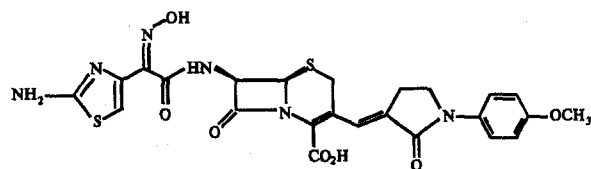
8. Соединение по п. 4, представляющее собой [6R-13(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино]-3-[[2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден]метил] - 8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновую кислоту формулы:



а также ее фармацевтически приемлемые соли и гидраты указанного соединения и его солей.

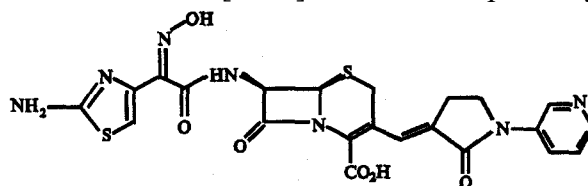
9. Соединение по п. 4, представляющее собой [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино]-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-

пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту формулы:



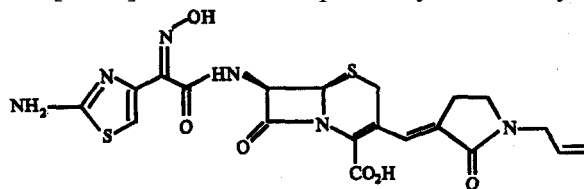
а также ее фармацевтически приемлемые соли и гидраты указанного соединения и его солей.

10. Соединение по п. 4, представляющее собой [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(3-пиридилил)-3-пирролидинилиден]-метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту формулы:



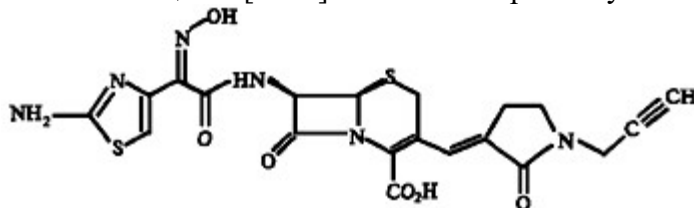
а также ее фармацевтически приемлемые соли и гидраты указанного соединения и его солей.

11. Соединение по п. 4, представляющее собой [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-3-[[1-аллил-2-оксо-3-пирролидинилиден]-метил]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту формулы:



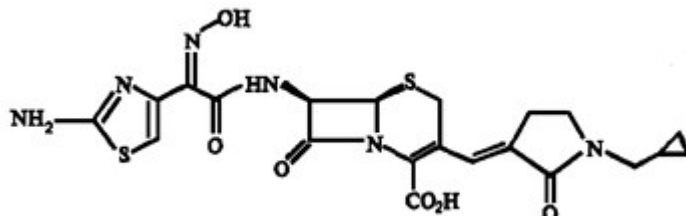
а также ее фармацевтически приемлемые соли и гидраты указанного соединения и его солей.

12. Соединение по п. 4, представляющее собой [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино]-3-[[1-цианометил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту формулы:



а также ее фармацевтически приемлемые соли и гидраты указанного соединения и его солей.

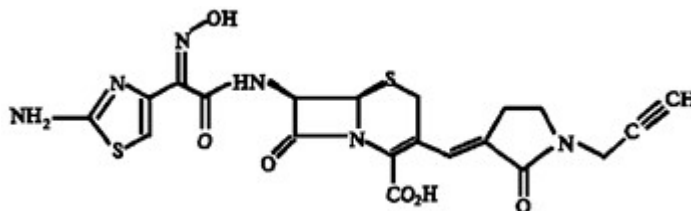
13. Соединение по п. 4, представляющее собой [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино]-3-[[1-циклопропилметил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту формулы:



а также ее фармацевтически приемлемые соли и гидраты указанного соединения и его

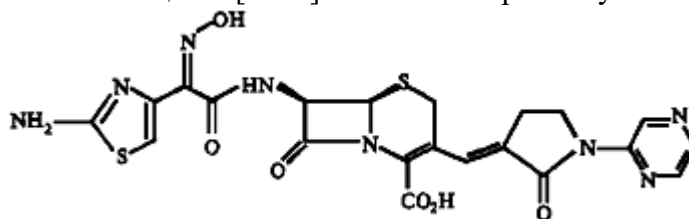
солей.

14. Соединение по п. 4, представляющее собой [6R- [3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил) (оксиимино) ацетил] -амино] -8-оксо-3- [[2-оксо-1-(2-пропинил) -3-пирролидинилиден]метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту формулы:



а также ее фармацевтически приемлемые соли и гидраты указанного соединения и его солей.

15. Соединение по п. 4, представляющее собой [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)ацетил]-амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(2-пиразинил)-3-пирролидинилиден] метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту формулы:



а также ее фармацевтически приемлемые соли и гидраты указанного соединения и его солей.

16. Соединения по п. 1, в которых n равно 0.

17. Соединения по п. 1, в которых R₂ представляет собой арил - Q, где Q является -CO- или -SO₂-.

18. Соединения по п. 1, в которых R₂ представляет собой 2-пропинил, цианометил, цианоэтил или пиклопропилметил.

19. Соединения по п. 1, в которых R₂ представляет собой 6-метокеипиридин-3-ил, 5-метилизоксазол-3-ил или 1,1-диоксотетрагидротиен-3-ил.

20. Соединения по любому из пп. 1-19, обладающие противомикробной активностью и предназначенные для лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Никифорова М.Д.
Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г.Бишкек, ул. Московская, 62, тел. (312) 68 08 19, 68 16 41, факс (312) 68 17 03