



ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к предварительному патенту Кыргызской Республики

(21) 940020.1

(22) 15.04.1994

(31) 048688; 213562

(32) 16.04.1993; 21.03.1994

(33) US

(46) 01.04.1997, Бюл. №4, 1997

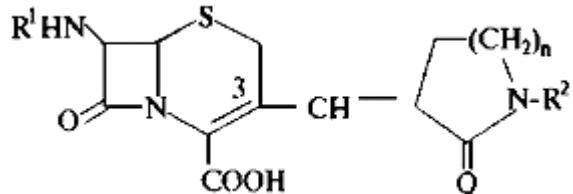
(71)(73) Ф. Хоффман-Ла Рош АГ (CH)

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

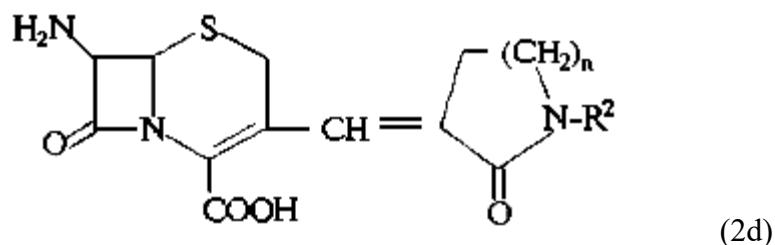
(56) Патент США № 3971778, кл. C07D 501/20, 1976

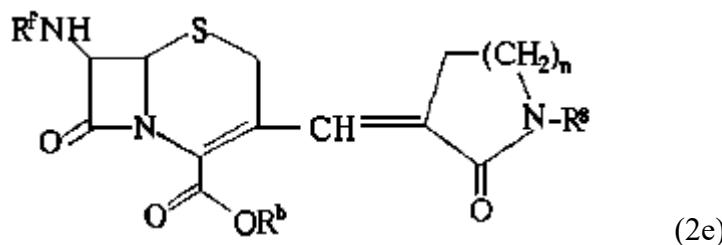
(54) **Производные цефалоспорина, их легкогидролизуемые сложные эфиры, фармацевтический препарат на их основе и способ их получения**

(57) Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к средствам для лечения бактериальных инфекционных заболеваний млекопитающих на основе производных цефалоспорина общей формулы



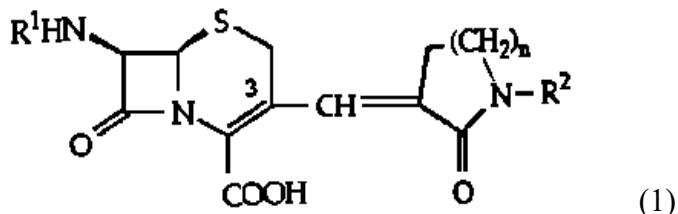
и способ получения названных производных цефалоспорина из промежуточных соединений формулы:





7 н.п. и 9 з.п. ф-лы, 29 пр., 6 табл.

Настоящее изобретение относится к производным цефалоспорина общей формулы (1)



в которой R¹ представляет собой ацильную группу, производную от карбоновой кислоты;

R² - водород, окси, низший алкил-Q_m, циклоалкил, низший алcoxси, низший алкенил, циклоалкил, низший алкинил, аралкил-Q_m, арил-Q_m, арилокси, аралокси или гетероциклическое кольцо; низший алкил, циклоалкил, низший алcoxси, низший алкенил, циклоалкенил, низший алкинил, аралкил, арил, арилокси, аралокси и гетероциклическое кольцо, незамещенные или замещенные, по меньшей мере, одной группой, выбранной из карбокси, амино, нифо, циано, низшего алкила, низшего алcoxси, окси, галогена, -CON-R⁴R⁵, -N(R⁵)COOR⁹, R⁵CO-, R⁵OCO- или R⁵COO-, где R⁴ представляет собой водород, низший алкил или циклоалкил; R³ - водород или низший алкил; R⁹ -низший алкил, низший алкенил или защитная группа карбоновой кислоты;

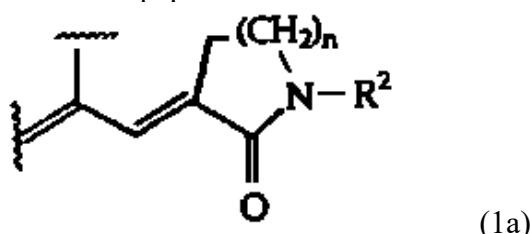
Q представляет собой -CO- или -SO₂-;

m - целое число от 0 до 1;

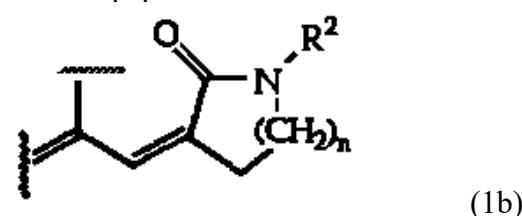
n - 0, 1 или 2;

а также к их легкогидролизуемым сложным эфирам, (4)армацевтически приемлемым солям упомянутых соединений и гидратам соединений формулы 1 и к их сложным эфирам и солям.

В указанных выше соединениях формулы 1 заместитель в положении 3 может присутствовать в E - форме:



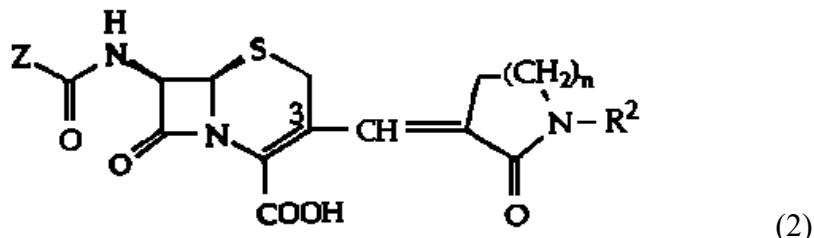
или в Z-форме:



В конкретном примере для соединений формулы 1 n равно 0. В другом конкретном случае для соединений формулы 1 R⁹ является низшим алкилом-Q, где Q означает -CO-

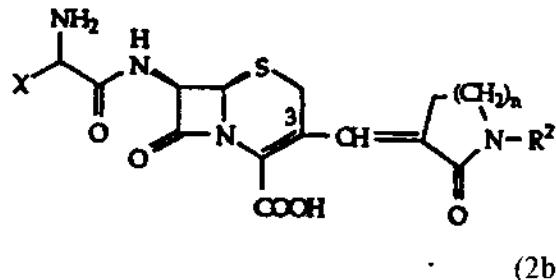
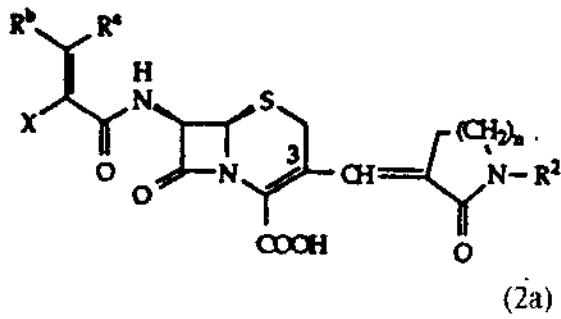
или $-\text{SO}_2^-$. В еще одном конкретном случае для соединений формулы 1 R^2 является пропаргилом (2-пропинил), цианометилом, цианоэтилом или циклопропилметилом. В дальнейшем случае для соединений формулы 1 R^2 представляет собой 6-метокси-пиридин-3-ил, 5-метилизоксазол-3-ил, 2-оксооксазолидип-3-ил или 1,1-диоксотетрагидротиен-3-ил.

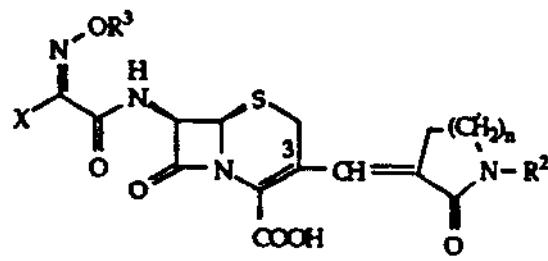
Подгруппа соединений согласно изобретению включает соединения общей формулы:



где Z представляет собой $-\text{C}(\text{X}) = \text{CR}_a\text{R}_b$ [2a], $-\text{CH}(\text{X})\text{NH}_2$ [2b] или $-\text{C}(\text{X}) = \text{NOR}_3$ [2c], где R_a представляет собой водород, низший алкил или $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$, при этом низший алкил не-замещен или замещен, по меньшей мере, одной группой, выбранной из карбокси, амино, нитро, циано, низшего алкила, низшего алкокси, окси, галогена, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{COOR}^9$, $\text{R}^5\text{CO}-$, $\text{R}^5\text{OCO}-$ или $\text{R}^5\text{COO}-$; R_b представляет собой водород или низший алкил; X является арилом, циклогексилом, 1,4-циклогексадиенилом или гетероциклическим кольцом, при этом арил, циклогексил, 1,4-циклогексадиенил или гетероциклическое кольцо незамещены или замещены, по меньшей мере, одной группой, выбранной из карбокси, амино, нигро, циано, низшего алкила, низшего алкокси, окси, галогена; R^3 представляет собой водород, низший алкил, циклоалкил, арилалкил, $\text{R}^5\text{CO}-$ или $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)$; 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 легкогидроликуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли упомянутых соединений и гидраты соединений формулы 1 и их сложных эфиров и солей.

Соединения 2a, 2b и 2c как рассмотрено выше, имеют следующие структурные формулы:



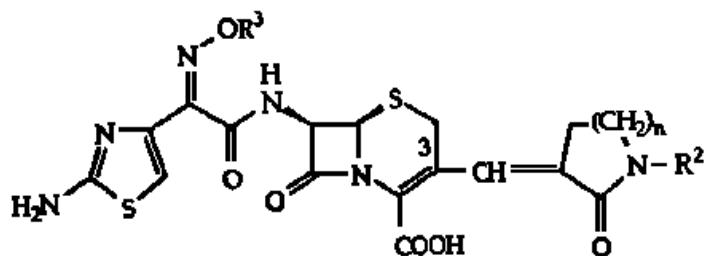


(2c)

где X , R_a , R_b , R^2 , R^3 и n имеют определенные выше значения.

В формуле 2c R^3 предпочтительно является водородом.

Подгруппа соединений согласно и изобретению включает соединения общей формулы:



(3)

где R^2 , R^1 и n имеют выше определенные значения, а также их легкогидролизуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли этих соединений и гидраты соединений формулы 1 и их сложных эфиров и солей.

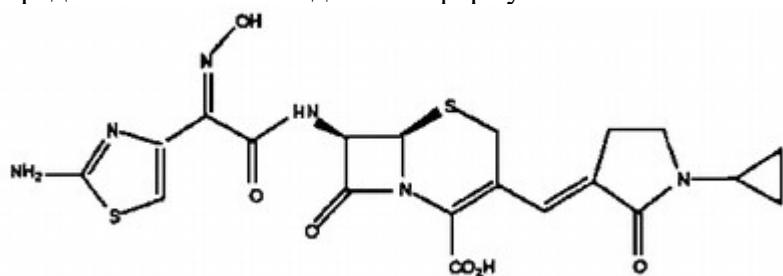
В формуле 3 R^3 предпочтительно является водородом, низшим алкилом, циклоалкилом или $C(R^7R^8)CO_2R^9$ в особенности водородом.

Предпочтительными соединениями формул 1 и 3 являются соединения, в которых R^2 представляет собой водород, циклоалкил, низший алкил, который незаметен или замещен галогеном, низшим алкокси или фенилом, который незаметен или замещен, по меньшей мере, одним низшим алкокси или галогеном.

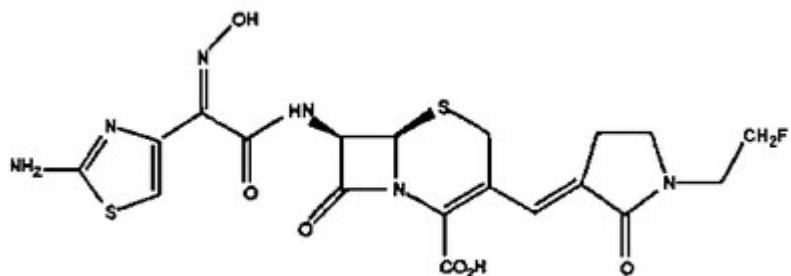
Далее, предпочтительными соединениями формул 1 и 3 являются соединения, в которых R^2 представляет собой любой из радикалов: фенил, 4-метоксифенил, 2,2,2-трифторменил, 2-фторэтил, циклопропил, 3-пиридинил, аллил, цианометил, циклопропилметил, 2-пропенил и 2-пиразинил.

Также предпочтительны соединения формул 1 и 3, в которых n равно 1.

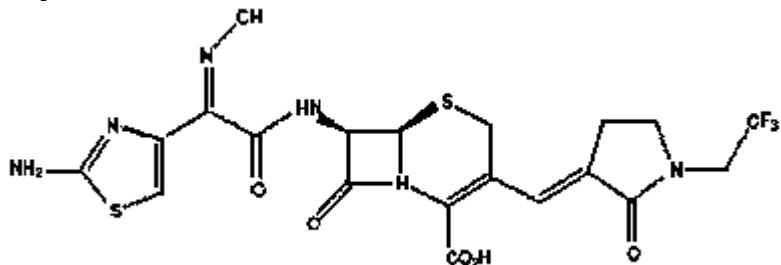
Предпочтительные соединения формулы 3 включают



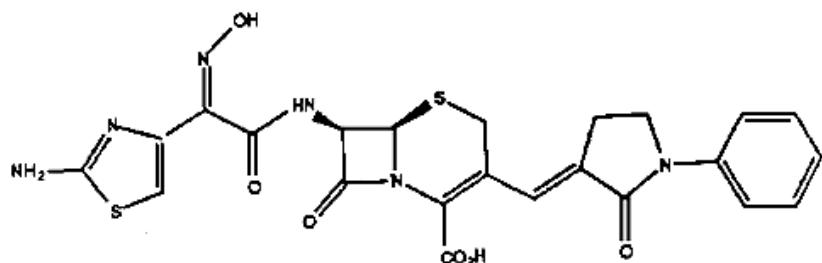
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-циклогексил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-карбоновую кислоту;



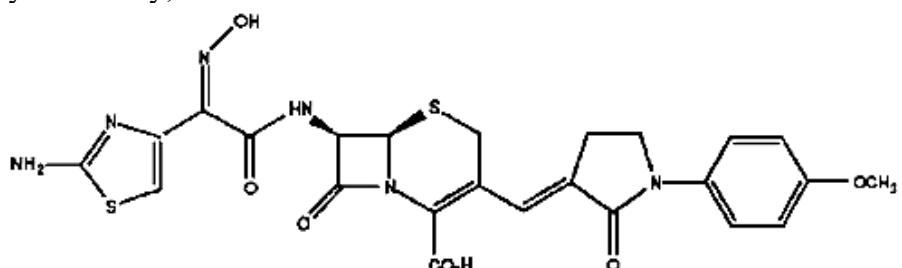
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)-ацетил]амино]-3[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-карбоновую кислоту;



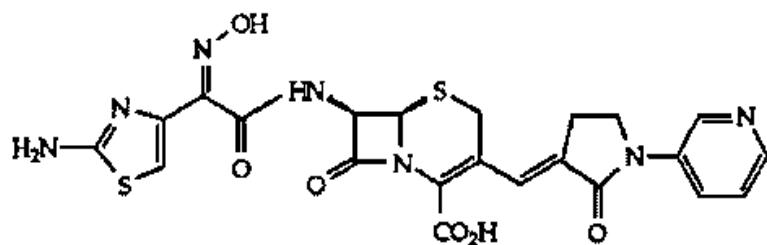
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил](оксиимино)ацетил]-амино]-3-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-карбоновую кислоту;



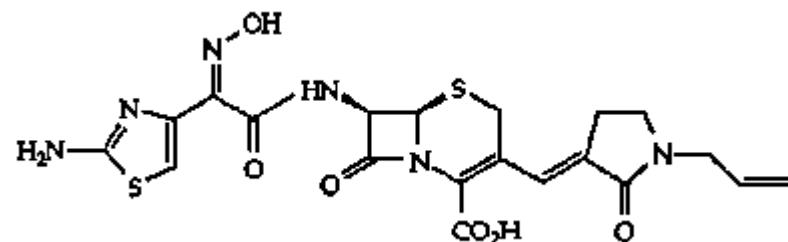
[6R-[3-(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (оксиимино)ацетил]-амино] - 3-[[1-фенил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту;



[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;

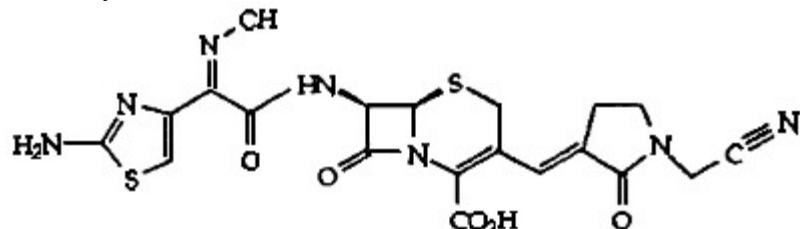


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазол-4-ил)(оксиимино)-ацетил]амино]-8-оксо-3-1-[[2оксо-1-(3-пиридинил)-3-пирролидинилиден]-метил]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту;

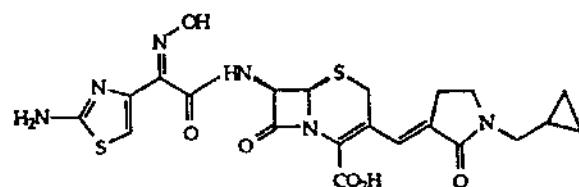


12

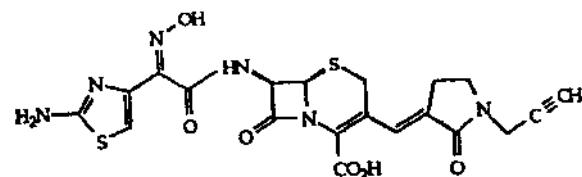
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-3-[[1-аллил-2-оксо-3-пирролидинилиден]-метил]-7-[[[(2-амино-4-тиазол-4-ил)(оксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту;



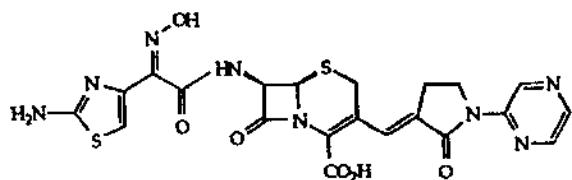
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)ацетил]амино]-3-[[1-цианометил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту;



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)ацетил]амино]-3-[[1-циклогексенилметил-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]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(2-пропинил)-3-пирролидинилиден]метил]-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]-8-оксо-3[[2-оксо-1-(2-пиразинил)-3-пирролидинилиден]метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]-окт-2-ен-2-карбоновую кислоту; а также их легко гидролизуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли этих соединений и гидраты упомянутых соединений и их сложные эфиры и соли.

Изобретение относится также к фармацевтическим композициям.

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

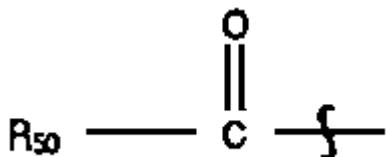
Использованный в описании термин "низший алcoxsi" относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, в которой "алкильная" часть является низшей алкильной группой, определенной выше. Примеры включают метокси, этокси, n-пропокси и тому подобные.

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

Термин "ацильная группа, производная от карбоновой кислоты", использованный в сочетании с R¹, относится ко всем органическим радикалам, полученным от органической карбоновой кислоты удалением оксигруппы. Хотя группа R¹ может быть одним из многих ацильных радикалов, некоторые ацильные группы являются предпочтительными, как описано ниже.

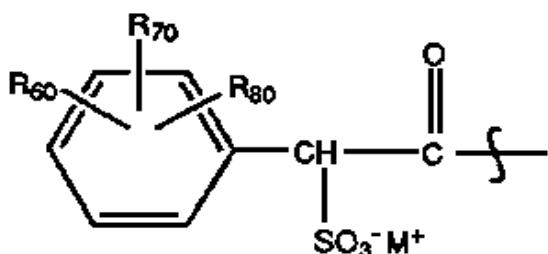
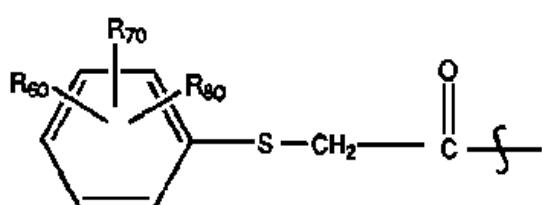
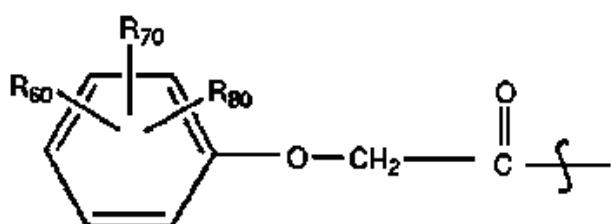
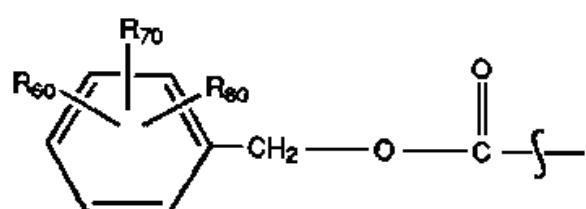
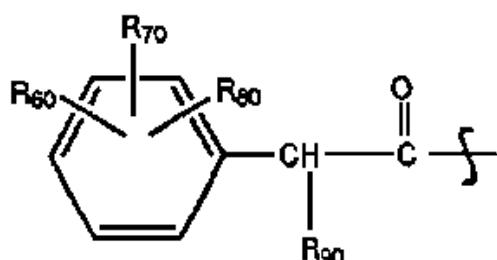
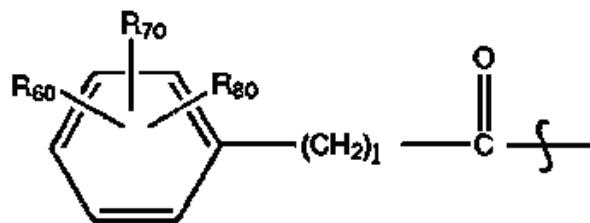
Примерами ацильных групп являются группы, которые могут быть использованы для ацилирования β -лактамовых антибиотиков, включая 6-аминопенициллановую кислоту и ее производные и 7-аминоцефалоспорановую кислоту и производные; см., например, Cephalosporins and Penicillins, изд. Flynn. Academic Press (1972), патент Бельгии № 866038, опубликованный 17 октября 1978 года; патент Бельгии № 867994, опубликованный 11 декабря 1978 года и патент США № 3971778, зарегистрированный 27 июля 1976 года. 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:

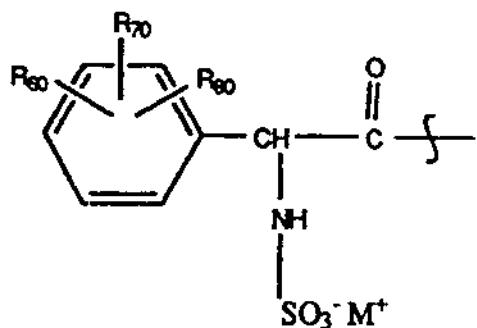
(a) алифатические ацильные группы, имеющие формулу:



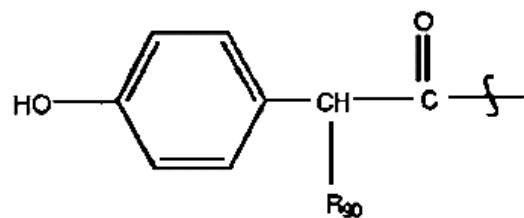
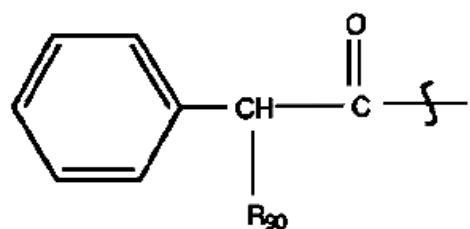
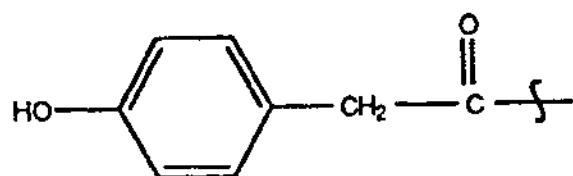
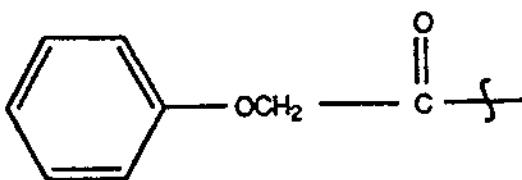
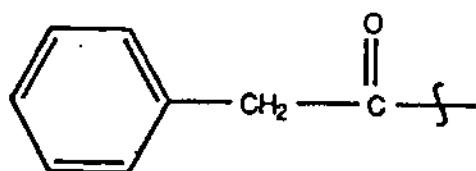
в которых R₅₀ является водородом, алкилом, циклоалкилом, алкокси, алкенилом, циклоалкенилом, циклогексадиенилом; или алкилом или алкенилом, замещенным одной или более галоген, циано, нитро, амино, мерканто, алкилтио или цианометилтио группами.

(b) ароматические ацильные группы, имеющие формулу:





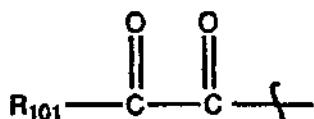
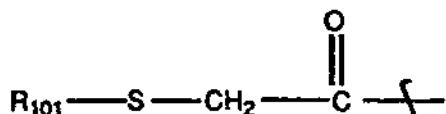
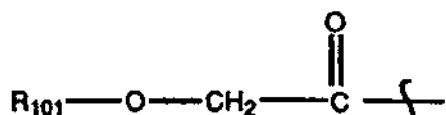
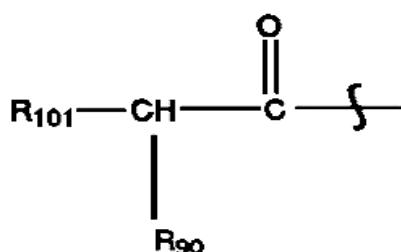
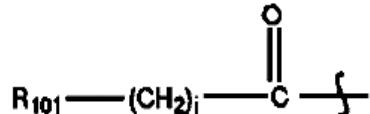
где j равно 0, 1, 2 или 3; R_{60} , R_{70} и R_{80} каждый независимо друг от друга представляет собой водород, галоген, гидроксил, нитро, амино, циано, карбокси, карбамоил, трифторметил, алкил с 1 - 4 углеродными атомами, алкокси с 1 - 4 углеродными атомами или аминометил; и R_{90} представляет собой амино, 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 гидроксисульфонилоксифенилацетил, сульфамоилфенилацетил, (4)-енокси-карбонил) фенилацетил, (р-толилоксикарбонил) - фенилацетил, формилоксифенилацетил, карбоксифенилацетил, формиламинофенилацетил, бензилоксикарбонилфенилацетил, 2-(N,N -диметилсульфамоил)-2-фенилацетил, 2-амино-2-фенилацетил и так далее.

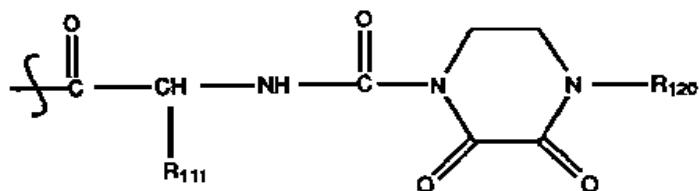
с) Гетероароматические ацильные группы, имеющие формулу:



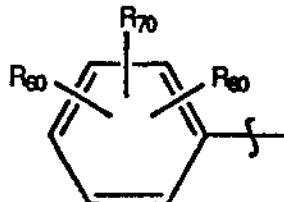
где j равно 0, 1, 2 или 3; R_{90} имеет определенные выше значения и R_{101} представляет собой гетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, конденсированное с бензольным кольцом.

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-фуранил, 4-пиридинил, 2,6-дихлоро-4-пиридинил или 2-амино-4-бензо-тиазолил.

д) $[(4\text{-замещенные-2,3-диоксо-1-пиперазинил})\text{-карбонил}]\text{-амино}\text{-ацетильные}$ группы, имеющие формулу:

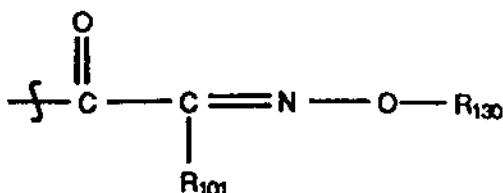


в которой R₁₀₁ представляет собой алкил, оксиалкил или ароматический гетероцикл, или карбоциклическую группу, такую, как группа формулы:



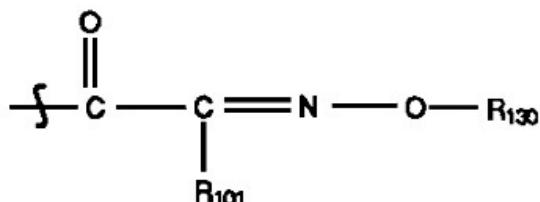
где R₆₀, R₇₀ и R₈₀ имеют ранее определенные значения, и гетероароматические группы, как включено в определение R₁₀₁; R₁₂₀ представляет собой алкил, замещенный алкил (в котором алкильная группа замещена одной или более галоген, циано, нитро, амино или меркапто группами), например, 4-низший алкил (предпочтительно этил или метил)-2,3-диоксо-1-пиперазиникарбонил-D-фенилглицил.

е) Оксимино-арилацетильные группы, имеющие формулу:



в которой R₁₀₁ имеет определенные ранее значения и R₁₃₀ представляет собой водород, низший алкил, низший алканоил или C₃-C₇, циклоалкил, или замещенный низший алкил, в котором алкильная группа замещена одним или более заместителями, выбранными из : галогена, циано, нитро, амино, меркапто, низший алкилтио, ароматической группы (как определено для R₁₁₁), карбоксила, (включая его соли), карбамоила, низший алкокси-карбонила, фенилметокси-карбонила, дифенилметокси-карбонила, гидроксиалко-ксифосфинила, дигидрокси-фосфинила, гидрокси (фенилметокси)фосфинила, ди-низший алкокси-фосфинила; карбокси-низший алкил или C₃-C₇ карбоксициклоалкил.

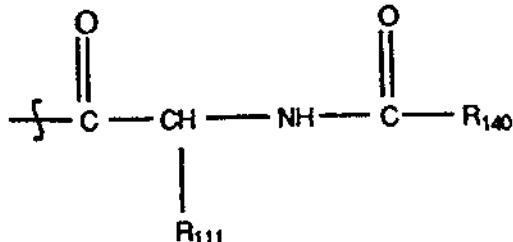
Примерами этой группы радикалов формулы:



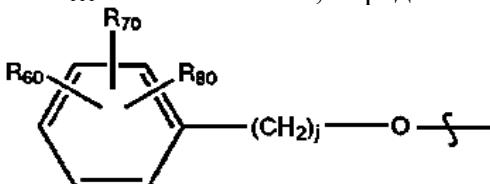
являются [2-[(хлорацетил)амино]-4-тиазолил](метоксиимино)-ацетил, (2-амино-4-тиазолил)(1-метилэтокси-имино)ацетил, (2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино)ацетил, (2-фурил) (метоксиимино)-ацетил, (4-оксифенил) (метоксиимино)ацетил, (метоксиимино)-(фенил)ацетил, (оксиимино)-(фенил) ацетил, (оксиимино)(2-тиенил)ацетил, [[(дихлорацетил)окси]имино] - (2-тиенил)ацетил, [5-хлоро-2-[(хлорацетил)амино]-4-тиазолил] (метоксиимино)ацетил, (2-амино-5-хлоро-4-тиазолил)(метоксиимино) ацетил, [[[1-(1,1-диметилэтокси)карбонил]-1-метилэтокси]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:



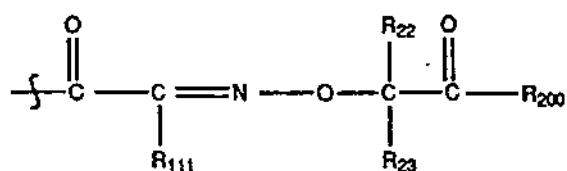
в которой R_{111} имеет значения, определенные выше, и R_{140} является группой формулы:



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

Предпочтительные (ациламино) ацетильные группы приведенной выше формулы включают те группы, в которых R_{140} является амино или ациламино. Предпочтительны также группы, в которых R_{70} является фенилом или 2-тиенилом.

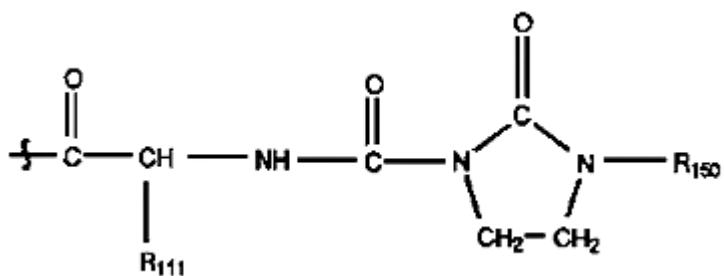
г) Замещенные оксиминоацетильные группы формулы:



в которой R_{111} имеет значения, определенные выше, и R_{22} и R_{23} независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и низший алкил, или R_{22} и R_{23} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоциклическое кольцо с 3 - 7 углеродными атомами, например, циклопропил, циклобутил или циклопентил, и R_{200} является R_{140} или окси.

Предпочтительные замещенные оксииминоацетильные группы приведенной выше формулы включают те группы, в которых R_{200} представляет собой окси или амино. Также предпочтительны те группы, в которых R_{111} является 2-амино-4-тиазолилом.

h) [[[3-замещенный-2-оксо-1-имидалиндинил]карбонил]амино]-ацетильные группы формулы:



в которой R_{111} имеет ранее определенные значения, и R_{150} является водородом, алкилсуль-

фонилом, арилметиленамино (то есть, $-N = CHR_{111}$, где R_{111} имеет ранее определенные значения),

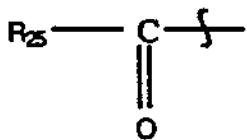


CR_{160} , где R_{160} представляет собой водород, алкил или замещенный галогеном алкил), ароматической группой (как определено для R_{111} выше), алкилом или замещенным алкилом (где алкильная группа замещена одной или более галоген, циано, нитро, амино или меркантонными группами).

Предпочтительные [[3-замещенные-2-оксо-1-имидалиндил]- карбонил] амино]ацетильные группы приведенной выше формулы включают те группы, в которых R_{111} является фенилом или 2-тиенилом. Также предпочтительны те группы, в которых R_{150} является водородом, метилсульфонилом, фенилметиленамино или 2- фурилметиленамино.

Под термином "арил" понимают радикал, производный от ароматического углеводорода путем отщепления одного атома водорода, и радикал может быть замещенным или незамещенным. Ароматический углеводород может быть моноядерным или полиядерным. Примеры арила моноядерного типа включают фенил, толил, ксилил, мезитил, куменил и тому подобные. Примеры арилов полиядерного типа включают нафтил, антрил, фенантрил и тому подобные. Арильная группа может иметь, но меньшей мере, один заместитель, выбранный, например, из галогена, окси, циано, карбокси, нитро, амино, 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 R_{25} 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, амино, нитро или трифторметилом.

Под термином "замещенный алкил" понимают "низшую алкильную" или "алкильную" часть молекулы, замещенную, например, галошеном, 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 от металлов, соль аммония, соли четвертичного аммония, производные от органических оснований и соли аминокислот. Примерами предпочтительных металлических солей являются соли, производные от щелочных металлов, например, лития (Li^+), натрия (Na^+) и калия (K^+) и от щелочноземельных металлов, например, кальция (Ca^{++}) и магния (Mg^{++}), хотя катионные формы дривых металлов, таких, как железо (Fe^{++} или Fe^{+++}), алюминий (Al^{++}) и цинк (Zn^{++}) включены в объем изобретения. Примеры солей четвертичного аммония, производных от органических оснований, включают тетраметиламмоний ($N^+(CH_3)_4$), тетраэтиламмоний ($N^+(CH_2CH_3)_4$), бензилтриметиламмоний ($N^+(C_6H_5CH_2)(CH_3)_3$), фенилтриэтиламмоний ($N^+(C_6H_5)(CH_2CH_3)_3$) и тому подобные, и так далее. Соли, производные от аминов, включают соли с N-этилпиперидином, прокайном, дифензламином, N,N'-дифензилэтилендиамином, алкиламиналами или диалкиламиналами, а также соли с аминокислотами,

как, например, соли с аргинином или лизином.

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, этим не ограничиваясь, следующие группы: пиридин, пиразинил, пиперидил, пиперидино, N-оксидо-пиридинил, пиридинил, 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, 1Н-тетразолил, 2Н-тетразолил, тиенил, фурил, гексаметилениминил, оксепанил, 1Н-азепинил, тиофенил, тетрагидротиофенил, 3Н-1,2,3-оксатиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадитиолил, изоксазолил, изотиазолил, 4Н-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-диксатионанил, 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, трихлор-этил и так далее; амино, меркант, окси, карбамоил или карбоксильную группу. Далее, заместителем является оксо, такой, как в 2-оксо-оксазолидин-3-ил, 1,1-диоксотетрагидротиен-3-ил. Другими примерами замещенных гетероциклов являются 6-метокси-пиридин-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 -O-арил).

Используемый в описании термин "ацилокси" является кислородным радикалом, имеющим ацильный заместитель (то есть -O-ацил), например, -O-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-циклогексилметила, дизопропилметила, 9-флуоренилметила, 9-(2-сульфо))-флуоренилметила, 2- фуанилметила, 2,2,2-трихлороэтила, 2- галоэтила, 2-йодоэтила, 2-триметилсилилэтила, 2 -метилтиоэтила, 2 -метил сульфонилэтила, 2 - (р- толуолсульфонил) -этила, 2 - фосфониоэтила, 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-(р-фенилазофенил)-этила, 1,1-диметил-2- галоэтила, 1,1-диметил-2,2,2- трихлорэтила, 1,1-диметил-2-цианоэтила, изобутила, t-бутила, t-амила, циклобутила, 1 -метилциклогобутила, циклопентила, циклогексила, 1-метилциклогексила, 1-адамантила, изоборнила, винила, аллила, циннамила, фенила, 2,4,6-три-t-бутилфенила, т-нитрофенила, S-фенила, 8-хинолила, N-оксиперидипила, 4-(1,4-диметилпиперидинила), 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, бензила, 2,4,6-триметилбензила, р- метоксибензила, 3,5-диметоксибензила, р-децилоксибензила, р-нитробензила, 3,4-диметокси-6- нитробензила, р-бромбензила, хлорбензила, 2,4-дихлорбензила, р-цианобензила, о-(N,N- диметил карбоксамид) - бензила, т-хлор-р-ацилоксибензила, р-(диоксиборил)-бензила, р-(фенилазо)-бензила, р-(р'-метоксифенилазо)-бензила, 5- бензизоксазолилметила, 9-антрилметила, 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-формида, N-ацетила, N-хлорацетила, N-дихлорацетила, N-трифторацетила, N- трифторацетила, N-о-нитрофепилацетила, N-о- нитрофеноксиацетила, N-ацетоацетила, N-ацетилпиридинил, N-(N' - дитиобензилоксикарбониламино)- ацетила, N-3-фенилпропионила, N-3-(р-оксибензил)-пронионила, 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'-бензоилфенилалканоила), N-бензоила, N-р-фенилбензоила, N-р-метоксибензоила, N-о-нитробензоила, N-о-(бензоилоксиметил)-бензоила, N-р- Р-бензоила; циклические имиды N фталоила, 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-(алкоксикарбониламино)-2,2,2-трифтор]-этил, N-[1-трифторометил-1-(р-хлорфеноксиметокси) -2,2,2-трифтор]-этил, N-2-тетрагидропиранил, N-2,4-динитрофенил, N-бензил, N-3,4-диметоксибензил, N-о-нитробензил, N-ди-(р-метоксифенил)-метил, N-трифенилметил, N-(р-метоксифенил)-дифенилметил, N-дифенил-4- пиридилметил, N-2-пиколил-N'-оксид, N-5-бензосуберил, N-(N',N'- диметиламинометилен), N, N' - изопропилиден, N-бензилиден, N-р- метоксибензилиден, N-р- нитробензилиден, N-салицилиден, N- 5- хлорсалицилиден, N-дифенилметилен, N-(5-хлоро-2-оксифенил)- фенилметилен, N-(ацилвинил), N-(5,5- диметил-3-оксо-1-циклогексил), N-боран, N-[фенил-(пентакарбопил-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-дibenзилфосфорил, N-дифенилфосфорил, N-триметилсилил, N-бензозульфенил, N-о-нитробензолсульфенил, N-2,4- динитробензолсульфенил, N-2-нитро-4-метокси-бензолсульфенил, N- трифенилметилсульфенил, N-бензолсульфонил, N-р-метоксибензолсульфонил, N-2,4,6- триметилбензолсульфонил, N-толуолсульфонил, N-бензолсульфонил, N-р-метилбензилсульфонил, N-трифторметилсульфонил, N-фенацилсульфонил. Предпочтительным является ВОС [t-бутоксикарбонил: другое название (1,1-диметилэтокси)карбонил 1, 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, стр. 152 - 192 (John Wiley and Sons, Inc. 1981), включенной в библиографическую справку. Эти примеры включают (руководствуясь указателем к этой литературной ссылке) метоксиметил, метил-

тиометил, тетрагидропиридинил, тетрагидрофуранил, метоксизетоксиметил, бензилоксиметил, фенацил, *p*-бромфенацил, α -метилфенацил, *p*-метоксифенацил, диацилметил, *N*-фталимидометил, этил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-галоэтил, *w*-хлоралкил, 2-(триметилсилил)-этил, 2-метилтиоэтил, 2-(*p*-нитрофенилсульфенил)-этил, 2-(*p*-толуолсульфонил)-этил, 1-метил-1-фенилэтил, *t*-бутил, циклопентил, циклогексил, аллил, циннамил, фенил, *p*-метилтиофенил, бензил, трифенилметил, дифенилметил, бис-(*o*-нитрофенил)-метил, 9-антрилметил, 2-(9,10-диоксо)-антрилметил, 5-дибензосуберил, 2,4,6-триметилбензил, *p*-бромбензил, *o*-нитробензил, *p*-нитробензил, *p*-метоксибензил, пиперонил, 4-николил, триметилсилил, триэтилсилил, *t*-бутилдиметилсилил, изопропилдиметилсилил, фенилдиметилсилил, *S*-*t*-бутил, *S*-фенил, *S*-2-пиридинил, *N*-оксипиридинил, *N*-оксисукцинииминоил, *N*-оксифталиминоил, *N*-оксибензотиазолил, *O*-ацилоксими, 2,4-динитрофенилсульфенил, 2-алкил-1,3-оксазолины, 4-алкил-5-оксо-1,3-оксазолидины, 5-алкил-4-оксо-1,3-диоксоланы, триэтилстаннил, три-*p*-бутилстаннил; амиды или гидразиды *N,N*-диметиламино, пирролидинила, пиперидинила, *o*-нитрофенила, 7-нитроиндолила, 8-нитротетрагидрохинолила, *p*-бензолсульфонамида, гидразиды, *N*-фенилгидразид, *N,N'*-дизопропильтетрагидразид. Предпочтительными являются бензилгидрил, *t*-бутил, *p*-нитробензил, *p*-метоксибензил и аллил.

Под легкогидролизующимися сложными эфирами соединений формулы 1 следует понимать соединения формулы 1, 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 алканоил-оксиалкильные эфиры (например, ацетоксисиметиловый, пивалоилоксисиметиловый, 1-ацетоксисиметиловый и 1-пивалоилоксисиметиловый эфиры), сложные низший алкокси-карбонилоксиалкильные эфиры (например, метоксикарбонилоксисиметиловый, 1-этокси-карбонилоксисиметиловый и 1-изопропоксикарбонилоксисиметиловый эфиры), сложные лактониловые эфиры (например, фталидиловый и тиофталидиловый эфиры), низший алкоксисиметиловые эфиры (например, метоксисиметиловый эфир) и низший алканоиламино-метиловые 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-оксопронокси)-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; [[(циклогексилокси)-карбонил]-окси]-этиловый эфир и 3,3-диметил-2-оксобутиловый эфир. Специалистам в данной области следует иметь в виду, что легко гидролизуемые сложные эфиры соединений согласно настоящему изобретению могут быть образованы при свободной карбоксигруппе соединения, например, при карбоксигруппе в 1 положении и при карбоксигруппе $-COOR^9$.

Примеры солей соединений формулы 1 определены при рассмотрении термина "фармацевтически приемлемые соли" выше.

Соединения формулы 1, а также их соли, и легко гидролизуемые 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 полезны в качестве антибиотиков, обладающих сильнодействующей и широкой иротивомикробной активностью. Они имеют также хорошие абсорбционные свойства при нсроральном введении.

Продукты согласно изобретению могут быть использованы в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических препаратов для энтерального (иерорального) применения. Продукты, 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 ректалью, например, в форме суппозиториев.

Фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, могут быть получены с использованием традиционной геиологии, известной специалистам в данной области, например, смешением ингредиентов в дозированную форму вместе с подходящим нетоксичным, инертным, терапевтически совместимым жидким или твердым носителем и, если нужно, с обычными фармацевтическими добавками.

Предполагается, что соединения, в конечном счете, инкорпорированы в композиции дозированных форм, природных для перорального или парентерального применения. Композиции согласно изобретению могут содержать в качестве необязательных ингредиентов любую из различных вспомогательных добавок, обычно используемых при получении лекарственных препаратов. Так, например, при составлении настоящих композиций в желаемые пероральные дозированные формы 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. Здесь следует понимать, 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 ею 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 суппозиториев, например, являются натуральные или отверженные масла, воски, жиры и полужидкие или жидкие полиолы.

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

Соединения формулы 1 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 будет 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 мг, 100 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг и 2000 мг.

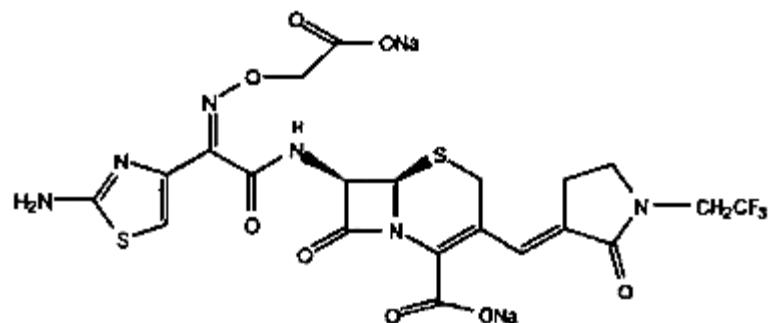
Были испытаны некоторые соединения согласно изобретению.

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

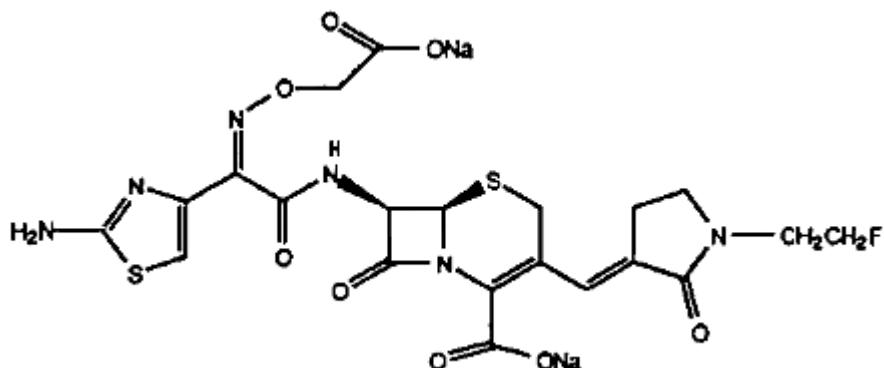
Испытаниям были подвергнуты следующие соединения:

А: двунатриевая соль [6R-[3(E), 6a, 7β(Z)]]-7-[[[2-амино-4-тиазолил][(карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-[[1-(2,2,2-трифторметил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]-

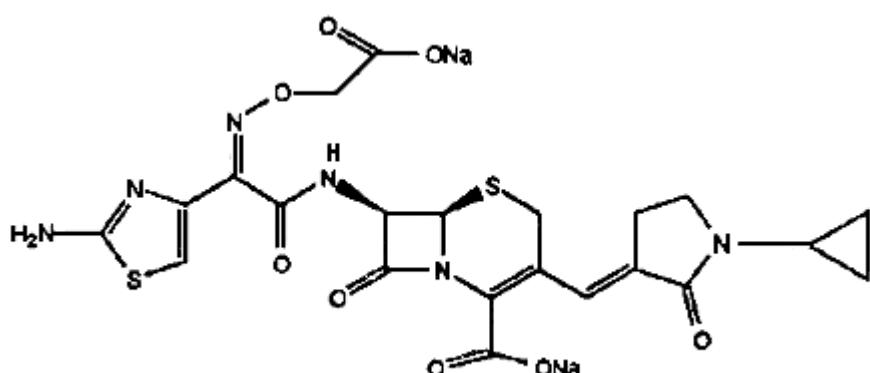
метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты формулы:



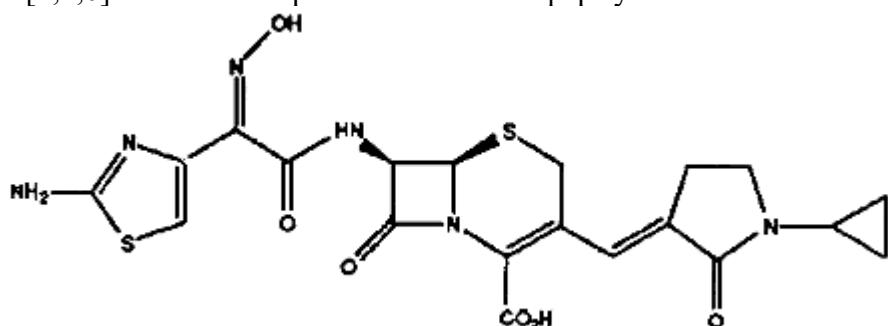
В: двунатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил)[(карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты формулы:



С: двунатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил)[(карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-[[1-циклогексил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты формулы:

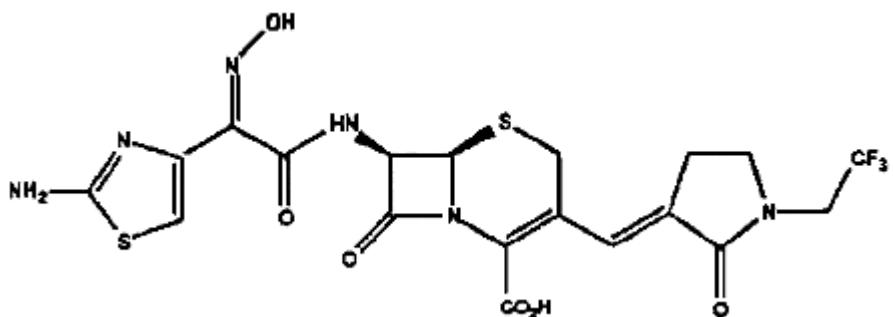


Д: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил)-(оксиимино)-ацетил]-амино]-3-[[1-циклогексил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:

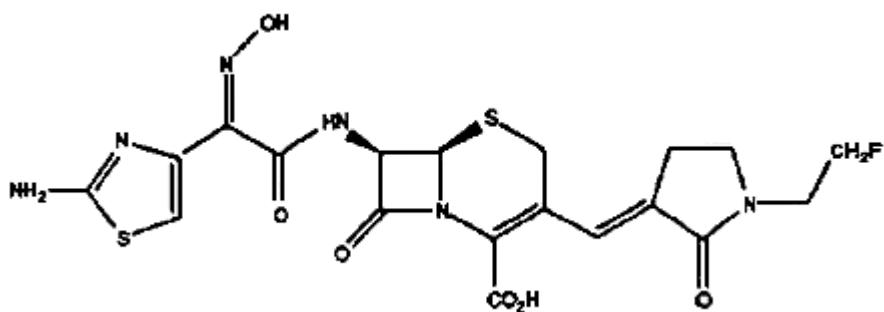


Е: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-

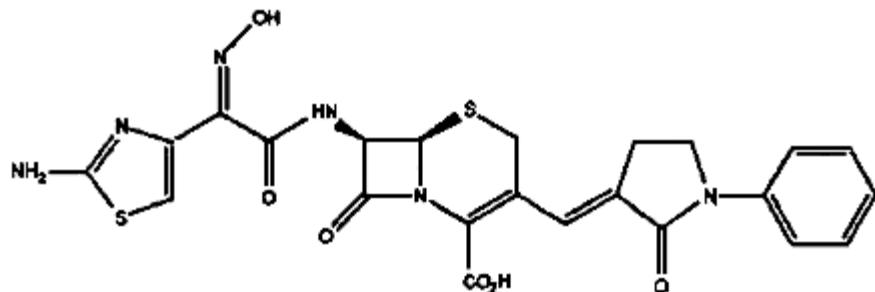
(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



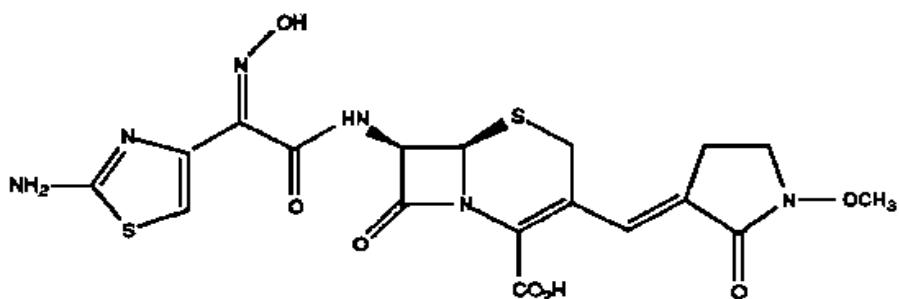
F: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



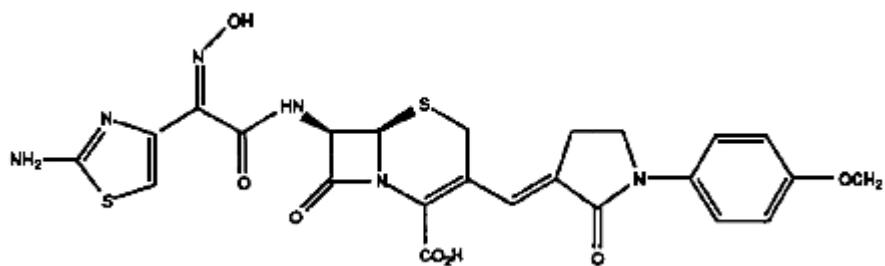
G: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-мутокси-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



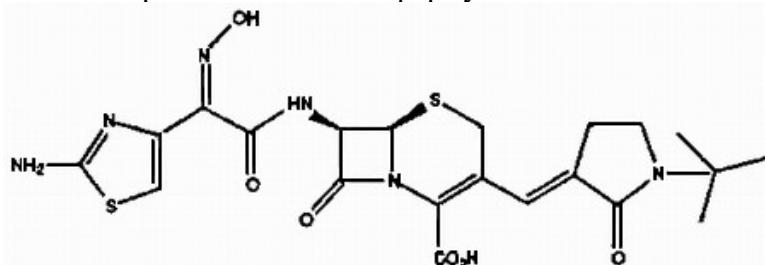
H: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-фенил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



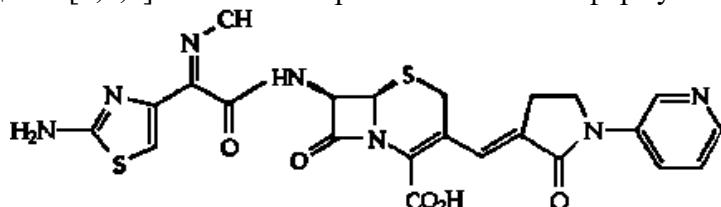
I: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



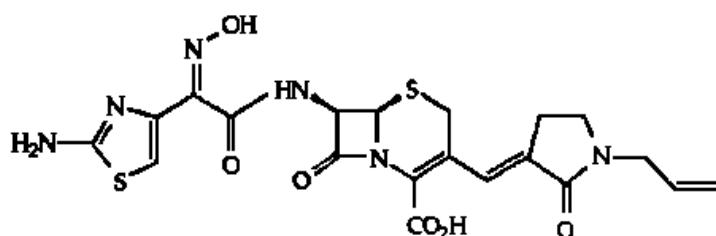
J: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-(1,1-диметилэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



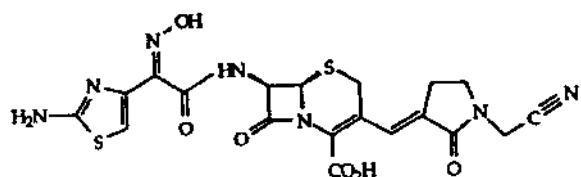
K: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)-ацетил]амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-(3-пиридинил)-3-пирролидинилиден]-метил]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



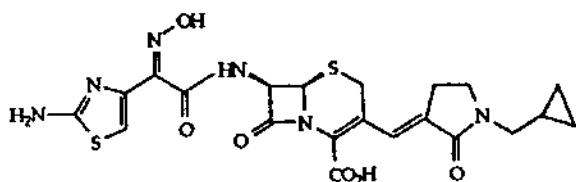
L: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-3-[[1-аллил-2-оксо-3-пирролидинилиден]-метил]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)-ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



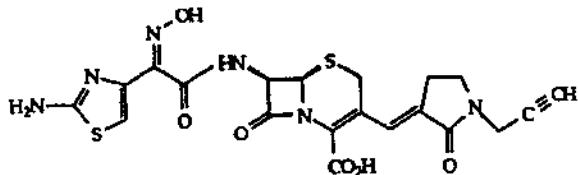
M: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)-ацетил]амино]-3-[[1-цианометил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



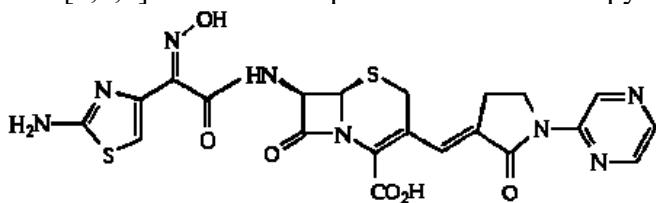
N: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)-ацетил]-амино]-3-[[1-циклогексилметил-2-оксо-3-пирролидинилиден]-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота формулы:



О: [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-карбоновая кислота формулы:



Р: [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-карбоновая кислота структурной формулы:



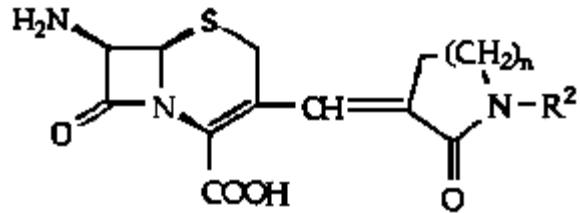
Активность *in vivo*.

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, 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 обработанное (получавшие лекарство) животные для каждой дозы составили группы по пять мышей в каждой. 50 % эффективную дозу (ЭД_{50} , 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.

Соединения формулы 1 согласно изобретению, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или легкогидролизуемые сложные эфиры могут, быть получены в соответствии с изобретением следующим образом:

а) обработка соединения, имеющего формулу:

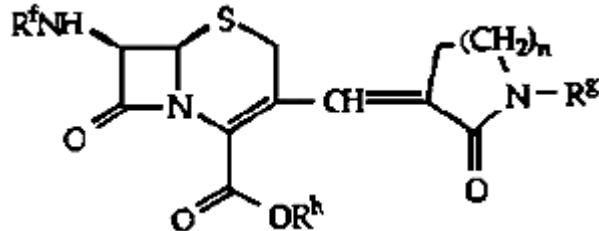


(2d)

в которой R² и n имеют определенные ранее значения, или его сложного эфира или соли адилирующими агентами, или

б) для получения соединения формулы 1, в котором R¹ и/или R² могут содержать свободные амино, окси или карбоксильную(ые) группу(ы) - отщепление амино-, окси-

и/или карбоксизащитной(ых) группы (групп) или восстановление нитрогруппы до амино в соединении, имеющем формулу:



(2e)

в которой R является водородом или карбоксизащитной группой, R^f является R¹ и R^g является R² 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 R¹, имеющим нитро, защищенную амино, защищенную окси и/или защищенную карбоксильную группу (ы),
- (III) R^g является остатком, определенным для R², имеющим нитро, защищенную амино, 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 1 соответствующей этерификации, или
- (d) для получения солей или гидратов соединения формулы 1 или гидратов упомянутых солей – преобразование соединения формулы 1 в соль или гидрат упомянутой соли.

Реакция соединений формулы 2d с ацилирующими агентами согласно осуществлению по пункту а) может быть проведена известным образом. Карбоксигруппа в соединениях 2d может быть защищена, например, этерификацией для получения легкорасщепляемого сложного эфира, такого, как сложный силиловый эфир (например, trimetilsiliловый эфир) или сложныйベンзгидриловый 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, третбутилсикарбонильные или трифенилметильные группы), или основным гидролизом (например, трифторацетильная группа). Предпочтительными защитными группами являются хлорацетильная, бромацетильная и йодацетильная группы, в особенности хлорацетильная группа. Эти последние упомянутые защитные группы могут быть отщеплены обработкой тиомочевиной. Аминогруппа в 7 положении в соединениях 2d может быть защищена, например, сильной защитной группой, такой, как trimetilsilyльная 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 2d с карбоновой кислотой или ее реакционноспособным функциональным производным, например, свободная карбоновая кислота может реагировать с упомянутым сложным эфиром соединения формулы 2d в присутствии карбодииимида, такого, как дициклогексилкарбодииимид 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 карбодииимидов.

Согласно другому осуществлению соль кислоты формулы 2d (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 2d. 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 низший 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 аprotонном органическом растворителе, как диметилформамид, диметилацетамид, диметилсульфоксид или триамид гексаметилфосфорной кислоты. Если используют силилирование соединение формулы 2d, то реакцию проводят в безводной среде.

Альтернативой ацилированию, когда аминогруппа, присутствующая в ацилирующем реагенте не нуждается в защите, является использование сложного 2-бензотиазолилтиоэфира или сложного 1-оксибензотиазолового эфира карбоновой кислоты. Например, 2-бензотиазолилтиоэфир может взаимодействовать с соединением формулы 2d, в инертном органическом растворителе, как хлорированный углеводород, например, хлористый метилен, в ацетоне, этилацетате или в смеси таких растворителей с водой. Сложный 1-оксибензотиазоловый эфир может быть использован при взаимодействии карбоновой кислоты с 1-оксибензотиазолом и карбодиимидом, особенно N,N'-дициклогексилкарбодиимидом или N,N'-дизопропилкарбодиимидом в инертном органическом растворителе, предпочтительно в хлористом метилене, диметилформамиде, тетрагидрофуране, ацетонитриле или этилацетате.

Реакция 7-аминосоединения формулы 2d с карбоновой кислотой может быть проведена в интервале температур от -40°C, 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 2e, и может быть, проведено следующим образом.

Удаление аминозащитных групп. Возможными аминозащитными группами являются группы, применяемые в химии пептидов, как алcoxикарбонильная группа, например, t-бутоксикарбонил и так далее, замещенная алcoxикарбонильная группа, например, трихлорэтоксикарбонил и так далее, необязательно замещенная аралкилоксикарбонильная группа, например, p-нитробензилоксикарбонил или бензилоксикарбонил, и аралкильная группа, как трифенилметил или бензидрил, или галоидоалканоильная группа, как хлорацетил, бромацетил, йодацетил или трифторацетил.

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

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

Аминозащитные группы, которые отщепляются кислотным гидролизом, предпочтительно удаляют с помощью алканкарбоновой кислоты, которая может быть галогенизована. В частности, используют муравьиную кислоту или трифтормускусную кислоту. Реакцию проводят в кислоте или в присутствии сорасторовителя, такого, как галогенизованный низший алкан, например, хлористый метилен. Кислотный гидролиз обычно проводят при комнатной температуре, хотя она может быть несколько выше или несколько ниже комнатной температуры (например, в интервале от -30°C до +40°C). Защитные группы, отщепляемые в основных условиях, обычно гидролизуют разбавленной

водной каутической содой в интервале температур от 0°C до 30°C. Хлороацетильную, бромоацетильную и йодоацетильную защитные группы можно отщепить с использованием тиомочевины в кислой, нейтральной или щелочной среде при температуре 0°C - 30°C.

Удаление оксизащитных групп.

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

- для защиты оксиминогрупп (R^3) является водородом в соединении формулы 3) обычно применяют трифенилметильные, низшие алканорильные, предпочтительно ацетильные, тетрагидронирильные защитные группы;
- для защиты оксигруппы R^2 обычно применяют бензильную или p -нитробензильную защитные группы.

Эти защитные группы удаляют, например, следующим образом:

- тритил удаляют в кислом растворителе, подобному 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°C до 25°C;

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

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

- бензил, p -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, диметилформамида и так далее, или в смеси этих растворителей при температуре от 0 до 50°C.

Удаление защитных групп при карбокси-функции.

В качестве защищенных 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, *t*-бутилом, p -нитрофенилом, p -метоксибензилом, бензгидрилом, аллилом и так далее.

Эти защитные группы могут быть удалены следующим образом:

- бензгидрил удаляют трифторуксусной кислотой с анизолом, фенолом, крезолом или триэтилсиланом при температуре от -40°C до комнатной; водородом с палладием на угле в спирте, таком, как этанол, или в тетрагидрофуране; эфиратом трифторида бора в уксусной кислоте при температуре от 0 до 50°C;

- *t*-бутил удаляют муравьиной кислотой или трифторуксусной кислотой с анизолом, фенолом, крезолом или триэтилсиланом или без них и в растворителе, таком, как дихлорметан, в интервале температур от -10°C до комнатной;

- p -нитробензил удаляют сульфидом натрия в смеси ацетон/вода при температуре от 0 до комнатной; или водородом с палладием на угле в спирте, как этанол, или тетрагидрофуране;

- p -метоксибензил удаляют муравьиной кислотой в интервале температур от 0 до 50°C; или трифторуксусной кислотой и анизолом, фенолом или триэтилсиланом 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 согласно настоящему изобретению 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 на-

трия 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, или либо в гексане 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 1 в соответствии с пунктом с) способа согласно настоящему изобретению, карбоновую кислоту формулы 1 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 диметил-ацетамид, триамидгексаметилфосфорной кислоты, димутилсульфоксид или, в особенностях, диметилформамид. Реакцию предпочтительно проводят в интервале температур от 0 до 40°C.

Получение солей и гидратов соединений формулы 1 или гидратов упомянутых солей в соответствии с пунктом d) осуществления способа согласно изобретению может быть проведено известным способом, например, при взаимодействии карбоновой кислоты формулы 1 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°C до 50°C.

Получение гидратов обычно происходит автоматически при проведении процесса или как результат гигроскопических свойств первоначально безводного продукта. Для контролируемого получения гидрата частично или полностью безводную карбоновую кислоту формулы 1 или ее соль можно подвергнуть воздействию атмосферной влаги (например, от +10°C до +40°C).

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

Схема 1. 1 или 2 + 3 → 4

Реакция известного 2-цефемальдегида (1) или 3-цефемальдегида (2), где R¹ является карбоксизащитной группой, как определено ранее для R^h, 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 - сам эпоксид (например, 1,2-бутиленоксид). Температура реакции находится в пределах от -20°C до 80°C. Предпочтительные условия приводятся в примерах.

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

тивов 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. $5 \rightarrow 6$

Раскисление сульфоксида 5 проводят в присутствии трехбромистого фосфора в диметилформамиде или в смешанном растворителе диметилформамида/*N*-метилацетамида. Температура реакции находится в интервале от -40°C до 0°C . $6 \rightarrow 7$

Защитные группы R^r и R^{10} удаляют и используют условия реакции в зависимости от природы защитных групп. В случае, если R^{10} является *t*-бутоксиарбонилом и R^r является бензгидрилом, то применяют трифторуксусную кислоту при температуре от -20°C до комнатной температуры (около 22°C). $7 \rightarrow 8$

Ацилирование соединения 7 может быть проведено органической кислотой, которая активирована известными реактивами, предпочтительно хлористым тионилом, хлористым оксалилом, дициклогексилкарбодиимидом, бис[бензтиазолил-(2)]дисульфидом, *N*-оксибензотриазолом или солью 2-гало-*N*-метилпиридиния. 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 группой R^3 может быть далее снята защита в условиях реакций, подходящих для удаления защитной группы. $8 \rightarrow 9$

Карбоксильная функция во 2 положении соединения 8 обращается в пролекарственный сложный эфир, который легко гидролизуется *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 R^3 может быть далее снята защита в условиях реакции, пригодных для удаления защитной группы.

Схема 2.

$10 + 11 \rightarrow 4$

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

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.

Вообще 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, если желают, может сохраняться до продукта (8) и затем может быть отщеплена. Восстановление сульфоксида (операция 5 \rightarrow 6) может быть отложена до 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 $6 \rightarrow 7 \rightarrow 8$ и затем подвергают реакции Виттига аналогично схемам 1 и 2. В таких реакциях карбоксизащитная группа R^r должна присутствовать и только после реакции Виттига должна быть отщеплена.

Гетероциклические реагенты (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, где $n=1$ или 2;

R^2 - имеет значения, определенные ранее; Ph - фенил.

Процессы по схеме 3 выполняли следующим образом: 1→2

Известные хлорангидриды дигромокислоты (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 триэтиламины, дизопропилэтиламин 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°C до 100°C . 2→3

Циклизацию N-замещенных дигромамидов (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, дизопропиламид лития, t-бутилат калия, могут быть использованы в растворителях, как тетрагидрофуран, дихлорметан, диметоксистан или диэтиловый эфир, при температуре реакции от -78°C до $+80^{\circ}\text{C}$.

1→3

Прямая конверсия хлорангидридов кислоты в бромолактамы возможна, если первую операцию (1→2) проводят в двухфазной смеси растворителей, как вода/дихлорметан или вода/хлороформ и так далее, вместе с гидроокисью натрия или калия в качестве основания. Катализатор, как Dowex 2x10, соли тетраалкил аммония, соли тетраалкилариламмония, простые краун-эфиры добавляют, когда по результатам анализа тонкослойной хроматографии или жидкостной хроматографии высокого давления 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, этиленацетат, дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ и так далее, при температурах от 0 до 150°C , где $n=1$ или 2;

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

Q представляет собой $-\text{CO}-$ или $-\text{SO}_2-$; $m=0$ или 1;

TBDMS обозначает t-бутилдиметилсилил;

M_s - метилсульфонил.

Процессы согласно схеме 4 проводили следующим образом.

1→2

Известный 3-третбутилдиметил-силилоксипирролидин-2-он [J.Org. Chem. 55, 3684 (1990)] (1) ацилируют, сульфонизируют или алкилируют соответствующими галоидангидридами, сульфонилгалогенидами или алкилгалогенидами при использовании неорганических оснований, таких, как гидроокись щерия или калия, карбонат натрия или калия и так далее, или оснований, как гидрид натрия или калия, литийорганических соединений, как бутиллитий, дизопропиламид лития, или третичных аминов, таких, как триэтиламин, дизопропилэтиламин. 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 раствор-

рители, как хлористый метилен, хлороформ, бензол, тетрагидрофуран и так далее. Температуры реакции - в интервале от -78°C до 150°C.

2→3

Защитную группу в соединении (2) можно удалить стандартными методами, описанными в литературе, такими, как обработка эфиратом трехфтористого бора в галогенированном 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 обращена 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°C до 150°C.

4→5

Метилсульфонат (4) может быть обращен 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°C до 150°C.

3→5

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

5→6

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

R^2 - 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 бромсоединения (1) [J.Org. Chem., 20, 780 (1955)].

2→3

Метиленацетидиноны (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°C 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. Реакцию проводят в интервале температур от -78°C до 0°C.

Альтернативно соединение (4) может быть получено с использованием окислильных реагентов, как надиодистая кислота, (мета)-периодат калия или натрия, перманганат натрия или калия и так далее с тетраоксидом осмия или тетраоксидом руте-

ния в растворителях, таких, как тетрагидрофуран, диоксан, спирты, ацетон с добавлением воды. Температура реакции находится в интервале от 15°C до 50°C.

Подготовка исходных и предваряющих 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, следующих ниже, применяются две различных номенклатуры для названия конечных продуктов, и обе являются официальными, а именно:

- Chemical Abstracts Servise, P. O. Box 3012, Columbus, Ohio 43210;
- Beilstein-Institut für Literatur der organischen Chemie Varrentrappstrasse 40 - 42, Car1-Bosch-Haus, D-6000 Frankfurt (Main) 90

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

Chemical Abstracts: [6R-[3(E), 6a, 7β(Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-циклогексил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота "Beilstein": (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(амино-тиазол-4-ил)-2-оксиимино-ацетиламино]-3-[(E)-1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

Примеры получения исходных материалов (названы "Получение...").

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) гидрокси натрия в 165 мл воды со скоростью, приводящей к поддержанию температуры между 7 и 10°C, и перемешивание продолжали 4 часа при этой температуре. В заключение 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 %).

ИК - спектр (KBr): 1670, 1556 cm^{-1}

Масс - спектр (EI): 328 (M^+)

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

N-аллил-2,4-дибром-бутирамид ИК - спектр (пленка): 1660 cm^{-1} Масс - спектр: 204 ($M\text{-Br}$)

(R,S)-2,4-дибром-N-проп-2-инил-бутирамид

Спектр ЯМР (DMSO-d₆): 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.т.).

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

ИК - спектр (KBr): 2245, 1665, 1537 cm^{-1} Масс - спектр (EI): 285($M + H$)⁺

(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^+)

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

ИК - спектр (KBr): 1652 cm^{-1}

Масс - спектр: 218 ($M\text{-Br}$)⁺

(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-циклогексилметилбутирамид

ИК - спектр (KBr): 1651 cm^{-1}

Масс - спектр: 298 (M+H)⁺

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

ИК - спектр (KBr): 2240, 1661, 1546 cm^{-1} Масс - спектр: 299 (M+H)⁺

Получение 2.

а) рац-3-бром-1 -(2,2,2- трифторметил)-2-пирролидон.

268 г (0.82 моля) рац-2,4-дибромо-N-(2,2,2-трифторметил)-бутирамида 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 %) ИК - спектр (пленка): 1717, 1267 cm^{-1}

Масс - спектр (EI): 245 (M⁺).

По способу, описанному выше, получали следующие дополнительные соединения:

рац-3-бром-1-циклогексил-2-пирролидон

Элементный анализ:

Вычислено C 41.20 H 4.94 N 9.86 Br 39.16

Найдено C 40.85 H 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-d₆) 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-тетрапедротиофен-3-ил]-пи-рролидин-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-метоксицирдин-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-трифторметил)-пиперидин-2-он

ИК - спектр (пленка): 1760 cm^{-1} Масс - спектр (EI): 259 (M⁺)

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

ИК - спектр (пленка): 1658 cm^{-1}

Масс - спектр (EI): 217 (M⁺)

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

ИК - спектр (KBr): 1707 cm^{-1} Масс - спектр (EI): 241 (M)

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

ИК - спектр (пленка): 1700 cm^{-1} Масс - спектр (EI): 189 (M-C₂H₄).

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

(R,S)-2,4-дигидро-N-цианометилбутирамид (11.26 г, 39.7 ммоля) добавляли малыми порциями к суспензии гидрида натрия (1.14 г, 47.5 ммоля) 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/p-гексан в отношении 2:1.

Выход: 6.52 г (81 %)

ИК - спектр (KBr): 2245, 1709 cm^{-1} Масс - спектр (EI): 202 (M⁺)

Способом, описанным выше, получали следующие дополнительные 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-трифторметил)-пирролидин-3-ил]-трифенилфосфонийбромид.

189 г (0.77 моля) рац-3-бром-1-(2,2,2-трифторметил)-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 2 раза перемешивали в 1 л тетрагидрофурана, фильтровали и сушили в вакууме при 50°C. Выход: 308 г (79 %) бесцветных кристаллов.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃): 6 [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 C₂₄H₂₂BrF₃NOP:

Вычислено: C 56.71 H 4.36 N 2.76

Найдено: C 56.64 H 4.37 N 2.60.

Способами, описанными выше, получали следующие дополнительные соединения:

(R,S)-[1-циклогексил-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]-трифенилфосфонийбромид

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

Mass - спектр (ISP) :423.4 (M⁺)

ИК - спектр (KBr): 1697, 1587, 1469, 1436, 1394, 1305 см⁻¹

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

Mass - спектр (ISP): 423.4 (M⁺) ИК - спектр (KBr): 1693, 1486, 1437, 1391, 1307, 1109 см⁻¹

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

Mass - спектр (ISP): 431.4 (M-Br)

ИК - спектр (KBr): 1774, 1711, 1439, 1111 см⁻¹

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

Mass - спектр (ISP): 498.4 (M-Br)

ИК - спектр (KBr): 3435, 1707, 1473, 1438, 1332 см⁻¹

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

Mass - спектр (ISP): 429.5 (M-Br)

ИК - спектр (KBr): 2781, 1694, 1504, 1460, 1437, 1324 см⁻¹

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

Mass - спектр (ISP): 466.3 (M+H)⁺

ИК - спектр (KBr): 1685 см⁻¹

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

Mass - спектр (ISP): 384.3 (M⁺)

ИК - спектр (KBr): 1690 см⁻¹

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

Mass - спектр (ISP): 385.4 (M⁺)

ИК - спектр (KBr): 2240, 1695 см⁻¹

Смесь [(R,S)- и [(S,R)-1-[(R,S)-1,1-диоксотетрагидротиофен-3-ил]-2-оксопирролидин-3-ил]-трифенилфосфонийбромида

Mass - спектр (ISP): 464.4 (M-Br)

ИК - спектр (KBr): 3431, 1684, 1437, 1300, 1114 см⁻¹

(R,S)-[1 -(6-метоксиридин-3-ил)-2-оксопирролидин-3-ил]-трифенилфосфонийбромид

Mass - спектр (ISP): 453.4 (M-Br)

ИК - спектр (KBr): 1688, 1602, 1493, 1437 см⁻¹

(R,S)-(2-оксо-1-пиридин-4-ил-пирролидин-3-ил)-трифенилфосфонийбромид

(R,S)-[2-оксо-1-(2,2,2-трифторметил)-пиперидин-3-ил]-трифенилфосфонийбромид

Mass - спектр (ISP): 442.4 (M⁺)

ИК - спектр (KBr): 1747 см⁻¹

(R,S)-(1-циклогексил-2-оксопиперидин-3-ил)-трифенилфосфонийбромид

Mass - спектр (EI): 400.2 (M⁺)

ИК - спектр (KBr): 1638 см⁻¹

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

Mass - спектр (ISP): 424.5

ИК - спектр (KBr): 1697 см⁻¹

Смесь (R)- и (S)-(1-циклогексилметил-2-оксопирролидин-3-ил)-трифенилфосфонийбромида

Mass - спектр (ISP): 400.4 (M⁺)

ИК - спектр (KBr): 1679 см⁻¹

(R,S)-[1-(2-цианоэтил)-2-оксопирролидин-3-ил]-трифенилфосфонийбромид

Mass - спектр (ISP): 399.4 (M⁺)

ИК - спектр (KBr): 2244, 1688, 1639 cm^{-1}

(R,S)-(2-оксо-1-фенилпиперидин-3-ил)-трифенилfosфонийбромид

Масс - спектр (ISP): 436.4 (M^+)

ИК - спектр (KBr): 1645, 1437 cm^{-1}

Получение 4.

(R,S)-3-(третбутил-диметилсиланилокси)-1-(4-метилфенилсульфонил)-пирролидин-2-он.

16 г (0.070 моля) (R,S)-3-(третбутилдиметилсиланилокси) - 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 этилацетате и 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 n-гексана и 40 мл диэтилового эфира, охлаждали до 0°C, твердое вещество собирали фильтрацией и сушили. Выход: 17.6 г (68 %) бесцветных кристаллов.

Масс - спектр (ISP): 354 ($\text{M}-\text{CH}_3$)

ИК - спектр (KBr): 1742 cm^{-1}

По описанной выше методике получали следующие дополнительные соединения:

Третбутиловый эфир (R,S)-[(3-третбутилдиметилсиланилокси)-2-оксопирролидин-1-ил]-уксусной кислоты

Спектр ЯМР ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 0-0 (6H, s), 0.78 (9H, s), 1.32 (9H, s), 1.67 (1H, m), 2.25 (1H, 1H), 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-она 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 насыщенным раствором 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 собирали фильтрацией.

Выход: 7.27 г (66.4 %)

ИК - спектр (KBr): 1731 cm^{-1}

Масс - спектр (EI): 256 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Согласно описанному выше процессу получали следующие дополнительные соединения:

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

ИК - спектр (KBr): 1740, 1688 cm^{-1}

Масс - спектр (EI): 142 ($\text{M}-\text{OC}_4\text{H}_9$), 159 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8$)

Получение 6.

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

7.2 г (28.2 ммоля)(R,S)-3-окси-1-(4-метилфенилсульфонил)-пирролидин-2-она и 4.7 мл (33.8 ммоля) триэтиламина растворяли в 100 мл дихлорметана и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли 2.6 мл (33.8 ммоля) метансульфохлорида и смесь перемешивали 30 мин при 0°C - 5°C и 1 час при комнатной температуре. Затем смесь промывали по одному разу 100 мл воды, разбавленной хлористоводородной кислотой, 5 %-ным раствором бикарбоната натрия и водой. Органическую фазу сушили над сульфатом магния и концен-

тировали. Остаток перемешивали в диэтиловом эфире, твердое вещество собирали фильтрацией и сушили.

Выход: 8.14 г (87 %)

ИК - спектр (KBr): 1751 cm^{-1}

Масс - спектр (EI): 269 (M-SO₂)

По описанной выше процедуре получали следующие дополнительные соединения:

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

ИК - спектр (KBr): 1739, 1702 cm^{-1}

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

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

Выход: 5.57 г (72 %)

ИК - спектр (KBr): 1738 cm^{-1}

Масс - спектр (RI): 253 (M-SO₂)

Согласно описанному выше процессу получали следующие дополнительные соединения:

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

Спектр ЯМР (DMSO-d₆): 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-d₆): 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]-трифенилфосфонийбромид.

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

Выход: 6.4 г (64 %)

ИК - спектр (KBr): 1724 cm^{-1}

Масс - спектр (ISN): 500.3 (M+H)⁺

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

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

ИК - спектр (KBr): 1725, 1684 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 480 (M⁺)

(R,S)-(1-третбутокси карбонил метил-2 -оксо-пирролидин-3-ил)- трифенилфофо-нийбромид

Спектр ЯМР (DMSO-d₆): 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).

Получение 9.

3-бром-2-бромметил-N-фенилпропионамид.

2.45 г (10 ммолей) 3-бром-2-бромметилпропионовой кислоты [J Org. Chem. 20, 780 (1955)] нагревали с обратным холодильником в 2 мл тионилхлорида в течение 3.5 ч. Избыток тионилхлорида удаляли затем в вакууме и остаток 2 раза выпаривали с 3 мл толуола. Остаток растворяли в 5 мл бензола и по каплям добавляли к раствору 2 мл (22 ммоля) анилина в 25 мл бензола при 10 -20°C. Через 4 часа к суспензии добавляли 50 мл этилацетата и смесь экстрагировали 0.2 Н 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 %)

Температура плавления: 143 - 144°C

Элементный анализ для C₁₀H₁₁Br₂NO:

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 см⁻¹

Масс - спектр (EI): 325 (M)

Получение 10.

Метилен- 1-фенилазетидин-2-он.

16.05 г (50 ммолей) 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 бензил-триэтиламмонийхлорида и смесь энергично перемешивали 7 часов. Затем суспензию выливали в 200 мл этилацетата, и органические фазы отделяли, 2 раза 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 %)

Температура плавления: 57 - 58°C

Элементный анализ для C₁₀H₉NO:

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-метилен-1-(2,2,2-трифторэтил)-азетидин-2-он

ИК - спектр (KBr): 1740 см⁻¹

Масс - спектр (EI): 165 (M)

Получение 11.

1-фенилазетидин-2,3-дион.

800 мг (5 ммолей) метилен-1-фенилазетидин-2-она растворяли в 50 мл этилацетата и охлаждали до -70°C. В течение 15 мин через раствор пропускали озон и затем в течение 1 ч - 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 мин органическую фазу отделяли и экстрагировали 5,0 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: 114мг (14.5 %)

Температура плавления: 115 - 117°C

ИК - спектр (KBr): 1822, 1757 см⁻¹

Согласно процессу, изложенному выше, получали следующее дополнительное соединение:

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

ИК - спектр (KBr): 1838, 1774 см⁻¹

Элементный анализ для C5H4F₃NO₂

Вычислено C 35.94 H 2.41 N 8.38

Найдено C 36.18 H 2.66 N 8.17

Получение 12.

Дифенил метиловый эфир [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)-трифонилфосфонийбромид (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 дихлормегана и промывали водой (2 раза по 10 мл). Дихлормегановый раствор сушили (сульфат нагрия) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь этилацетат/п-гексан в отношении 7 : 3) и получали 0.50 г (40 %) указанного в заголовке соединения.

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) 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 следующие дополнительные соединения:

Дифенилметиловый эфир 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, CDCl₃) 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).

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]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).

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]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).

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]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).

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-3-[[1-[4-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]фенил]-2-оксо-3-пирролидини-

лиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) 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).

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β][[-3-[[1-(2,4-дифторфенил)-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.

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E),6 α , 7 β]]-7-[[[1,1-диметилэтокси) карбонил] амино]-3-[[1-[(4-нитрофенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азаби-цикло[4.2.0]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) 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).

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[[1,1-диметилэтокси)карбонил]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.

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6a, 7β]]-7-[[1,1-диметилэтокси)карбонил]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, CDCl_3) 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).

Дифенилметиловый эфир [6R-[6a, 7β]]-7-[[[1,1-диметилэтокси)-карбонил]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, CDCl_3) 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).

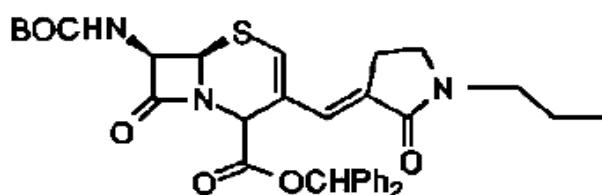
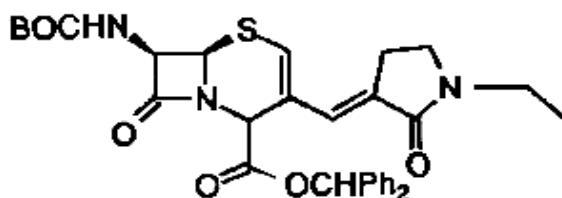
Дифенилметиловый эфир [6R- [3(E),6 α , 7 β]-7-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-3-[[1-[1-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-1-метилэтил]-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-2-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

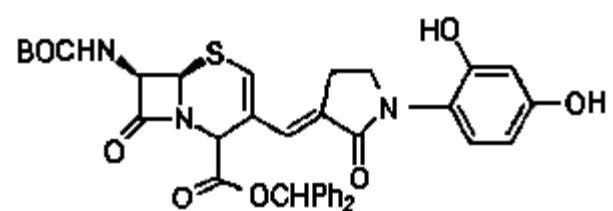
Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ 7.43 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.47 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 5.19 (d, 1H), 5.29 (d, 2H), 5.40 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.30 (m, 10H).

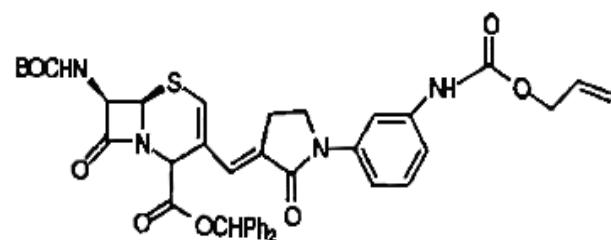
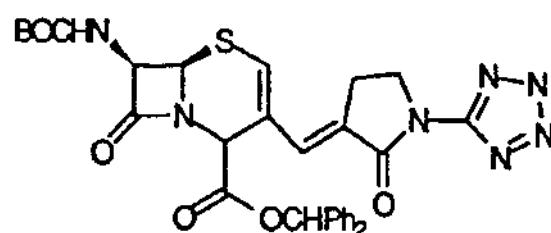
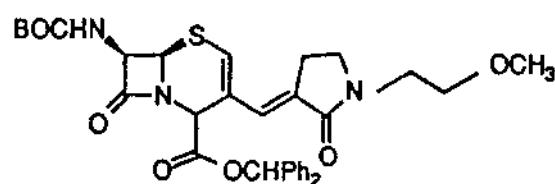
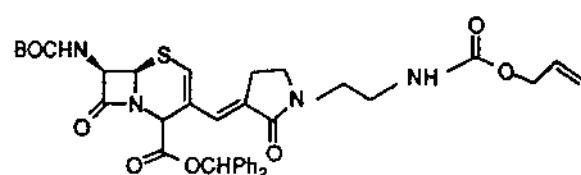
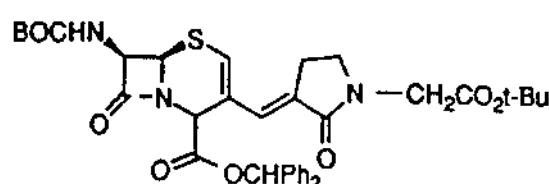
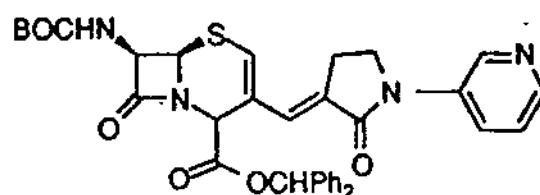
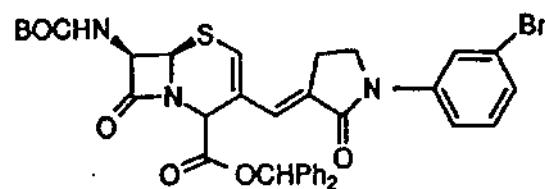
(E)-(6R7R)-2-бензилоксикарбонил-4-[3-(7-третбутоксикарбониламино-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-илметилен)-2-оксо-пирролидин-1-ил]-1-метилпиридиниййодид (из деметилированного производного с метилйодидом в диметилформамиде при комнатной температуре).

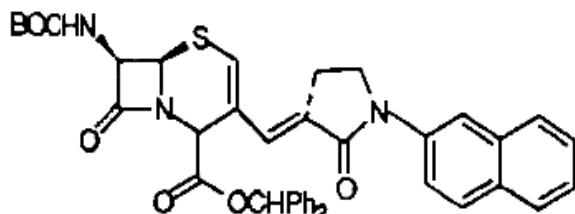
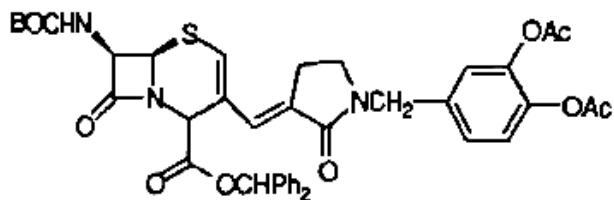
ИК - спектр (KBr): 1784, 1716, 1518 см⁻¹

Масс - спектр (ISP): 653.5 (M^+)









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

Получение 13.

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-3-[[1-(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-3-формил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты.

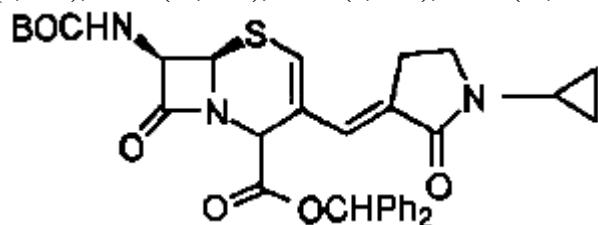
Рац-(1-[1,1-диметилэтил]-2-оксо-3-пирролидинил)-трифенилфосфонийбромид (1.73 г, 3.58 мМ) и безводный тетрагидрофуран (7 мл) смешивали и охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли 1.6М n-бутиллития в n-гексане (2.09 мл, 3.34 мМ) и перемешивали 1.5 часа при этой температуре. Добавление по каплям дифенилметил-[6R-(6 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 реагента и растворителя, очищали хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюирующего растворителя смесь n-гексана/этилацетата в отношении 2:1. Фракции продукта объединяли, растворитель удаляли, остаток растирали со смесью n-гексан/этилацетат в отношении 3:1 и получали 0.99 г (70.8 %) указанного в заголовке соединения.

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) 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 следующие дополнительные соединения:

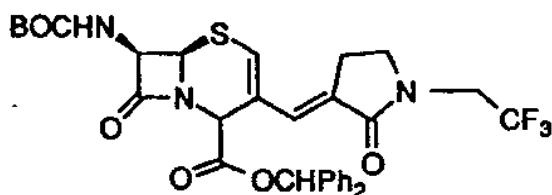
Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[[[(1-циклогексенил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-7-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) 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).



Дифенилметиловый 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

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).



Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-7-[(1,1-диметилэтокси)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).

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-7-[(1,1-диметилэтокси)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 1:1 бензгидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-3-[1-(4-метоксифенил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

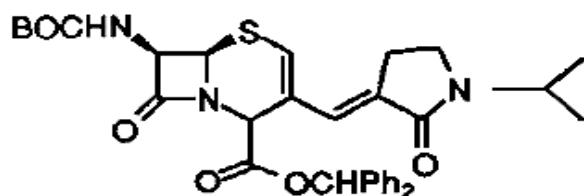
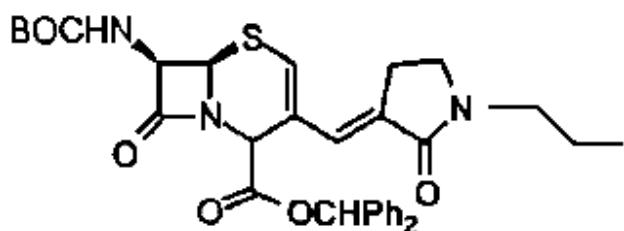
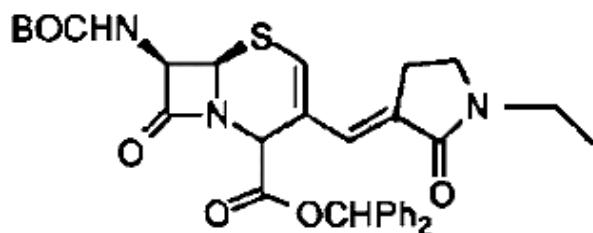
ИК - спектр (KBr): 1780, 1741, 1685, 1521 cm^{-1}

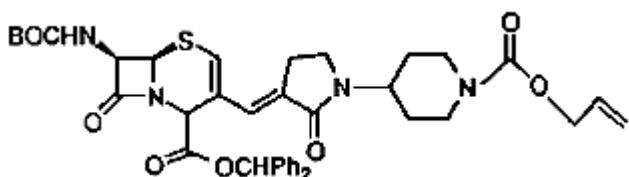
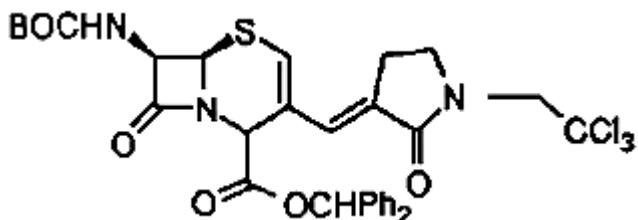
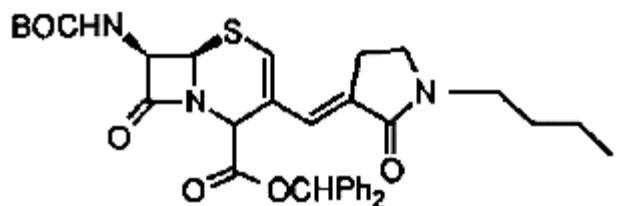
Масс - спектр (ISP): 668.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Бензгидриловый эфир (E)-(2R,6R,7R)-7-третбутокси-карбониламино-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺





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

Получение 14.

Дифенилметиловый 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 ммоля) 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 сус-пендировали вместе с 1.23 г (2.4 ммоля) рац-[2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пирролидинил]-трифенилfosфонийбромида в 8 мл 1,2-эпоксибутана(1,2-бутиленоксила) 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 n-гексан/этилацетат в отношениях 95:5, 9:1,2:1, 1:1).

Выход: 1.2 г желтоватой пены (93 %)

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

Спектр ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): δ [частей на миллион] 1.40 (s, 9H), 2.80 (шир.м, 2H), 3.40 (t, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.11 (d, 1H), 5.29 (dd, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.33 (m, 11H), 8.07 (d, 1H).

^{a)}условия ЖХВД:

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

Согласно процедуре, описанной выше, получали следующие дополнительные соединения:

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-3-[(1-циклогексил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-7-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азаби-

цикло [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 бензидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-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 бензидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-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

Бензидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R) - 7 -третбутоксикарбониламино-3-[1-(5-метилизоксазол-3-ил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс - спектр (EI): 486 (M-Boc-NH-NC=C=O)

ИК - спектр (KBr): 1784, 1,741, 1706, 1609, 1505, 1456 см⁻¹

Бензидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7- третбутоксикарбониламино -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-Boc-NH=C=C=O)

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

Бензидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-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-CH₂=C(CH₃)₂)

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

Бензидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-8-оксо-3-[(2-оксо-оксазолидин-3-ил)-пирролидин-3-илиденметил 1-5-тиа-1 -азабицикло[4,2,0]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс - спектр (EI): 490 (M-Boc-NH-NC=C=O)

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

Бензидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-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 (EI): 557 (M-Boc-NH-CH=C=O)

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

Бензидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-тиазол-2-ил)-пирролидин-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 бензидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-3-(1-аллил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил-7-третбутоксикарбониламино-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 бензидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-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 cm^{-1}

Бензидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксопиридин-4-ил)-пирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты.

Бензидриловый эфир (Z)-(2R, 6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-3-(1-циклогептопропил-2-оксопириролидин-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 cm^{-1}

Смесь 1:1 бензидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R) и -(2S, 6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-8-оксо-3-[2-оксо-1-(2,2,2-трифторметил)-пиперидин-3 – илиденметил] -5 -тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс - спектр (ISP): 658.4 ($M+H$)⁺

ИК - спектр (KBr): 1782, 1743, 1718, 1655 cm^{-1}

Смесь 1:1 гидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-8-оксо-3-(1-фенил-2-оксо-пиперидин-3-илиденметил) -5 -тиа-1 -азабицикло[4,2,0]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс - спектр (ISP): 652.2 ($M+H$)⁺

ИК - спектр (KBr): 1781, 1740, 1718, 1653 cm^{-1}

Смесь 1:1 бензидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-3-(1-циклогептопропил-2-оксопиперидин-3-илиденметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4,2,0]окт-3-ен-2-карбоновой кислоты

Масс - спектр (ISP): 615 (M^+)

ИК - спектр (KBr): 1787, 1721, 1656, 1611 cm^{-1}

Бензидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-пиразин-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 cm^{-1}

Смесь бензидрилового эфира смеси (E)-(2R, 6R, 7R)-H-(2S, 6R, 7R)-3-(1-аллил-2-оксопириролидин-3-илиденметил)-7-третбутоксикарбониламино-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 cm^{-1}

Бензидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-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 cm^{-1}

Бензидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-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 [$M-(BOC-NH-C=O)$]

ИК - спектр (KBr): 1789, 1733, 1700, 1471 cm^{-1}

Бензидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-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 cm^{-1}

Смесь бензидрилового эфира (E)-(2R, 6R, 7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-третбутокси-

карбониламино-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 ($M+NH_4$)⁺

ИК - спектр (KBr): 2116, 1780, 1744, 1716, 1685 cm^{-1}

Смесь бензидрилового эфира (E)-(2R,6R,7R)- и -(2S,6R,7R)-7-трет-бутокси-карбониламино-3-(1-циклогексилметил-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 cm^{-1}

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7- третбутокси-карбониламино -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 cm^{-1}

Смесь бензидрилового эфира (E)-(2R, 6R, .7R)- и -(2S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-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 cm^{-1}

Бензидриловый эфир (E)-(2R, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-3-[1-(4-метил-фенилсульфонил)-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 cm^{-1}

Получение 15.

Продукты реакции Виттига: бензидриловый эфир (Z)-(6R, 7R)-третбутокси-карбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты, бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты и бензидриловый эфир Δ^3 -изомера (Z)-(6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-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 ммоля)1-фенилазетидин-2,3-диона растворяли в 15 мл 1,2-эпоксибутана(1,2- бутиленоксид), добавляли 695 мг (0.80 ммоля) (6R, 7R)-[7-третбутокси-карбониламино-2-дифенилметокси-карбонил-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 па силикагеле (элюент - смесь n-гексана и этилацетата в отношениях 4:1, 3:1, 2:1).

Первый элюат давал 140 мг (32 %) желтых кристаллов бензидрилового эфира (Z)-(6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-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 cm^{-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 %) желтой пены бензидрилового эфира (E)-(6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-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 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 624.5 ($M+H$)⁺

28 мг (6 %) бесцветной иены (бензидриловый эфир Δ^3 -изомера (Z)-(6R, 7R)-7-третбutoксикарбониламино-8-оксо-3-(2оксо-1-фенилазетидии-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты), были элюированы в дальнейшем.

ИК - спектр (KBr): 1782, 1740 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 624.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Описанным выше способом были получены следующие дополнительные соединения:

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбutoксикарбониламино-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 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 630.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Бензидриловый эфир (Z)-(6R, 7R)-7-[третбutoксикарбониламино-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 cm^{-1}

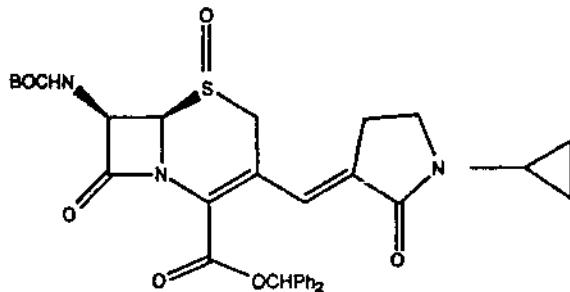
Масс - спектр (ISP): 630.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Получение 16.

5-оксид дифенил метилового эфира [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-3-[(1-циклогептил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-7-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]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), 6 α , 7 β]]-3-[(1-циклогептил-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 в дихлорметане (2.0 л) охлаждали в ледяной бане до 4°C. По каплям добавляли раствор 80 - 90 % *m*-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 % йодным бикарбонатом натрия и водой. После сушки над безводным сульфатом натрия осушающий реагент и растворитель удаляли, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь этилацетат/п-гексан в отношении 3:1) и полагали 8.16 г (89 %) указанного в заголовке соединения.

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ 0.75 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 2.30, 2.55, 2.80 (m, 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 следующие дополнительные соединения:

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]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), 6 α , 7 β]]-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]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-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азаби-

цикло [4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-3(E), 6 α , 7 β]-7-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]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), 6 α , 7 β]-7-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил] амино]-8-оксо-3-[[2-оксо-1-фенил-2-оксо-3-пирролидинилиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-3-[[[(1-(2,4-дифторфенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден) метил]-7-[[[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-7-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]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), 6 α , 7 β]-7-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]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

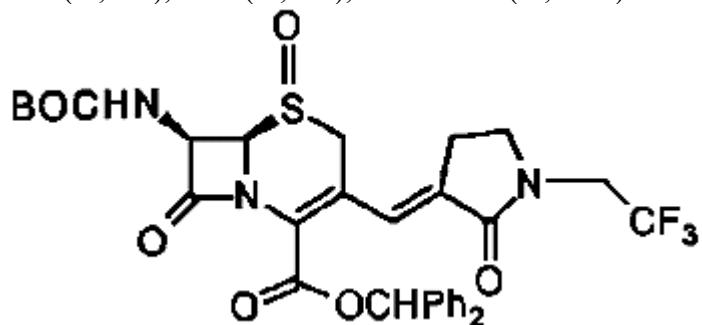
5-оксид дифенилметиловою эфира [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-7-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-3-[[1-[(4-нитрофенил)-метокси]-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-7-[[[(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-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), 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-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), 6 α , 7 β]-7-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]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), 6 α , 7 β]-7-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-3-[[1-[4-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]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), 6 α , 7 β]-7-[[[(1,1-диметилэтокси)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-2-ен-2-карбоновой кислоты

5-оксид дифенилметилового эфира [6R-[3(Z), 6 α , 7 β]-7-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-3-[[1-фенил-2-оксо-3-пирролидинилиден]-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азаби-

цикло [4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-5,8-диоксо-3-(2-оксо-1-пиразин-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 cm^{-1}

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино -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 1:1 бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-5,8-диоксо-3-(2-оксо-3-проп-2-инил-пирролидин-3-илиденметил) -5 -тиа-1 – азабицикло [4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК - спектр (KBr): 2118, 1796, 1721 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 616.5 ($M+H$)⁺

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-3-(1-циклогексилметил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил)-5,8-диоксо-5-тиа-1-амбицикло[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 бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-3-(1-цианометил-2-оксопиридин-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 ($M+NH_4$)⁺

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-3-[1-(2-цианоэтил)-2-оксопиридин-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 бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-3-[1-(4-метиленсульфонил)-2-оксопиридин-3-илиденметил]-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 [$(M-H)^- + NH_3$]

Смесь 1:1 бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-3-[1-(4-метоксифенил)-2-оксопиридин-3 илиденметил]-5,8-диоксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК - спектр (KBr): 1796, 1722, 1687, 1512 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 684.3 ($M + H$)⁺

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-3-(1 -третбутоксикарбонилметил-2-оксопиридин-3-илиденметил)-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 бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-3-[1-(5-метилизоксазол-3-ил)-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, 1718, 1609, 1506, 1456 cm^{-1}

Масс -спектр (ISP): 676.4 ($M+NH_4$)⁺: 659.4 ($M+H$)⁺

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-

карбониламино-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7- третбутокси-карбониламино -5,8-диоксо-3-[2-оксо-1-(2-оксо-оксазолин-3-ил)-пирролидин-3-илиден-метил] -5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7- третбутокси-карбониламино-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-3-(1-аллил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил)-7-третбутоксикарбониламино-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-3-[1 -(1,1-диоксотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-пирролидин-3-илиден-метил] -5,8-диоксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (конфигурация в тиофеновой части молекулы R:S = 1:1)

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

Масс - спектр (ISP): 696.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-3-[1-(6-метоксиридин-3-ил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-5,8-диоксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (смесь эримеров)

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

Масс - спектр (ISP): 685.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-5,8-диоксо-3-(2-оксопиридин-4-илпирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Смесь 1:1 бензидрилового эфира (Z)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-3-(1-циклогексил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил)-5,8-диоксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

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

Масс - спектр (ISP): 618.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-

карбониламино-5,8-диоксо-3-[2-оксо-1-(2,2,2-трифторметил)-пиперидин-3-илиденметил]-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Смесь бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7- третбутокси-карбониламино-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Смесь 1:1 бензидрилового эфира (E)-(5R, 6R, 7R)- и -(5S, 6R, 7R)-7-третбутокси-карбониламино-3-(1-циклогексил-2-оксопиперидин-3-илиденметил)-5,8-диоксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

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

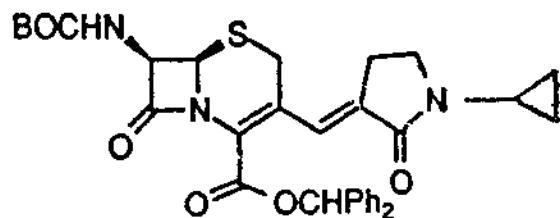
Масс - спектр (ISP): 649.5 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

Получение 17.

Дифенилметиловый эфир [6R-(3(E), 6 α , 7 β)]-3-[(1-циклогексил-2-оксопиперидинилиден)-метил]-7-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-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-циклогексил-2-оксопиперидинилиден)-метил]-7-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (8.16 г, 13.2 mM), дихлорметана (92 мл), N-метилацетамида (27 мл) и N,N-диметилформамида (30 мл) охлаждали до -20°C в бане и к перемешиваемому раствору по кащем добавляли раствор трехбромистого фосфора (10.08 мл, 0.106 M) в дихлорметане (31 мл). Раствор перемешивали 1 час 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 метилен сушили (сульфат натрия) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь 3:1 этилацетат/п-гексан) и получали 6.36 г (80 %) указанного в заголовке соединения.

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) 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 следующие дополнительные соединения:

Дифенил метиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-амино]-8-оксо-3-[(2-оксопиперидинилиден)-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

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-амино]-3-[(1-метокси-2-оксопиперидинилиден)-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

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-амино]-3-[(1-метил-2-оксопиперидинилиден)-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]

окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl_3) 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).

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-7-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]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.

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-7-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]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 (тир.), 1789, 1720, 1500, 697.

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-3-[[1-(2,4-дифторфенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-7-[(1,1-диметилэтокси)-карбонил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

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

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-7-[[1,1-диметилэтокси)карбонил]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.

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-7-[[1,1-диметилэтокси)карбонил]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.

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-7-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]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

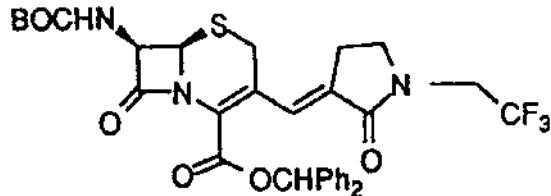
ИК - спектр (KBr): cm^{-1} 3300 (шир.), 1785, 1720, 1525, 700.

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-7-[[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-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).

Дифенилметиловый 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-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).



Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-7-[[1,1-диметилэтокси)карбонил]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).

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-7-[[1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-3-[[1-[4-(1,1-диметилэтокси)-карбонил]-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 1.46 (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).

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-[(1,1-диметилэтокси) 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-2-ен-2-карбоновой кислоты

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

Дифенилметиловый эфир [6R-(3(E), 6 α , 7 β)]-7-[(1,1-диметилэтокси) карбонил] 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.

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутилксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-пиразин-2- инилпирролидин -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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутилксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксо-1-проп-2-инилпирролидин-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутилксикарбониламино-3-(1-циклогексиметил-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 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутилксикарбониламино-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 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутилксикарбониламино-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 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутилксикарбониламино-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 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; 669.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутилксикарбониламино-3-(1-третбутилксикарбонилметил-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 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

Дифенилметиловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутилксикарбониламино-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Дифенилметиловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-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

ИК - спектр (KBr): 1787, 1720, 1485, 1367, 1307 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 639.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Дифенилметиловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-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 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; 647.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Дифенилметиловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-3-[1-(5-метилоксазол-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): 1788, 1718, 1609, 1507, 1456 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 660.4 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; 643.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-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 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 645.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-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 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 731.4 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; 714.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-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 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 696.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 713.4 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-3-(1-аллил-2-оксопирролидин-3-илиденметил)-7-третбутоксикарбониламино-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК - спектр (KBr): 1785, 1720, 1686 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 602.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-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 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 680.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-третбутоксикарбониламино-3-[1-(4-метилфенилсульфонил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-8-оксо-3-(2-оксопиридин-4-ил-пирролидин-3-илиденметил)-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Бензидриловый эфир (Z)-(6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-3-(1-цикло-ронил-2-оксопирролидин-3-илиденметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК - спектр (KBr): 1787, 1721, 1686 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 602.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), (6 α ,7 β)]]-7-[(1,1-диметилэтокси)

карбонил]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

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутоксикарбониламино-8-оксо-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксопиперидин-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)⁺

Бензидриловый эфир (E)-(6R, 7R)-7-третбутоксикарбонил-3-(1-циклогексил-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 см⁻¹

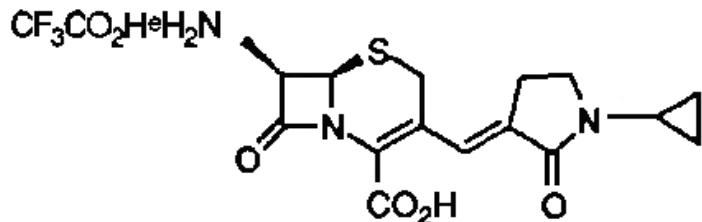
Масс - спектр (ISP): 633.5 (M+NH₄)⁺; 616.5 (M+H)⁺

Получение 18.

Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-3-[(1-циклогексил-2-оксо-1-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты.

Дифенилметиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-3-[(1-циклогексил-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 роторном 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 %) указанного в заголовке 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 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

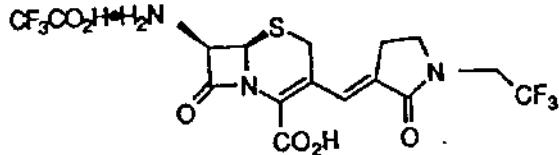
Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-3-[[1-[(4-нитрофенил)метокси]-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Трифторацетат [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-амино-3-[[1-(1,1-диметилэтокси)-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 (1, 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-метилэтокси]-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-илиден-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК - спектр (KBr): 1782, 1685, 1618, 1570, 1496, 1407 cm^{-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 cm^{-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 cm^{-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 cm^{-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 ($M\text{-H}^+\text{NH}_3$)⁰

Трифторацетат (E)-(6R, 7R)-7-амино-8-оксо-3-(2-оксо-1-проп-2-инил-пирролидин-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 ($M\text{+H}$)⁺

Трифторацетат (E)-(6R, 7R)-7-амино-3-(1-циклогексилметил-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 ($M\text{+H}$)⁺

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 ($M\text{+H}$)⁺

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 ($M\text{+H}$)⁺

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-метил-пиридинийиодида (1:1:1.5)

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 ($M\text{-H}$)⁺

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 ($M\text{+H}$)⁺

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 ($M\text{-H}$)⁺

(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 (ISP): 392.3 ($M\text{+NH}_3\text{-H}$)⁰

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 (ISP): 388.3 ($M\text{+NH}_3\text{-H}$)⁰

Трифторацетат (E)-(6R, 7R)-7-амино-8-оксо-3-(2-оксо-1-пиридин-3-илпирролидин-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 (ISP): 388.3 ($M\text{+NHr-H}$)⁰

(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 (1SN): 396.3 ($\text{M}+\text{NH}_3\text{-H}$)⁰

(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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(E)-(6R, 7R)-7-амино-3-[1-(1,1-диоксотетрагидротиофон-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 (1SN): 430.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

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-циклогексил-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

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 (1SN): 407.3 ($\text{M}+\text{NH}_3\text{-H}$)⁰

(E)-(6R, 7R)-7-амино-3-(1-циклогексил-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 (1SN): 365.4 [$(\text{M}-\text{H})^0 + \text{NH}_3$]; 348.4 ($\text{M}-\text{H}$)⁰

Трифторацетат (E)-(6R, 7R)-7-амино-8-оксо-3-(2-оксо-1-фенилпирролидин-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 (1SN): 384.3 ($\text{M}-\text{H}$)⁺

Получение 19.

Дифенилметил-[6R-6 α , 7 β]-7-третбутилсикарбониламино-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 триэтиламины (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 была около -20°C.

Реакционную смесь выливали в 0.5Н хлористоводородную 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 n-гексан/этилацетат в отношении 2:1). Фракции продукта смешивали и концентрацию растворителя устанавливали в отношении 3:1 n-гексана к этилацетату. Раствор оставляли в холодильнике на ночь и собирали 6.93 г твердого вещества. Фильтрат концентрировали досуха и растирали со смесью n-гексан/этилацетат в отношении 3:1 до 1.66 г.

Объединенный выход составил 8.59 г (57.4 %) и спектром ЯМР подтверждено указанное в заголовке соединение.

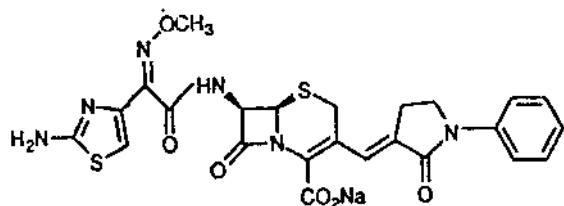
Пример 1.

а) Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (метоксимино)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) для получения раствора. Добавляли 0.15 г (0.43 мМ) 2-бензотиазол илового тиоэфира 2-(2-аминотиазол-4-ил)-(2)-2-метоксиминоуксусной кислоты. Реакционная смесь становилась растворимой в течение 15 минут. После перемешивания 4 часа 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 на C18 - колонке с обращенной фазой с использованием силикагеля, элюируя смесью вода/ацетонитрил. Фракции продукта смешивали и получали указанное в заголовке соединение с выходом 0.17 г (98 %).

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)

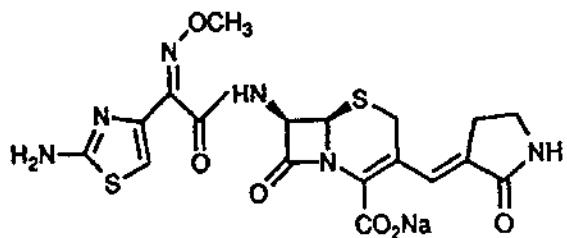
ИК - спектр (KBr): 1765, 1670, 1615, 691 cm^{-1}



Описанным в настоящем примере способом получали следующие соединения:

Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (метоксимино)ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

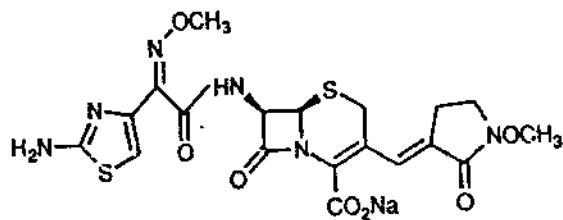
Спектр ЯМР (200 МГц, D₂O) δ 3.05 (m, 1H), 3.48 (1, 2H), 3.84 (q, 2H), 4.0 (s, 3H), 5.28 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 7.02 (s, 2H)



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

цикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

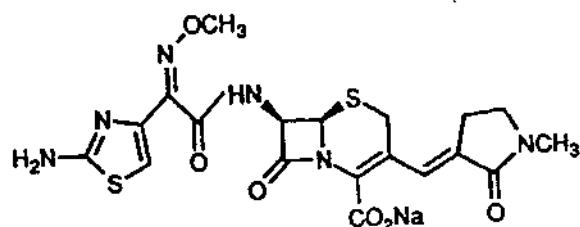
Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2.95, 3.15 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 5.08 (d, 1H), 5.83 (q, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.25 (s, 1H)



Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил) (метоксии-мино)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)

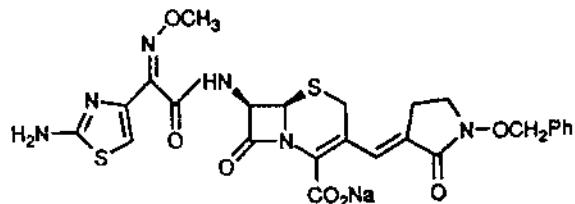
ИК - спектр (KBr): 1765, 1668, 1615 см⁻¹.



Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил) (метоксии-мино)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)

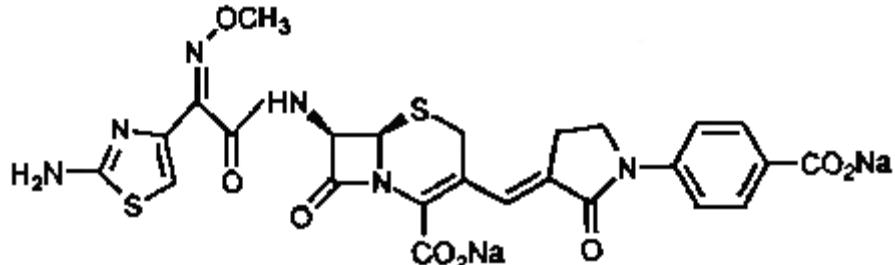
ИК - спектр (KBr): 1765, 1677, 1615, 700 см⁻¹.



Двунатриевая 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.

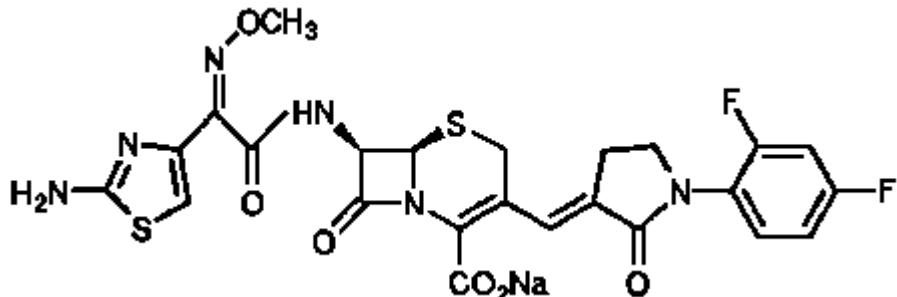


Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил) (метоксии-

амино)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)

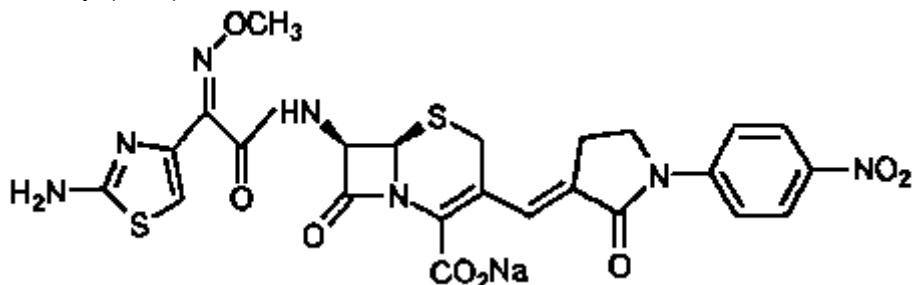
ИК - спектр (KBr): 1770, 1678, 1612, 700 см⁻¹



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

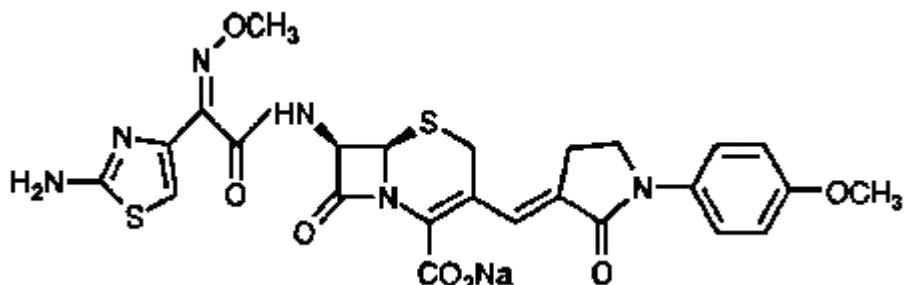
ИК - спектр (KBr): 1765, 1679, 1618, 1338 см⁻¹.



Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6α, 7(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (метоксииамино)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)

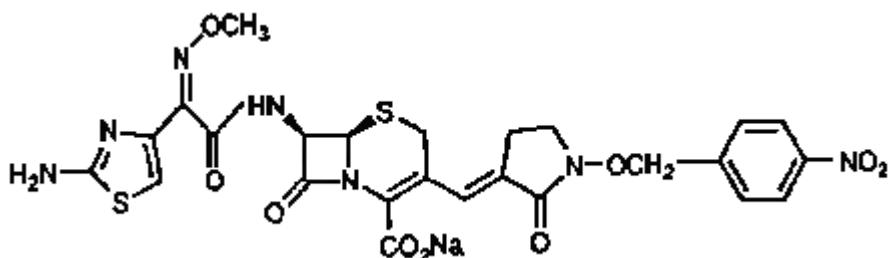
ИК - спектр (KBr): 3420, 1762, 1670, 1615 см⁻¹.



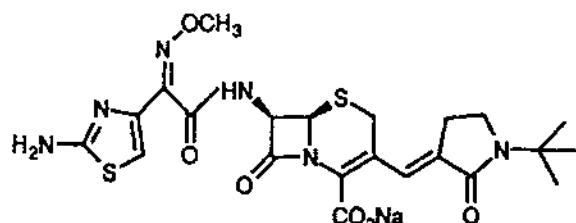
Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (метоксииамино)ацетил]амино]-3-[[1-(4-нитрофенил)-метокси]-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

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)

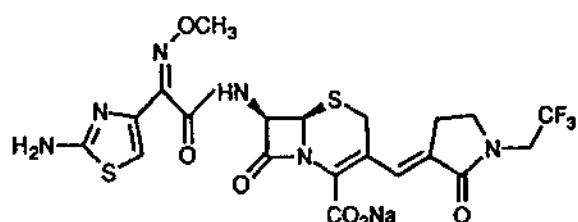
ИК - спектр (KBr): 1765, 1670, 1615, 691 см⁻¹



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



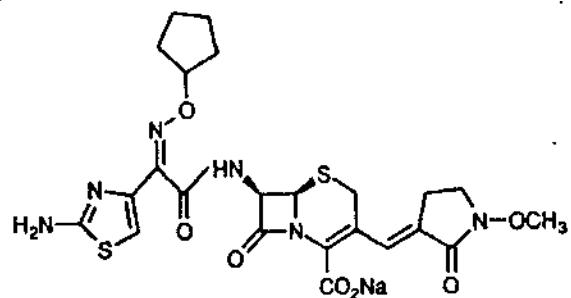
Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (метоксии-амино) ацетил] амино]-3-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден] метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты



Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (циклоген-токсииамино)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 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)

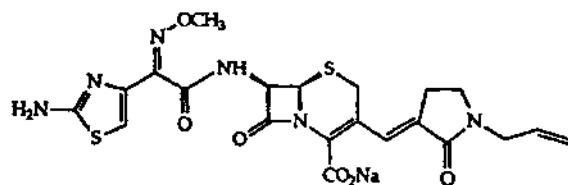
ИК - спектр (KBr): 1768, 1678, 1622, 1612 см⁻¹



Натриевая соль (6R, 7R)-3-[(E)-1-аллил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксиамино-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)⁺



b) Способом варианта но примеру 1а получали следующее соединение:

(6R, 7R)-7-[(Z)-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 ммоля) 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 ммоля) 2-бензтиазолилового тиоэфира 2-(2-аминотиазол-4-ил)-(Z)-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

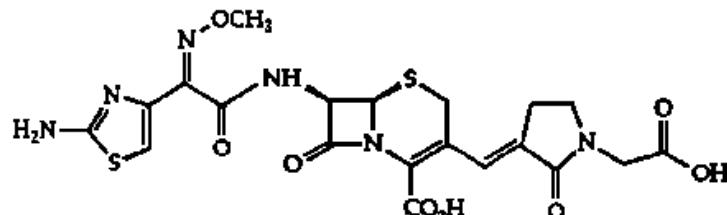
ИК - спектр (KBr): 1780, 1727, 1662 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 537.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклогексил-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

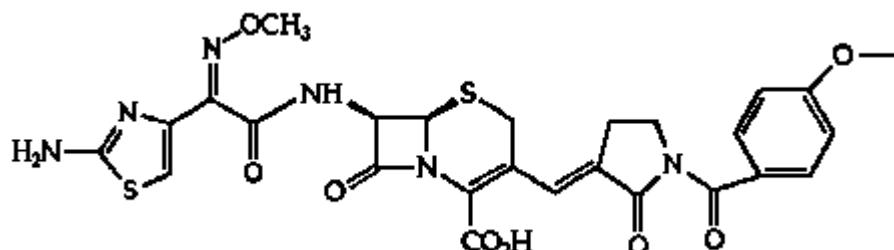


Следующие соединения получали аналогичным способом:

(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}

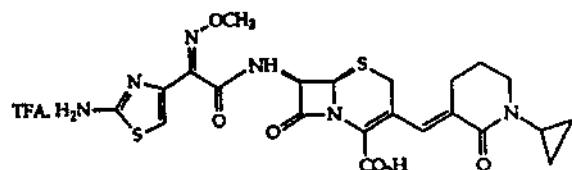
Масс - спектр (ISP): 613.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклогексил-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): 1781, 1675, 1630 cm^{-1}

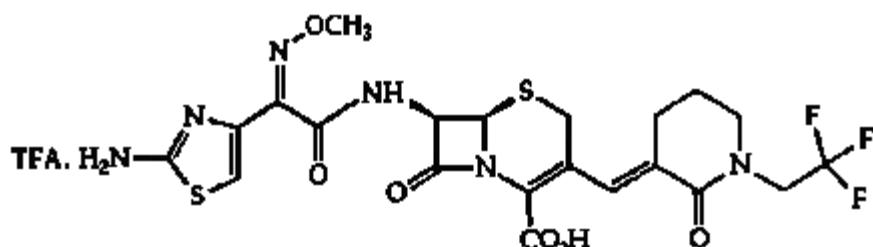
Масс - спектр (ISP): 533.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетил-амино]-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 (1:1)

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

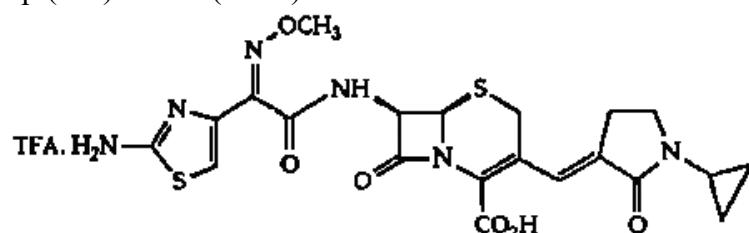
Mass - спектр (ISP): 575.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетил-амино]-3-[(E)-1-циклогексил-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}

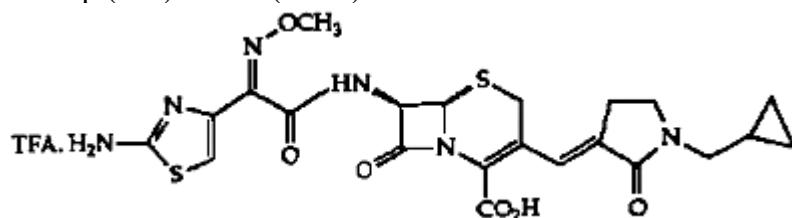
Mass - спектр (ISP): 519.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



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

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

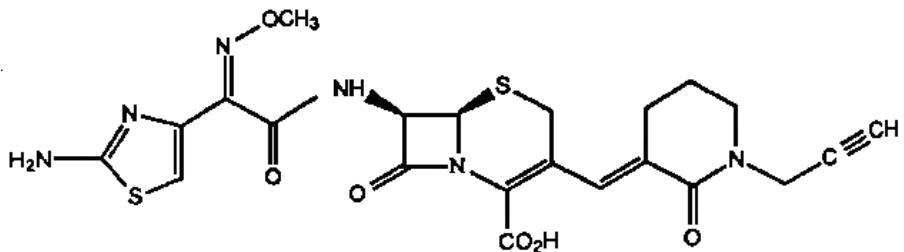
Mass - спектр (ISP): 533.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



(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}

Mass - спектр (ISP): 517.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



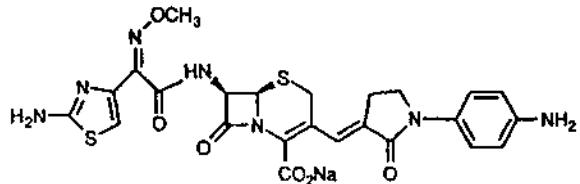
Пример 2.

Мононатриевая соль [6R-[3(E), (6 α , 7 β (Z)]]-3-[[1-(4-аминофенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]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-аминофенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]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 дитиопат натрия (125 мг, 1.7 мМ) в виде твердого вещества. Через 15 минут растворитель удаляли и остаток очищали на C18 - колонке с обращенной фазовой с использованием кремнезема, элюируя смесью вода/ацетонитрил, и получали 70.5 мг (70 %) указанного в заголовке 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 см⁻¹.

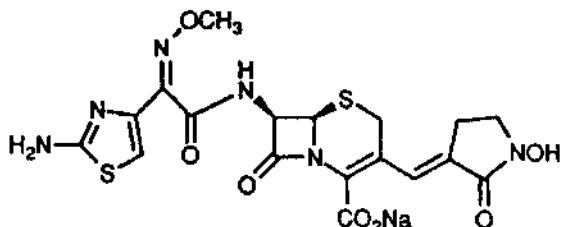


Пример 3.

Мононатриевая соль [6R-[3(E), (6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-окси-2-оксо-3-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-[[[(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 мМ) 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 %) указанного в заголовке соединения.

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2.85, 3.05 (m, 2H), 3.4, (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 (шир.s, 1H).

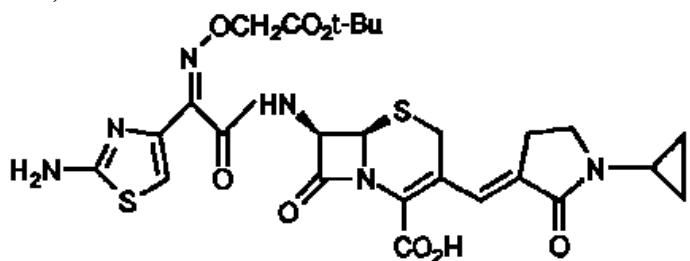


Пример 4.

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил)-[[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-3-[(1-циклогексил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-

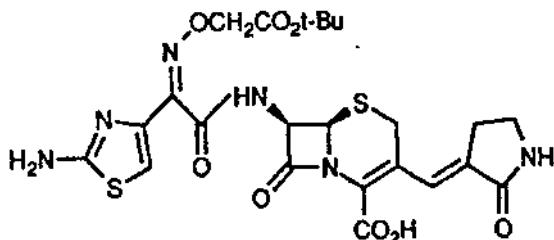
оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

При комнатной температуре смешивали монотрифтацетатную) соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β]-7-амино-3-[(1-циклонропил-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 мМ), тетрагидрофуран (170 мл) и воду (170 мл). Соль становилась частично растворимой. Добавляли бикарбонат натрия (2.39 г, 28.4 мМ) и 2-бензтиазолиловый тиоэфир 2-(2-аминотиазол-4-ил)-(Z)-2-[(третбутоксикарбонил)метоксиимино]-уксусной кислоты (6.71 г, 14.9 мМ). Реакционная смесь становилась растворимой в течение 10 мин. После перемешивания в течение 7 ч при комнатной температуре тетрагидрофуран удаляли при пониженном давлении, добавляли воду (50 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2 раза по 100 мл). Водную часть охлаждали в ледяной бане с водой и подкисляли 2N хлористоводородной кислотой до pH3. Полученное белое твердое вещество фильтровали и промывали холодной водой. Твердое вещество сушили в высоком вакууме 15 часов и получали указанное в заголовке соединение 5.49 г (87 %).

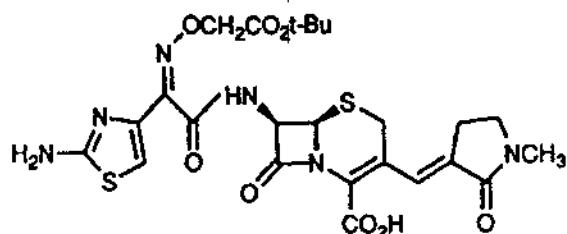


По описанному выше процессу получали следующие дополнительные соединения:
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[[2-(2-амино-4-тиазолил)-[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

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)



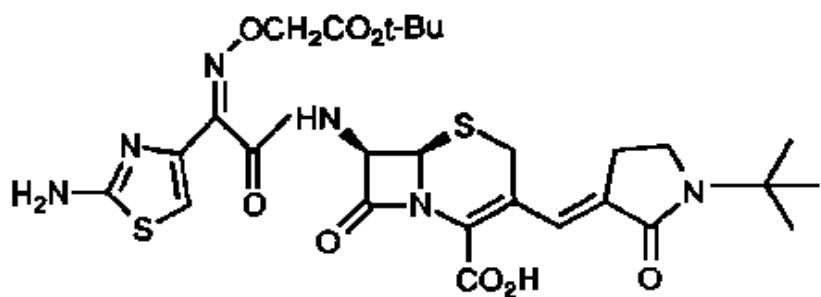
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[[2-(2-амино-4-тиазолил)-[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-3-[(1-(1,1-диметилэтокси)-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[[2-(2-амино-4-тиазолил)-[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-3-[(1-(1,1-диметилэтокси)-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

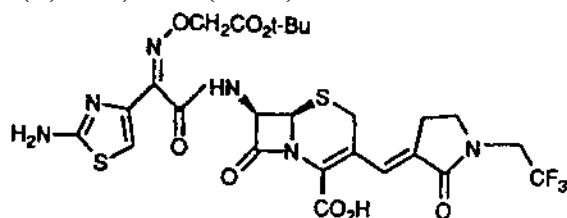
Масс - спектр (LR(+))FAB: 657 (M+H)



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-(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

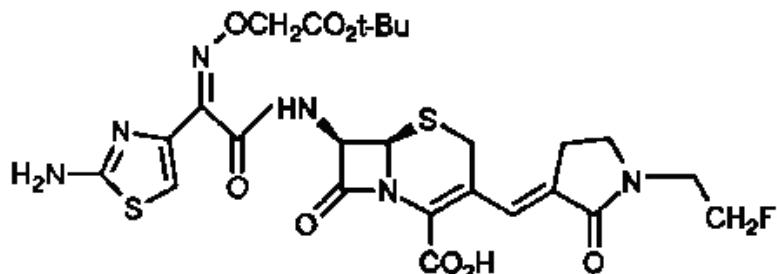
ИК - спектр (KBr): 1780, 1685 cm^{-1}

Mass - спектр (LR(+))FAB): 661 (M+H)

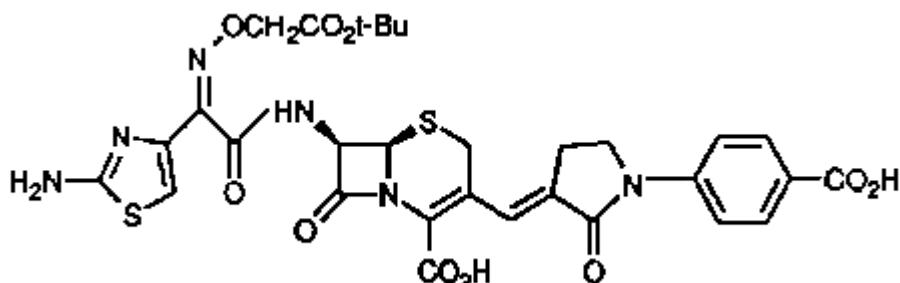


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-(2-амино-4-тиазолил)-[[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-3-[[1-(2-фторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

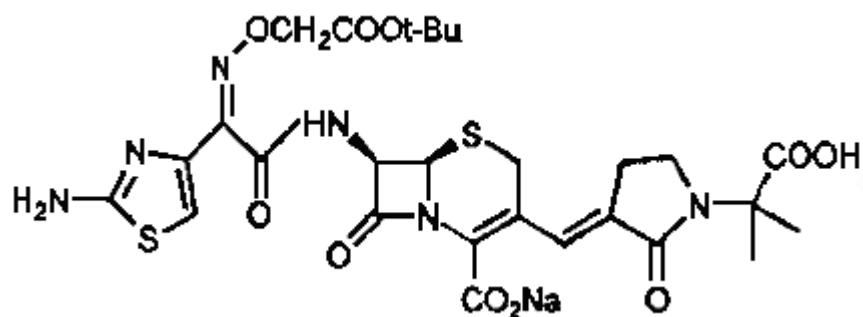
ИК - спектр (KBr): 1779, 1733, 1679 cm^{-1}



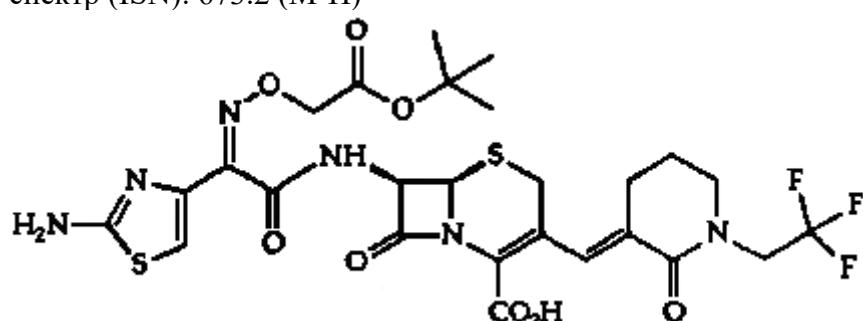
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-(2-амино-4-тиазолил)-[[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-3-[[1-(4-карбоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота



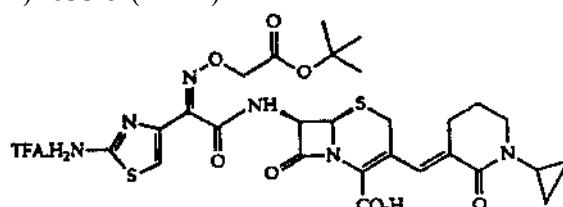
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-(2-амино-4-тиазолил)-[[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-3-[[1-(1-карбокси-1-метилэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота



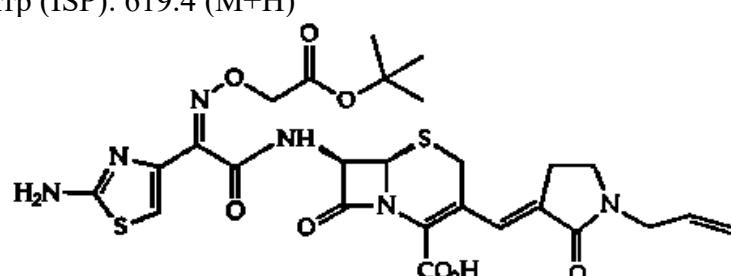
ИК - спектр (KBr): 1784, 1728, 1660 cm^{-1}
 Mass - спектр (ISP): 673.2 ($\text{M}-\text{H}$)⁺



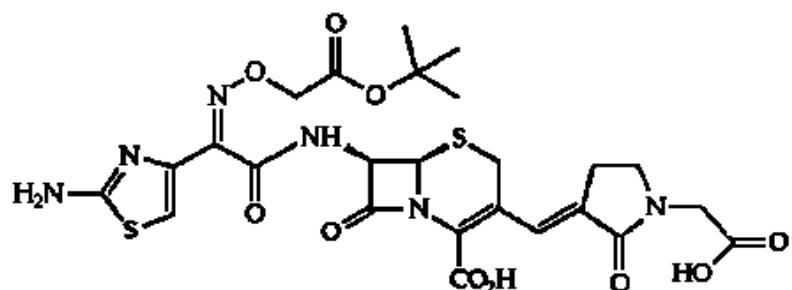
ИК - спектр (KBr): 1782, 1730, 1683 cm^{-1}
 Mass - спектр (ISP): 633.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



ИК - спектр (KBr): 1782, 1727, 1679 cm^{-1}
 Mass - спектр (ISP): 619.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

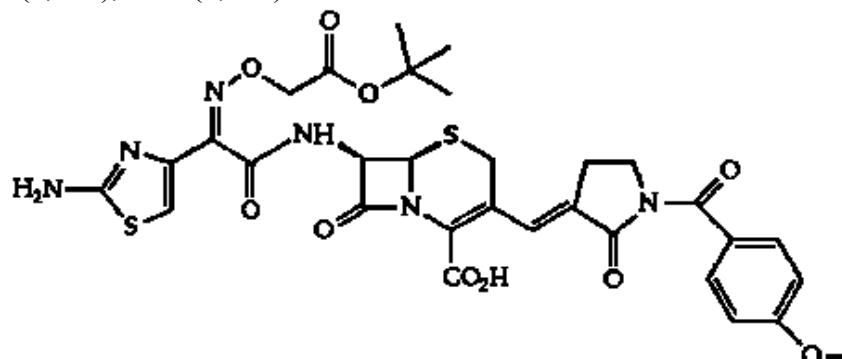


Спектр ЯМР ($\text{DMSO}-\text{d}_6$): δ (частей на миллион) 1.43 (s, 9H), 2.9 - 3.3 (шир.m, 2H), 3.3 - 3.5 (шир.m, 2H), 3.91 (шир.s, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.21 (d, 1H), 5.86 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.25 (шир.8, 3H), 9.64 (d, 1H)



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-третбутоксикарбонил-метоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(4-метоксибензоил)-2-оксо-пирролиден-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицило[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

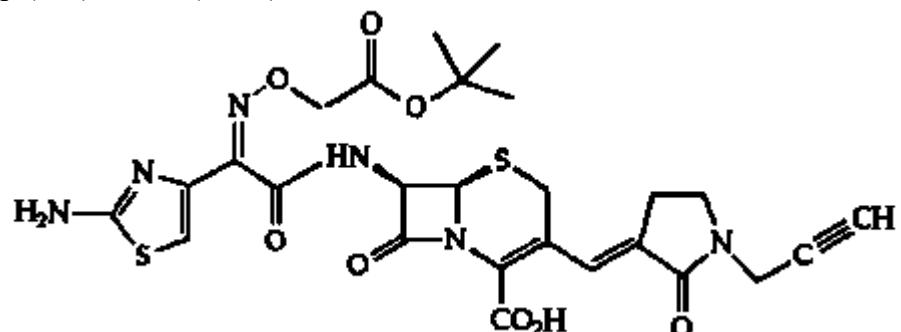
Спектр ЯМР (DMSO-d₆): δ (частей на миллион) 1.43 (s, 9H), 2.9 - 3.3 (шир.м, 2H), 3.82 (s, 5H), 4.55 (s, 2H), 5.21 (d 1H), 5.88, (dd, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 9.64.(d, 1H)



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминогаазол-4-il)-2-трет.-бутоксикарбонилметоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-проп-2-инил-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицило [4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

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

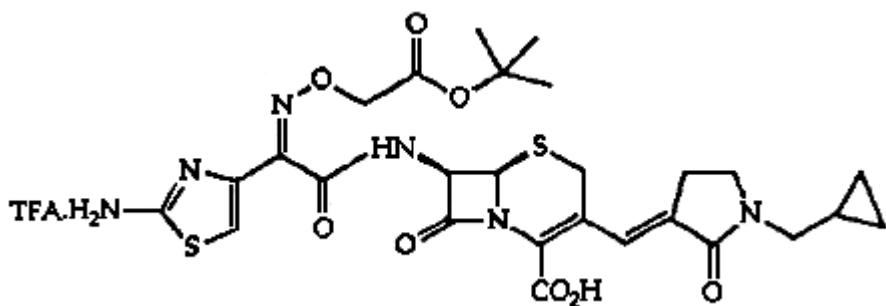
Масс - спектр (ISP): 617.4 (M+H)⁺



Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотiazол-4-il)-2-трет - бутоксикарбонил-метоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклогексилметил-2-оксо-пирролидин-3-илиден-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицило[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)⁺



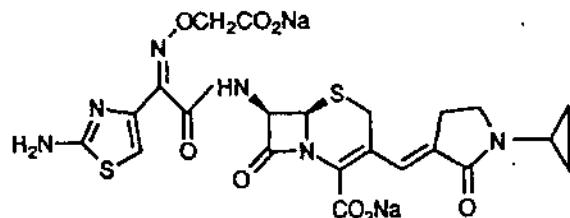
Пример 5.

а) Двунатриевая соль [6R-[3(E),6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[2-амино-4-тиазолил) [(карбоксиметокси) имино] ацетил] амино]-3-[(1-циклогексил-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)-[2-(1,1-диметилэтокси)-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-3-[(1-циклогексил-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 mM) в дихлорметане (220 мл) и анизоле (22 мл) охлаждали в водяной бане со льдом и по каплям добавляли трифтормукусную кислоту (220 мл). Раствор перемешивали 1.5 часа при этой температуре и затем 2.5 часа при комнатной температуре. Летучие фракции удаляли на роторном испарителе с вытяжным вентилятором. Остаток обрабатывали каплями этилового эфира (300 мл) при 4°C, перемешивали 30 минут, фильтровали в атмосфере азота и получали 5.90 г твердого вещества. Твердое вещество растворяли в воде с добавлением бикарбоната натрия (2.16 г, 25.7 mM) и очищали на C18-колонке с обращенной фазой. Получали 3.93 г (75 %) указанного в заголовке 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)

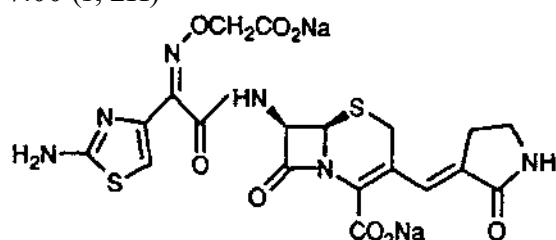
ИК - спектр (KBr): 1763, 1662, 1603 см⁻¹



Описанным выше способом получали следующие дополнительные соединения:

Двунатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (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

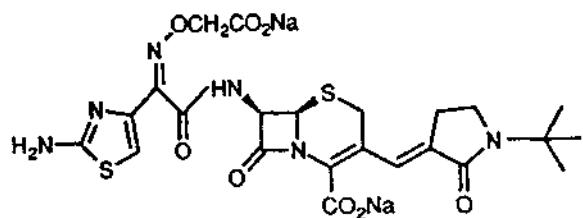
Спектр ЯМР (200 МГц, D₂O) δ 3.02 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.24 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 7.00 (s, 2H)



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

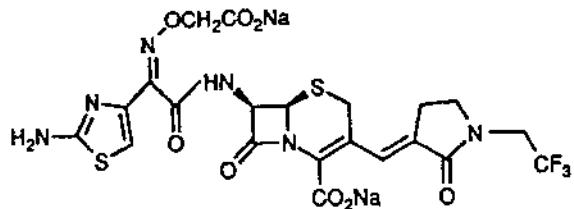
ИК - спектр (KBr): 1761, 1662, 1606 см⁻¹



Двунатриевая 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)

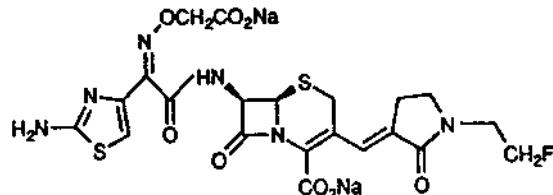
ИК - спектр (KBr): 1763, 1671, 1606 см⁻¹



Двунатриевая 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

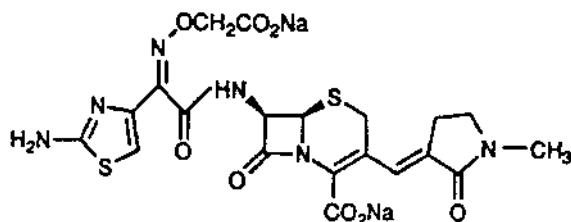
Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2.88, 3.08 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 4.50 (t, 1H), 4.62 (t, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.62 (q, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.35 (s, 2H)

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



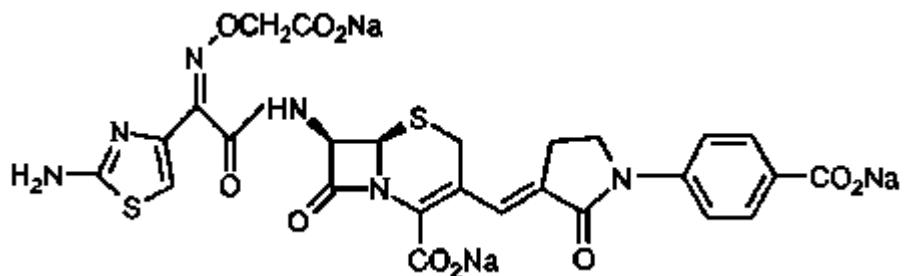
Двунатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[2-амино-4-тиазолил][(карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

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)



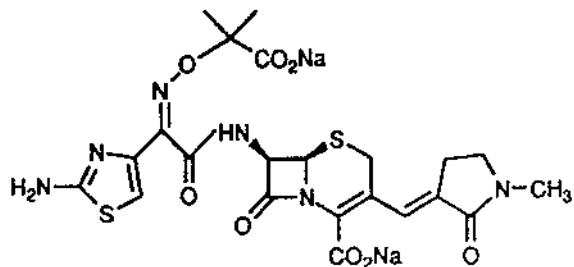
Тринатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[1(2-амино-4-тиазолил)[(карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-[[1-(4-карбоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

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)



Двунатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[[2-амино-4-тиазолил][(1-карбокси-1-метилэтокси) 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

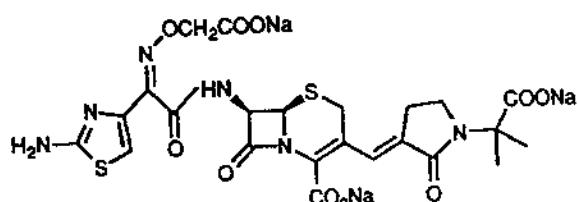
Спектр ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) δ 1.34 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.50, 2.82 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.65 (q, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.62 (q, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 12.0 (d, 1H)



Тринатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (7)]-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.

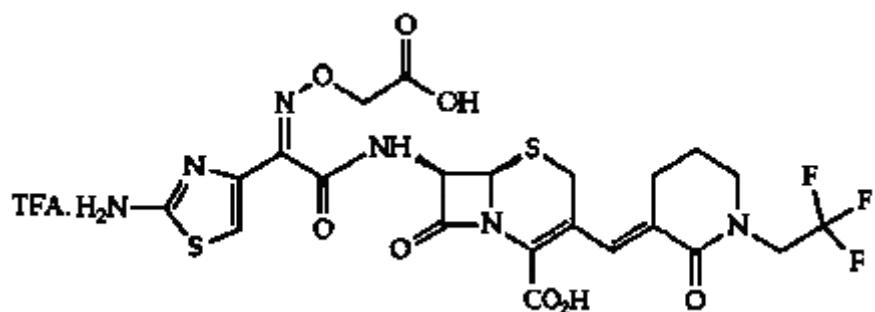


b) Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-карбоксиметокси-иминоацетиламино]-3-[(E)-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксопиперидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:2)

540 мг (0.8 ммоля) (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-трет-бутилокси-карбонилметоксииминоацетиламино]-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 n-гексаном и сушили. Выход: 445 мг

ИК - спектр (KBr): 1780, 1725, 1664, 1638 см⁻¹

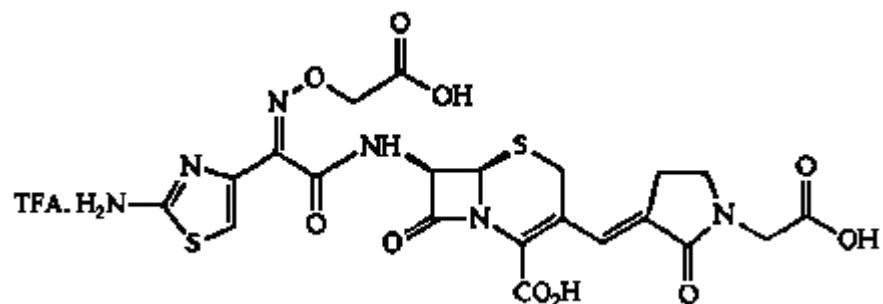
Mass - спектр (ISP): 617.3 (M-H)⁺



Таким же образом получали следующие дополнительные соединения:

Трифторацетат (6R, 7R)-7-E(Z)-2-(аминотиазол-4-ил)-2-карбоксиметокси-имино-ацетиламино] -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)

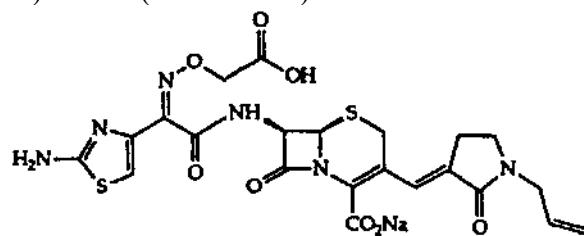
ИК - спектр (KBr): 1776, 1730, 1677, 1634 см^{-1}



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 см^{-1}

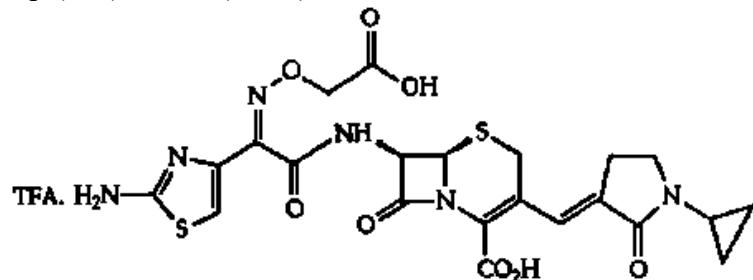
Мacc - спектр (ISP): 563.3 (M-2Na+3H)⁺



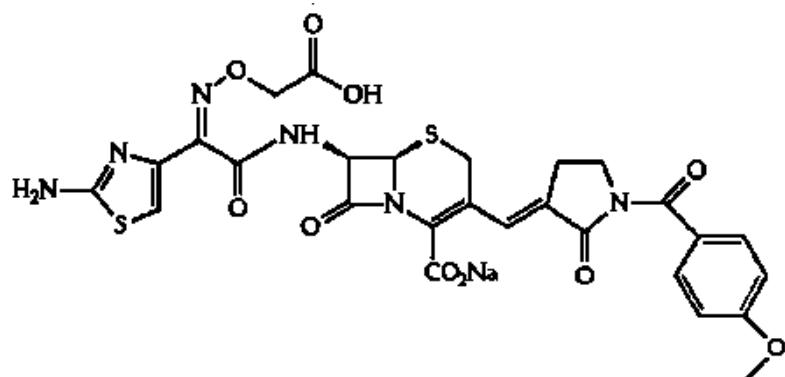
Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-карбоксиметокси-имино-ацетиламино]-3-[(E)-1-циклогексил-2-оксопиперидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК - спектр (KBr): 1779, 1678, 1635 см⁻¹

Mass - спектр (ISP): 577.4 (M+H)⁺



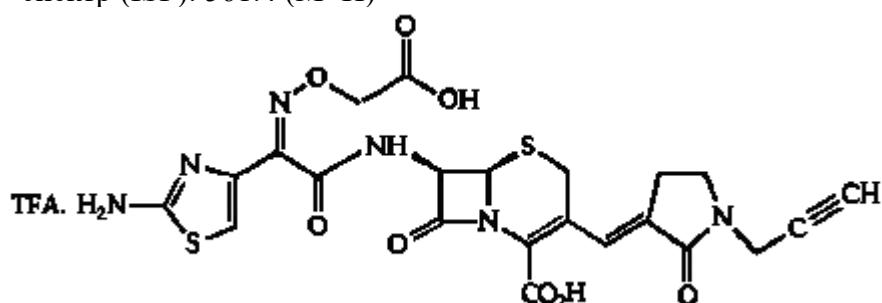
Натриевая соль (6R, 7R)-7-[*(Z*)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-карбоксиметокси-имино-ацетиламино]-3-[*(E*)-1-(4-метоксибензоил)-2-оксопирролидин- 3 -илиденметил] - 8 -оксо - 5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:2)



Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-карбоксиметокси-имино-ацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-проп-2-инил-пирролидин-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}

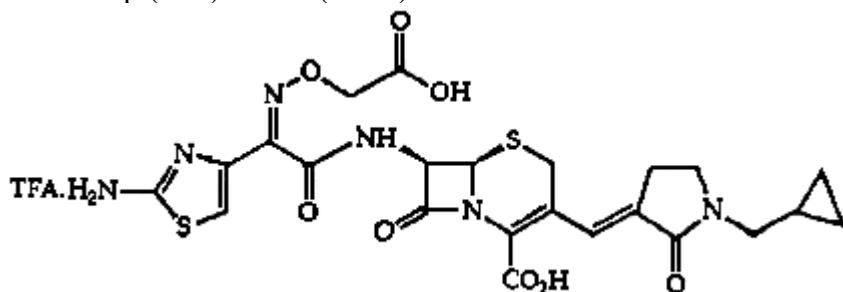
Mass - спектр (ISP): 561.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-карбоксиметокси-имино-ацетиламино]-3-[(E)-1-циклогексилметил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-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}

Mass - спектр (1SF): 577.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



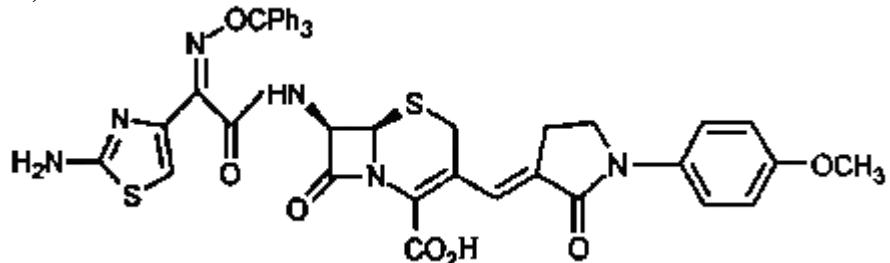
Пример 6.

[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), диметилформамид (9.5 мл) и 1-бензтриазоловый эфир 2-(2-аминотиазол-4-ил)-(Z)-2-тритилоксиминоуксусной 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 %) указанного в заголовке соединения.

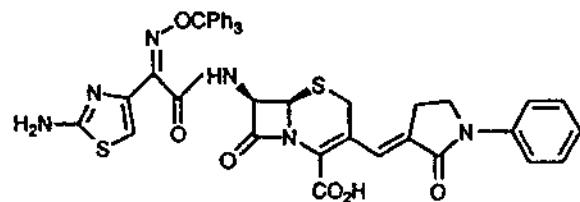
Спектр ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.99 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (m, 2H),

5.10 (d, 1H), 5.80 (шир.с, 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)

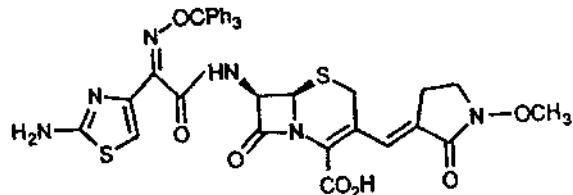


Описанным выше способом получали следующие дополнительные соединения:

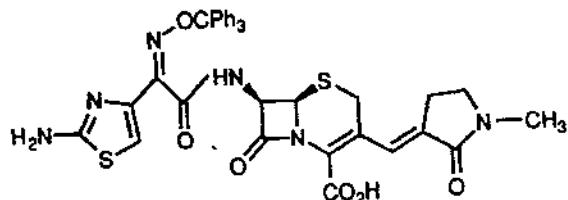
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[[2-амино-4-тиазолил][(трифенилметокси)имино]ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота



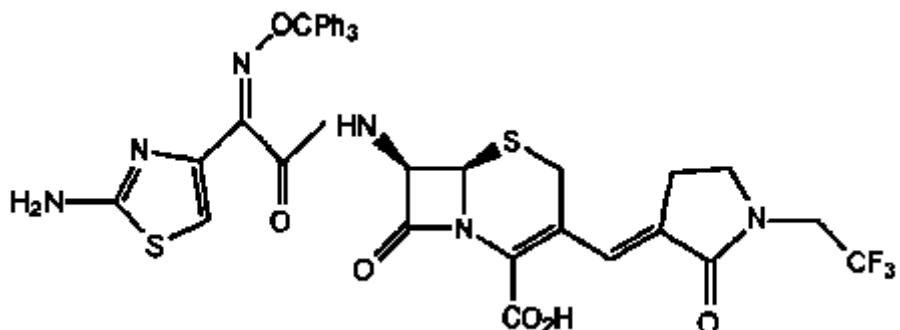
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[[2-амино-4-тиазолил]-[(трифенилметокси)имино]ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота



[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

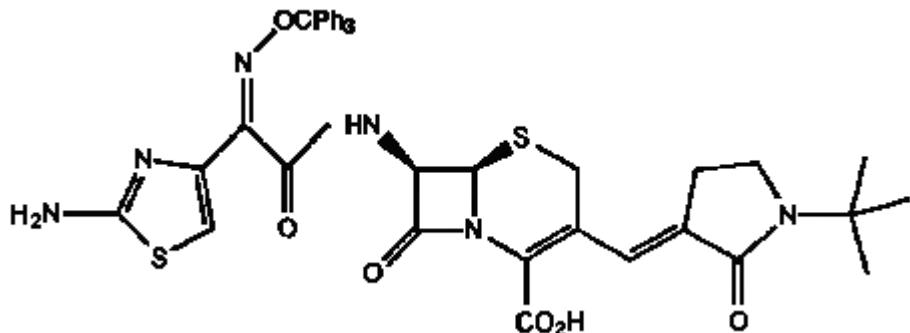


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[[2-амино-4-тиазолил][(трифенилметокси)имино]ацетил]амино]-3-[(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-1-2-ен-2-карбоновая кислота



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[[2-амино-4-тиазолил][(трифенилметокси)имино]ацетил]

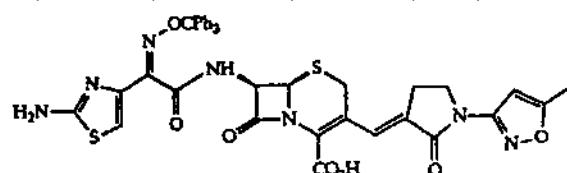
амино]-3-[[1-(1,1-диметилэтил)-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил] - 8 -оксо-5 -тиа-1-аза-бицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота



(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}

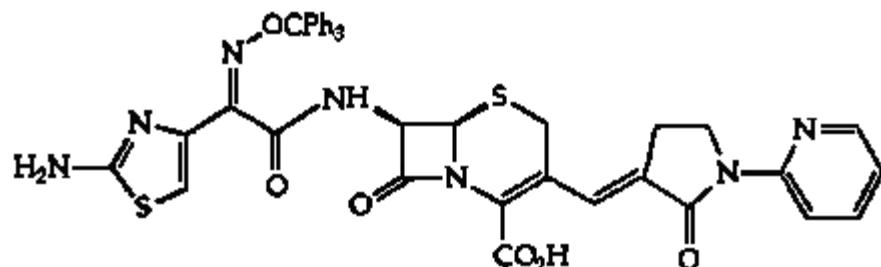
Масс - спектр (ISN): 803.4 ($\text{M}-\text{H}+\text{NH}_3$); 786.4 ($\text{M}-\text{H}$)⁻



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацетиламино]-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}

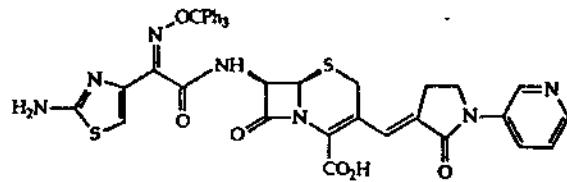
Масс - спектр (ISN): 782.4 ($\text{M}-\text{H}$); 799.4 ($\text{M}-\text{H}+\text{NH}_3$)⁻



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацетиламино]-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}

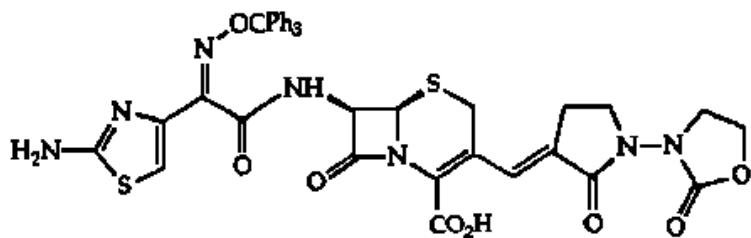
Масс - спектр (ISN): 782.4 ($\text{M}-\text{H}$); 799.4 ($\text{M}-\text{H}+\text{MH}_3$)⁻



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацетиламино]-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}

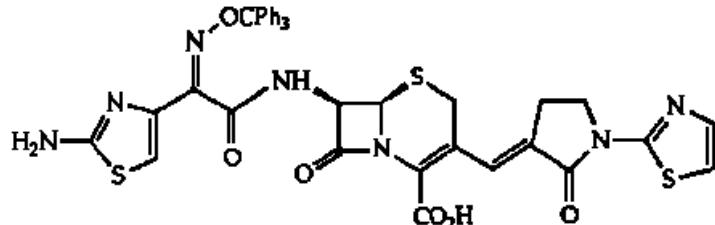
Масс - спектр (ISN): 790.4 ($\text{M}-\text{H}$)⁻



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксиимино-ацетиламино]-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}

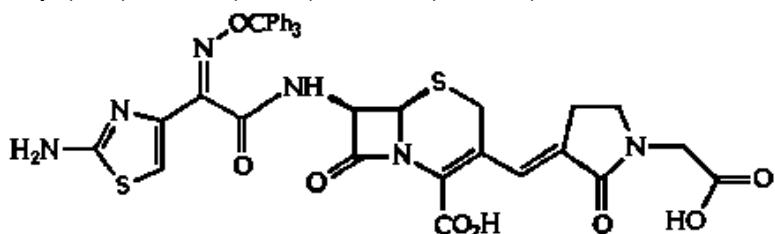
Масс - спектр (ISP): 790.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксиимино-ацетиламино]-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}

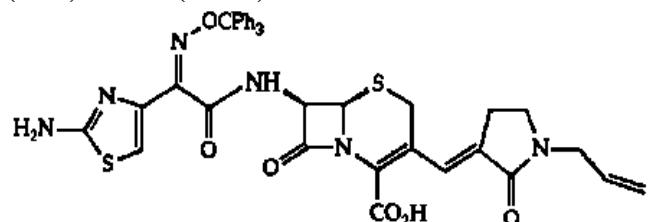
Масс - спектр (ISP): 765.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 787.2 ($\text{M}+\text{NO}$)⁺



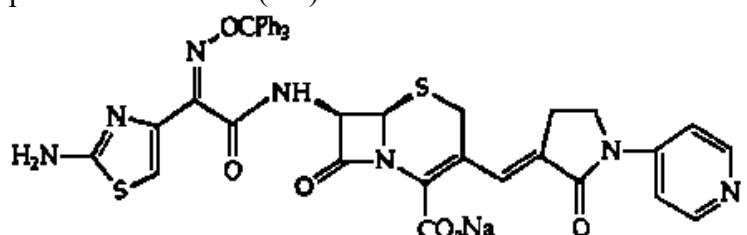
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксиимино-ацетиламино]-3-[(E)-1-аллил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

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

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



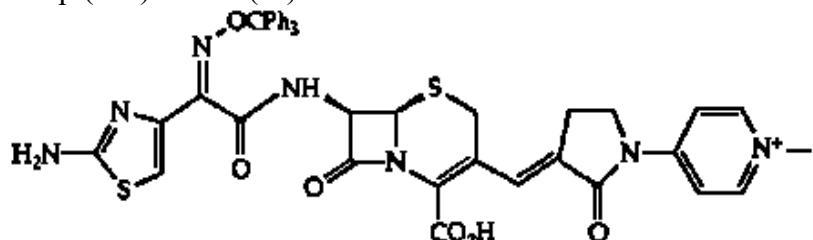
Натриевая соль (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2- тритилоксииминоацетил-амино]-3-[(E)-2-оксо-пиридин-4-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (1:1)



(6R, 7R)-4-[(E)-3-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацетиламино]-2-карбокси-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-3-илиденметил]-2-оксопирролидин-1-ил]-1-метилииридиниййодид

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

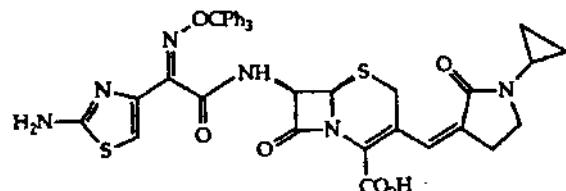
Масс - спектр (ISP): 798.5 (M^+)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацетиламино]-3-[(Z)-1-циклогропил-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}

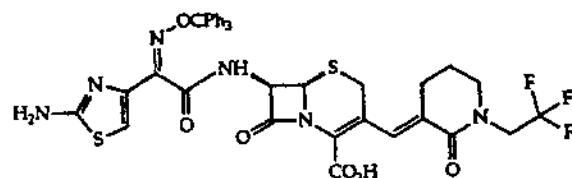
Масс - спектр (ISP): 747.4 (M^+)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-1-(2,2,2-трифторметил)-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}

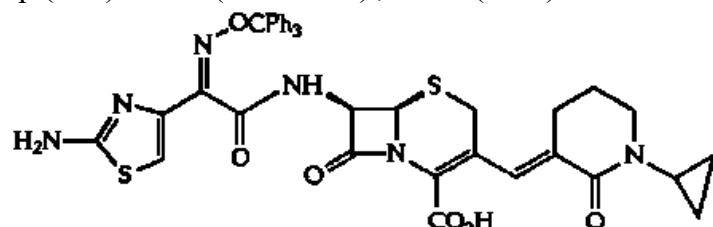
Масс - спектр (ISP): 803.5 (M^+)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклогропил-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}

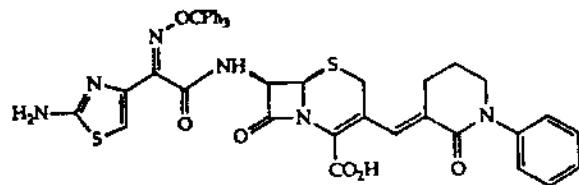
Масс - спектр (ISP): 776.4 ($M^+ - NH_3$); 759.4 ($M^+ - H$)⁻



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-фенилниперидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

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

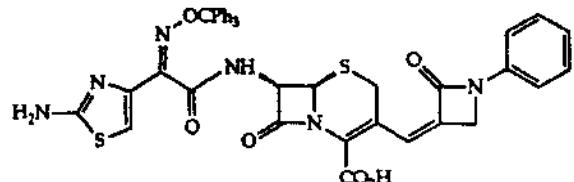
Масс - спектр (ISP): 797.5 (M^+)⁺



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

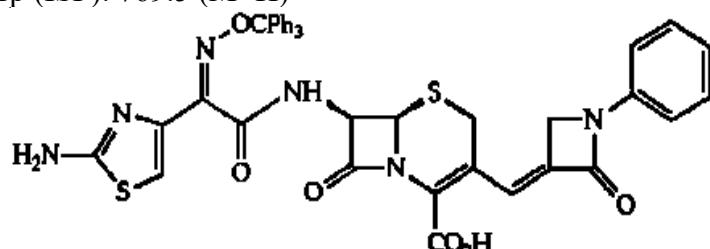
ИК - спектр (KBr): 1766, 1707, 1675, 1532 cm^{-1}

Mass - спектр (ISP): 769.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



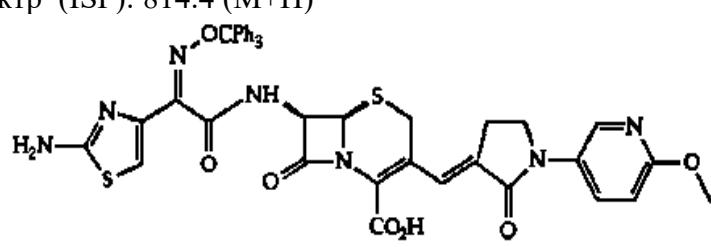
ИК - спектр (KBr): 1788, 1742, 1686 cm^{-1}

Mass - спектр (ISP): 769.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



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

Mass – Спектр (ISP): 814.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

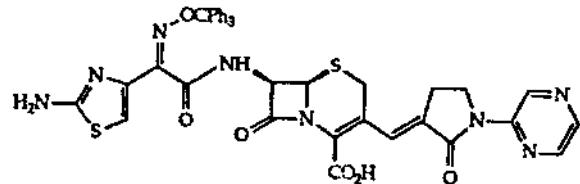


.N(C₂H₅)₃

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-тритилоксииминоацетиламино]-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}

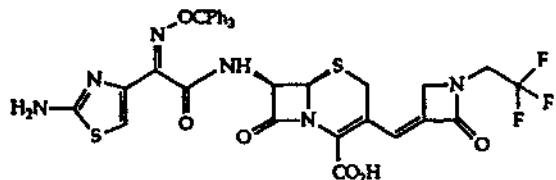
Mass - спектр (ISP): 785.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторметил)-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}

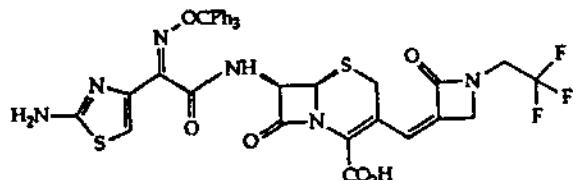
Масс - спектр (ISP): 775.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацеталамино]-8-оксо-3-[(Z)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторметил)-азетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК - спектр (KBr): 1768, 1733 cm^{-1}

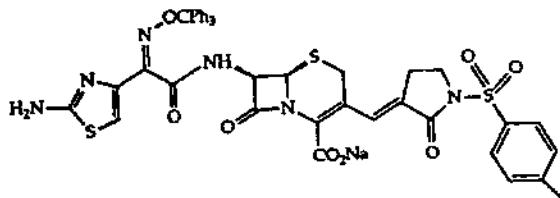
Масс - спектр (ISP): 775.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилокси-иминоацетиламино]-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}

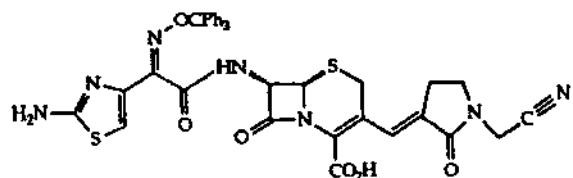
Масс - спектр (ISP): 861.6 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺



(6R, 7R)-7-[(2)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-тритилоксииминоацетиламино]-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}

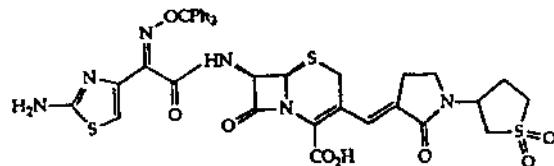
Масс - спектр (ISP): 746.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1,1-диоксотетрагидрофен-3-ил)-2-(оксопирролидин-3-илidene]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}

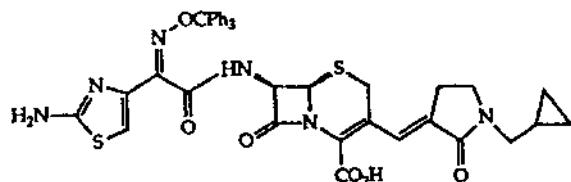
Масс - спектр (ISP): 825.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклогексилметил-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}

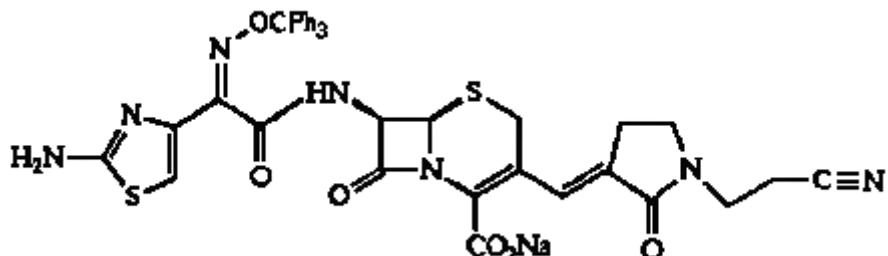
Масс - спектр (ISP): 761.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацетиламино]-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}

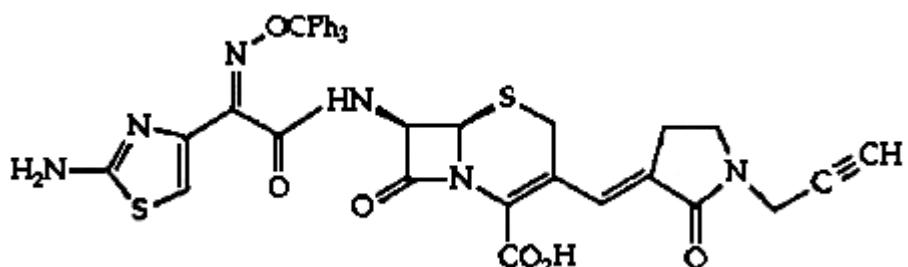
Масс - спектр (ISP): 760.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацетиламино]-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



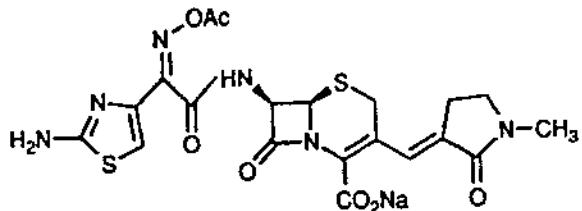
Пример 7.

а) Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (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), 6 α , 7 β (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-тритилоксииминоацетат (105 мг, 0.29 мМ) в виде твердого

вещества. Раствор перемешивали 5 часов 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.

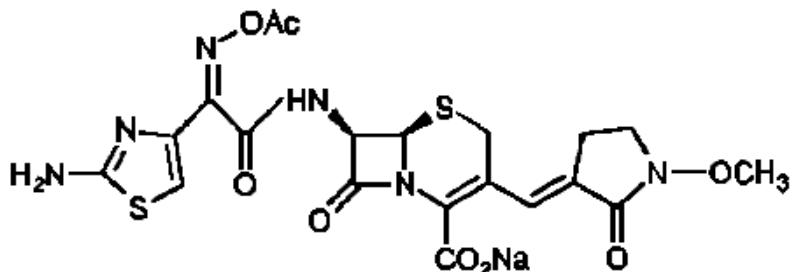
ИК - спектр (KBr): 3400, 1762, 1665, 1615, 1400 cm^{-1}



Описанным выше способом были получены следующие дополнительные соединения:

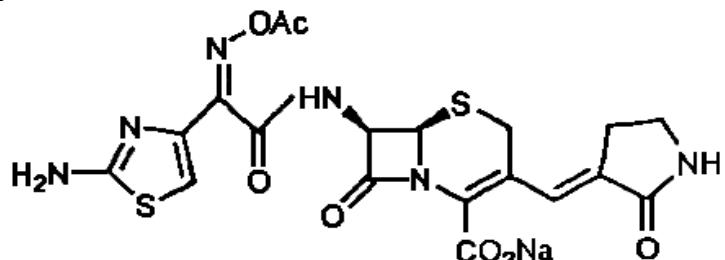
Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[[[(ацетилокси)имино](2-амино-4-тиазолил)ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК - спектр (KBr): 3400, 1762, 1670, 1615, 1390 cm^{-1}



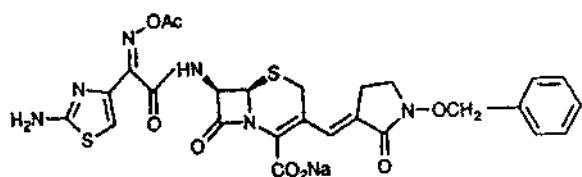
Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[[[(ацетилокси)-имино](2-амино-4-тиазолил) ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК - спектр (KBr): 3350, 1762, 1672, 1615, 1390 cm^{-1}



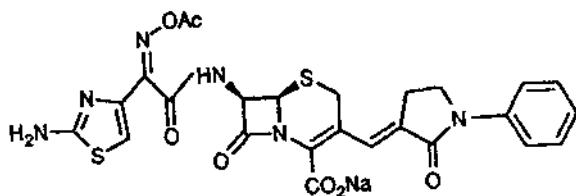
Мононатриевая соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[[[(ацетокси)имино](2-амино-4-тиазолил)ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-фенилметокси-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК - спектр (KBr): 3400, 1762, 167S, 1615, 700 cm^{-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 cm^{-1}



b) (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-acetoximinoacetylaminol]-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 ммоля) 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 диметилформамида и перемешивали 1 час, затем добавляли 906 мг (2.4 ммоля) 2-бензтиазолилового тиоэфира 2-(2- аминотiazол-4-il)-(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 %)

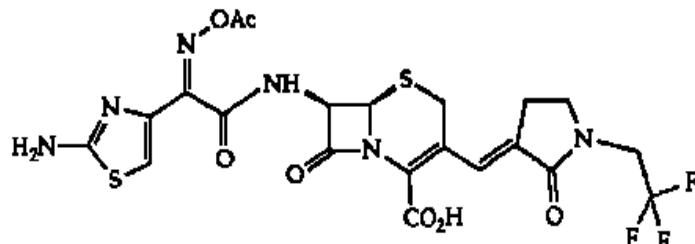
ИК - спектр (KBr): 1779, 1687, 1533 cm^{-1}

Масс - спектр (EI): 589.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Элементный анализ для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{P}_3\text{H}_6\text{O}_7\text{S}_2$:

вычислено С 42.86 Н 3.25 N 14.28 S 10.89

найдено С 42.52 Н 3.69 N 13.85 S 10.68

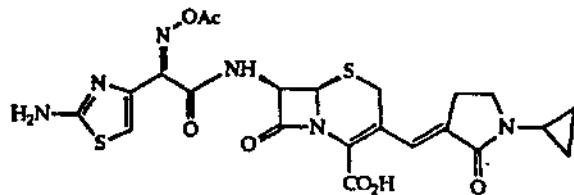


Таким же образом было получено следующее дополнительное соединение:

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-acetoximinoacetylaminol]-3-[(E)-1-циклогексилпропил-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



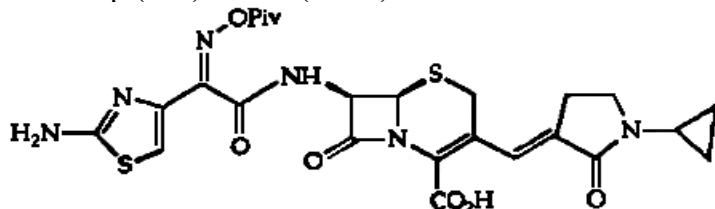
c) (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2,2-диметилпропионилокси-иминоацетиламинол]-3-[(E)-1-циклогексилпропил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

200 мг (0.47 ммоля) монотрифторацетата [6R-[3(E), 6a, 7 β]-7-амино-3-(1 -циклогексилпропил-2-оксо-3- пирролидинилиден)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 ммоля) 2-бензтиазолилового тиоэфира 2-(2- аминотiazол-4-il)-(Z)-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 %)

ИК - спектр (KBr): 1783, 1682 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 589.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

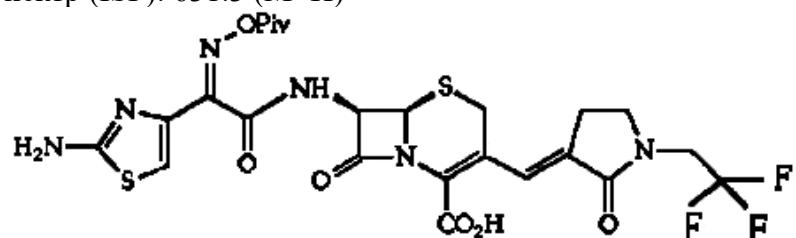


Таким же способом получали следующее дополнительное соединение:

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(2,2-диметилпропионилоксииминоацетиламино]-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



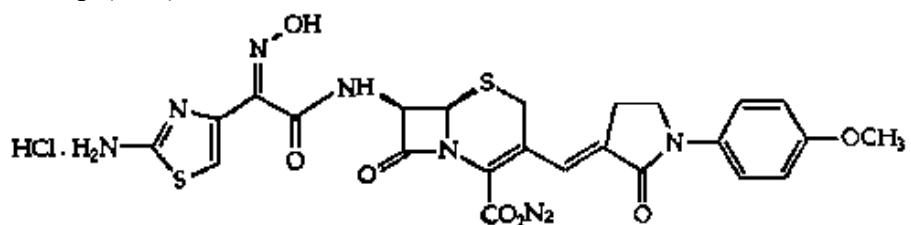
Пример 8.

Мононатриевая,monoхлористоводородная соль [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-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 на C18-колонке с использованием силикагеля (смесь вода/ацетонитрил). Желаемые фракции объединяли и получали 74 мг (41 %) указанного в заголовке соединения.

Спектр ЯМР (DMSO-d_6) 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 cm^{-1}



Пример 9.

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(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 ммоля) (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацетиламино]-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 n-гексаном и сушили.

Выход: 209 мг (80 %)

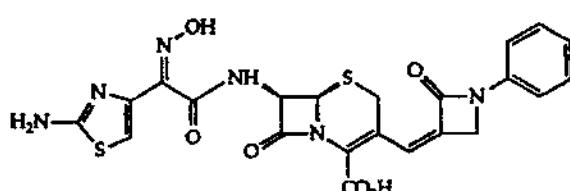
ИК - спектр (KBr): 1776, 1721, 1676 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 527.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Элементный анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$:

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

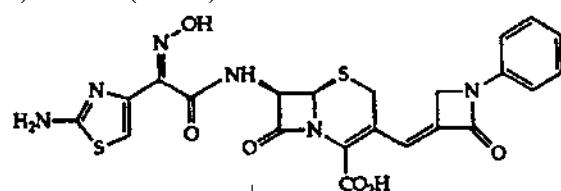


Таким же способом были получены следующие дополнительные соединения:

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-амино-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}

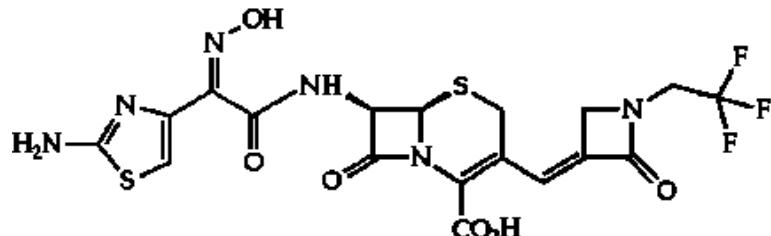
Масс - спектр (ISP): 527.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-амино-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}

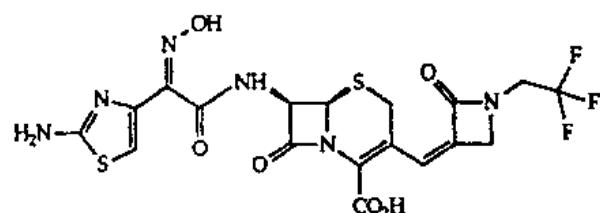
Масс - спектр (ISP): 533.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-амино-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



Пример 10.

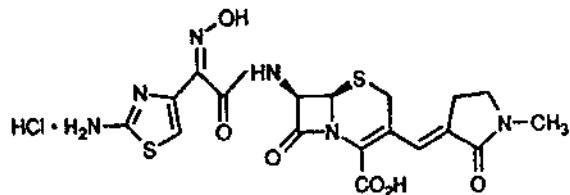
Монохлористо-водородная соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил)

(оксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-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-[[[(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 (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 ммоля) в течение 2 часов. Устанавливали pH 2.0 реакционной смеси 2Н хлористо-водородной кислотой и очищали на силикагеле с C18 (смесь вода/ацетонитрил) и получали 58.8 мг (54 %) указанного в заголовке соединения.

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2.85 (OH), 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 см⁻¹

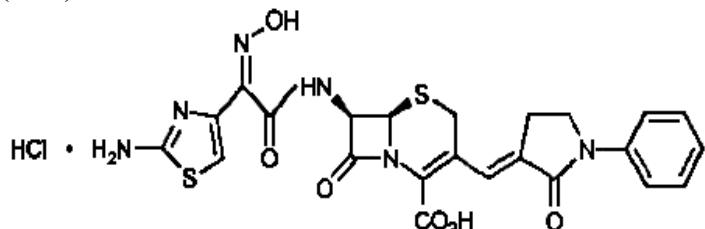


Способом, описанным выше, получали следующие дополнительные соединения:

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-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.08, 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)

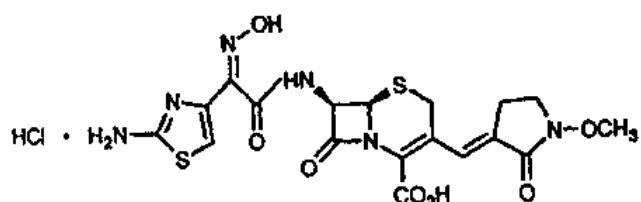
ИК - спектр (KBr): 1768, 1666, 1628 см⁻¹



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-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, 3.14 (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)

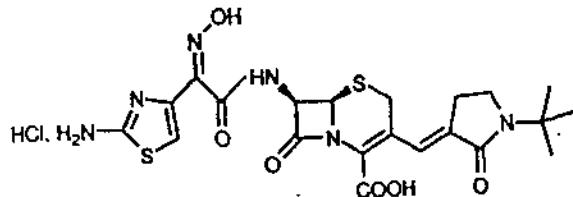
ИК - спектр (KBr): 1770, 1672 см⁻¹



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-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

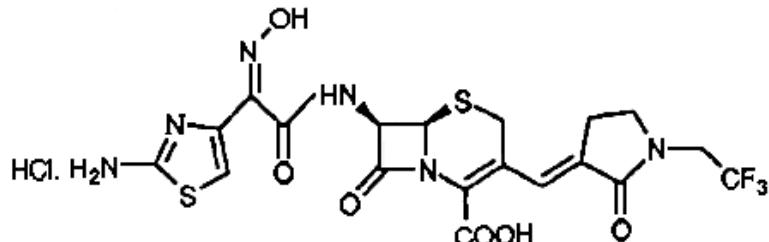
Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1.36 (s, 9H), 2.85, 3.00 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 5.20 (d, 1H), 5.84 (q, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 9.67 (d, 1H),

11.95 (s, 1H)



Монохлористо-водородная соль [6R-[3(E), 6 α , 7 β (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 ммоля) 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 n-гексаном и сушили.

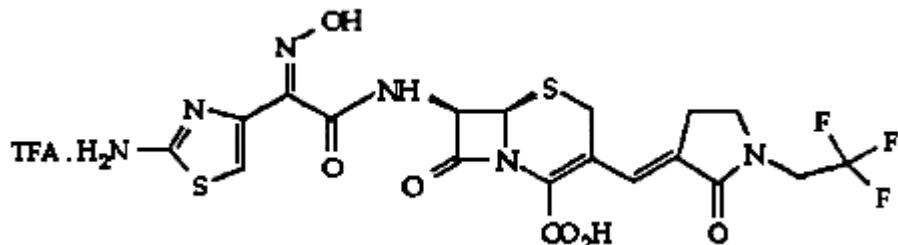
Выход: 304 мг бежевого порошка (87 %)

Спектр ¹Н-ЯМР (DMSO-d₆) δ (частей на миллион) 3.10 (шир.m, 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:

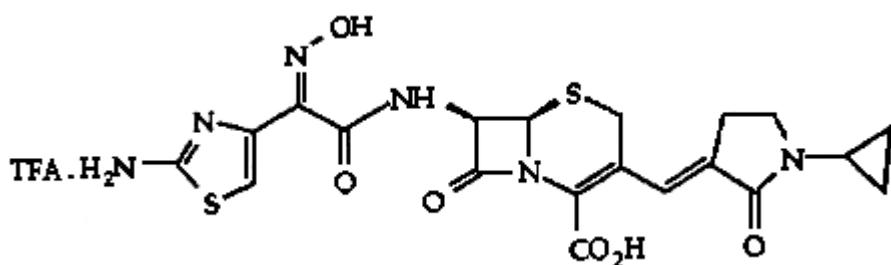
вычислено C 38.70 H 2.95 N 12.93 S 9.93 F 16.12

найдено C 38.45 H 2.80 N 13.11 S 10.00 F 16.27



Следующие дополнительные соединения были получены таким же способом:

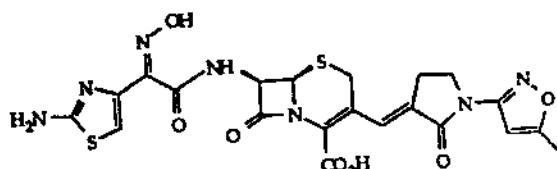
Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклогексил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(5-метилоксазол-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 ($M+NH_3-H$)⁺

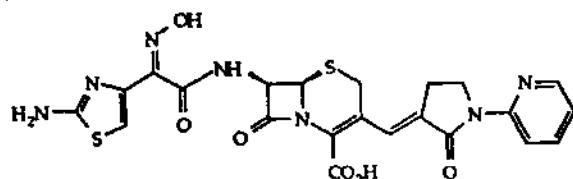
ИК - спектр (KBr): 3399, 1780, 1681, 1609, 1505 cm^{-1}



(6R, 7R)-7-[(2)-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 ($M+H$)⁺

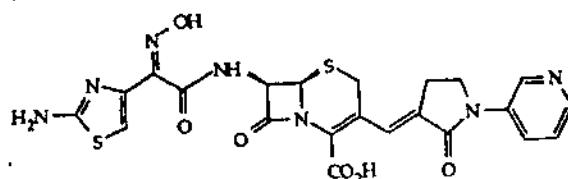
ИК - спектр (KBr): 1778, 1671, 1629, 1533, 1387 cm^{-1}



(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 cm^{-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

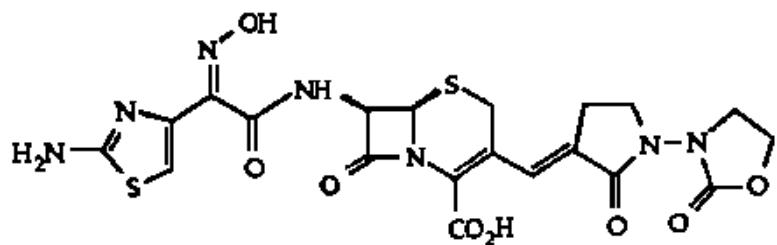
ИК - спектр (KBr): 3381, 1769, 1630, 1530, 1392 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 550 ($M+H$)⁺

Элементный анализ для $C_{20}H_{18}N_7O_8S_2Na$:

Вычислено С 43.71 Н 3.49 N 17.84 S 11.67

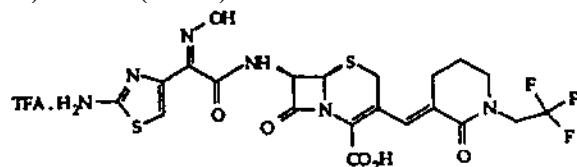
Найдено С 43.26 Н 3.57 N 17.63 S 11.47



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)

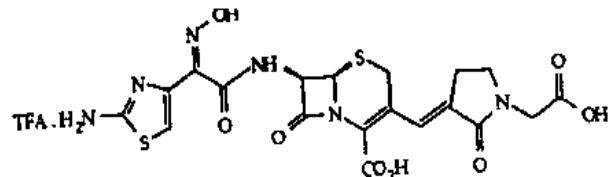
ИК - спектр (KBr): 1774, 1679, 1635 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 561.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



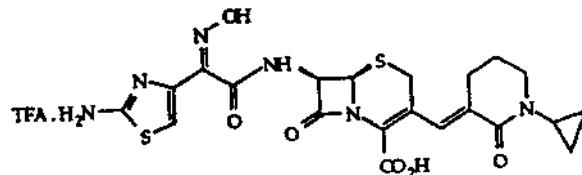
Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-карбоксиметил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.77)

ИК - спектр (KBr): 1776, 1673, 1635 cm^{-1}



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

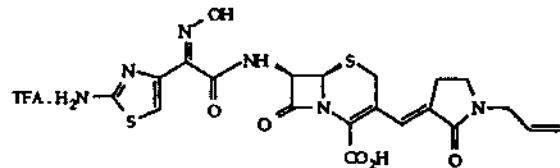
ИК - спектр (KBr): 1780, 1676, 1632 cm^{-1} Масс - спектр (ISP): 519.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



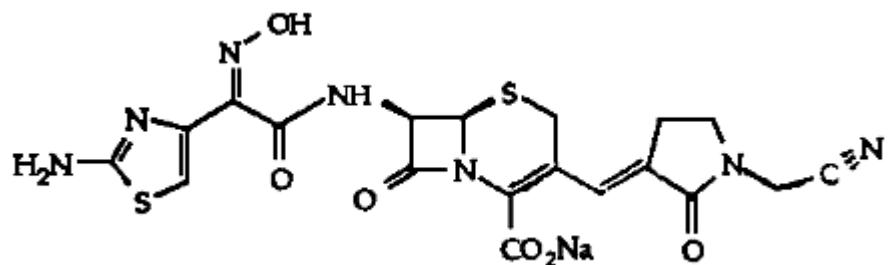
Трифторацетат (6R, 7R)-3-[(E)-1-аллил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1.2)

ИК - спектр (KBr): 1781, 1671, 1635 cm^{-1}

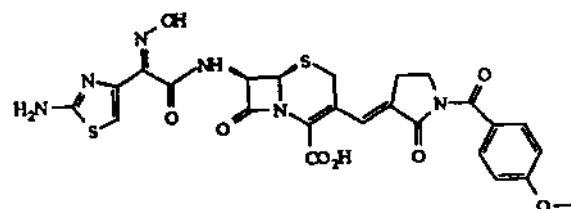
Масс - спектр (ISP): 505.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-цианометил-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

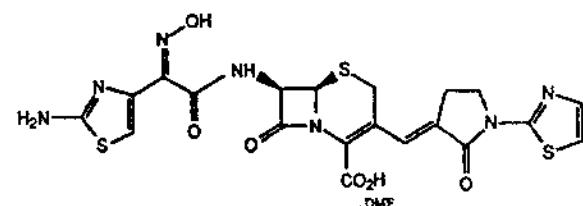
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(4-метоксибензоил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК - спектр (KBr): 1782, 1729, 1669 cm^{-1} Масс - спектр (ISP): 599.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

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

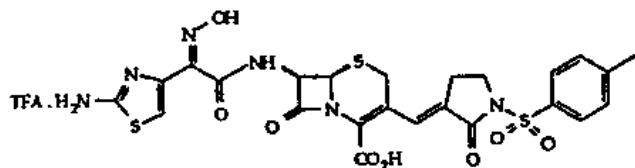
ИК - спектр (KBr): 1781, 1677, 1496 cm^{-1} Масс - спектр (ISP): 572.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Диметилформамид (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

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)

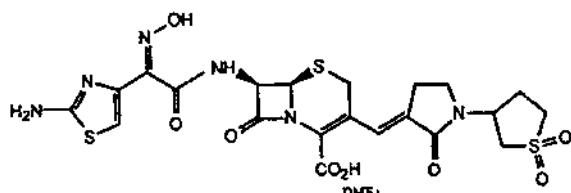
ИК - спектр (KBr): 1778, 1679, 1629 cm^{-1} Масс - спектр (ISP): 619.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



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}

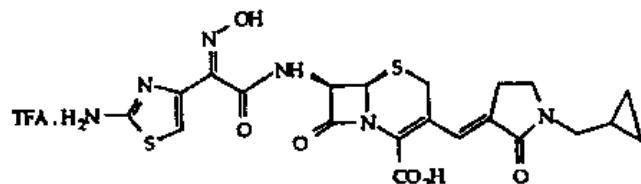
Масс - спектр (ISP): 583.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклогексилметил-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}

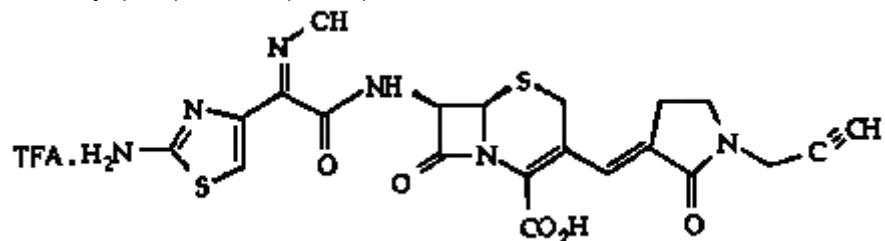
Масс - спектр (ISP): 519.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



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}

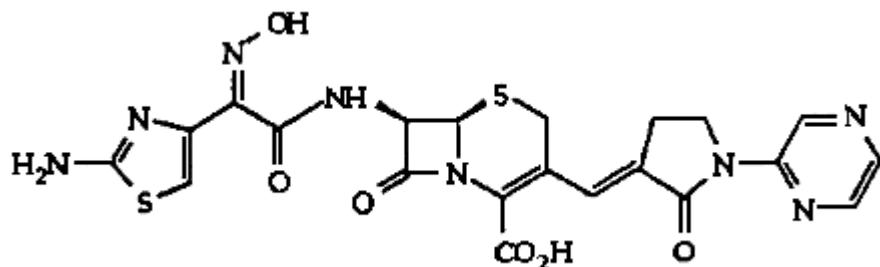
Масс - спектр (ISP): 503.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-3-пиразин-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



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 ланолом и n-гексаном и сушили. Выход: 1.33 г кристаллов бежевого цвета (83 %)

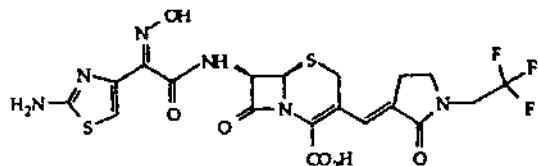
ИК - спектр (KBr): 1770 (C=O)

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



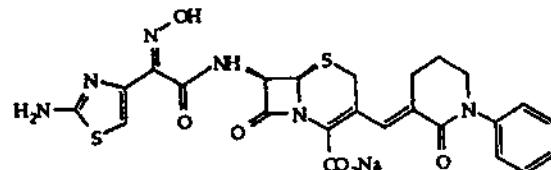
Пример 13.

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 ммоля) триэтилсилана и 1 мл трифторуксусной кислоты по частям при 0°C добавляли 200 мг (0.25 ммоля) (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксииминоацетиламино]-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 отделилось, собирали, промывали диэтиловым эфиром и n-гексаном и сушили. Твердое вещество супензировали в 10 мл воды и 1 мл ацетонитрила и pH устанавливали 6.5 добавлением 1N раствора гидроокиси натрия. Ацетонитрил удаляли в вакууме и остаток хроматографировали на обращенно-фазовом силикагеле (opti up) с водой в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали. Выход: 43 мг (30 %)

ИК - спектр (KBr): 1762, 1670, 1630 см⁻¹

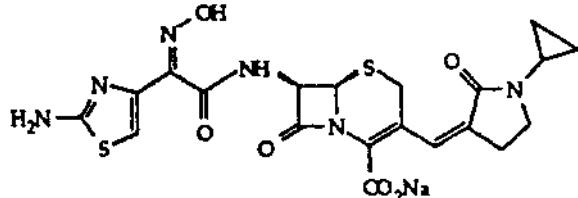
Масс - спектр (ISP): 555.4 (M+H)⁺



Способом, описанным выше, получали следующие дополнительные соединения:

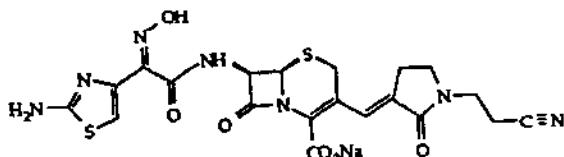
Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(Z)-1-циклогексил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

ИК - спектр (KBr): 1762, 1667 cm^{-1}
Масс - спектр (ISN): 503.2 (M-Na)⁰



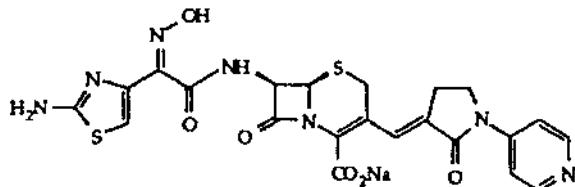
Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(2-цианоэтил)-2-оксопирролидин-2-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

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 (1SN): 557.2 [(M-Na)⁰+NH₃]



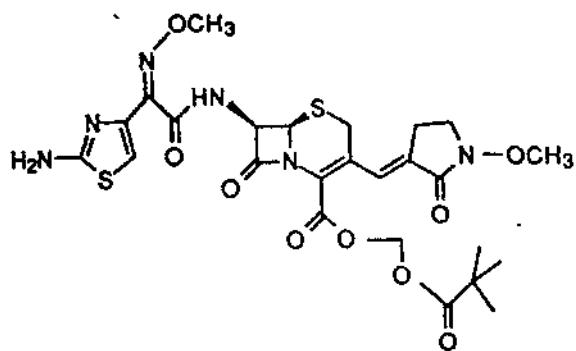
Пример 14.

(2,2-диметил-1-оксопропокси)-метиловый эфир

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[[2-(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-(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), р-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 указанное в заголовке соединение с 46 % выходом.

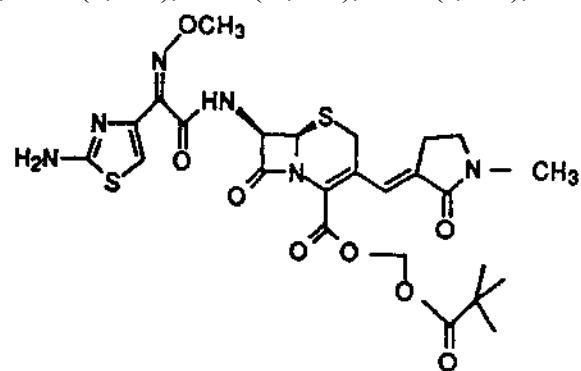
Спектр ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1.23 (s, 9H), 2.90 (1H, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.12 (d, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.90 (q, 2H), 6.03 (q, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.33 (s, 1H)



Описанным выше способом получали следующие дополнительные соединения:

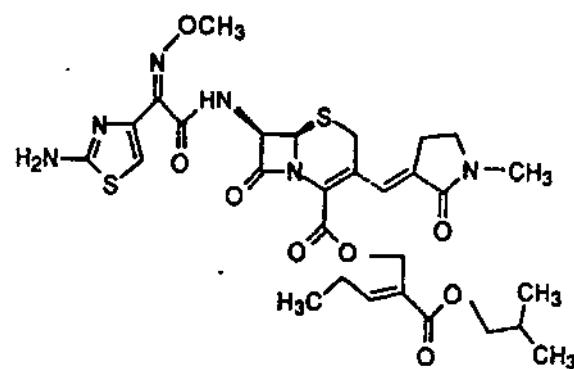
(2,2-диметил-1-оксопропокси)-метиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 1.23 (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)



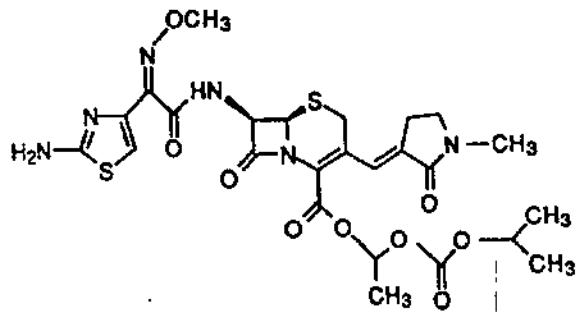
2-[(2-метилироиокси)карбонил]-2-пентениловый эфир [6R-[2(E), 3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

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)



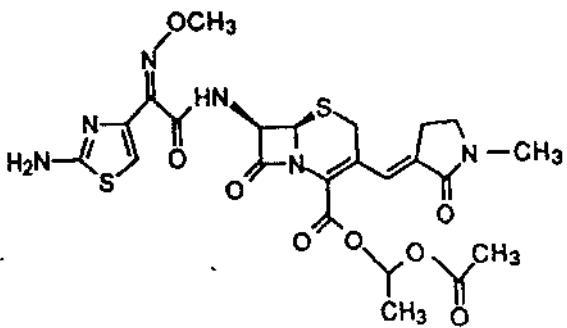
2-[(2-метилэтокси)карбонил]окси-этиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

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).



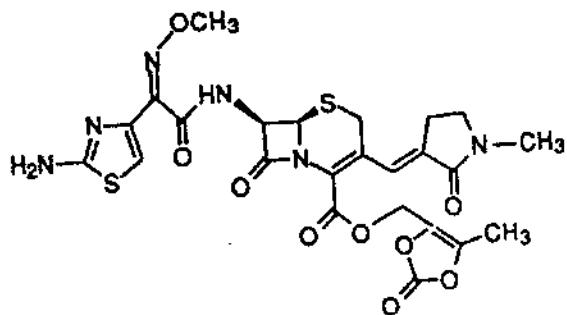
1-(ацетилокси)-этиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил) (метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

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)



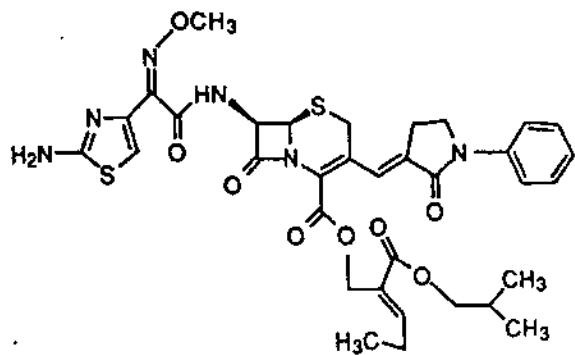
(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден) метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

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)



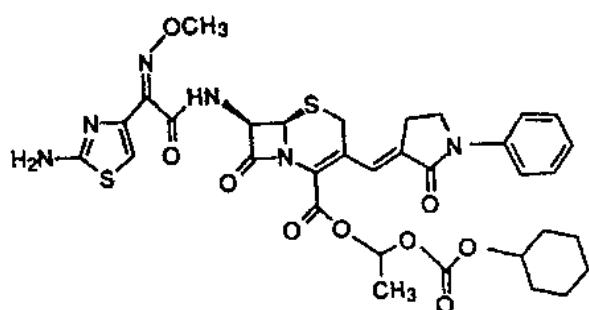
2-[(2-метилпропокси)карбонил]-2-пентениловый эфир [6R-[2(E), 3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)-ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК - спектр (KBr): 2960, 1789, 1689, 690 см⁻¹



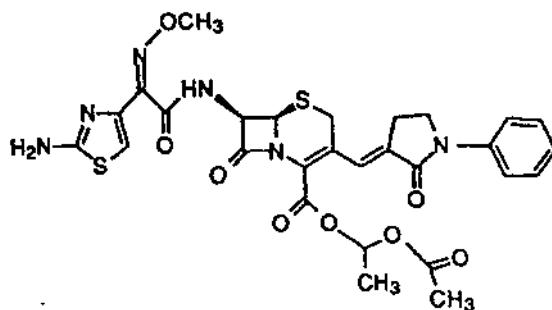
1 -[(циклогексилокси)карбонил]окси]-этиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)-ацетил]амино]-8-оксо-3-[2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилiden]метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК - спектр (KBr): 2950, 1789, 1760, 1689, 692 cm^{-1}



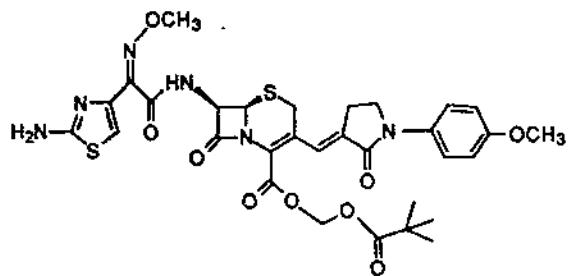
1 - (ацетилокси) -этиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-3-[2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилiden]метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

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)



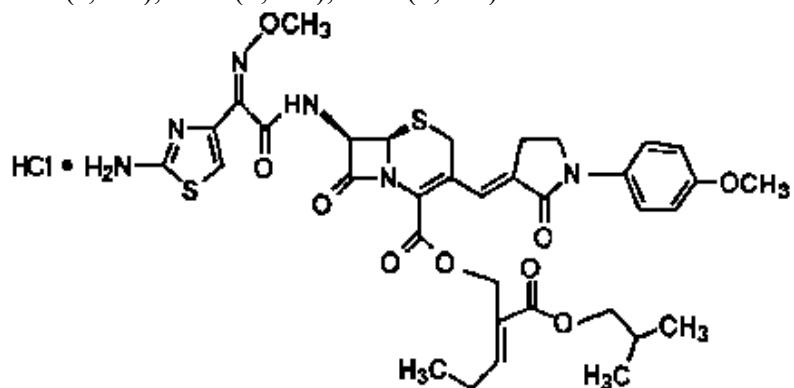
(2,2-диметил-1-оксопропокси)-метиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-пирролидинилiden]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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]метил1-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

Спектр ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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)

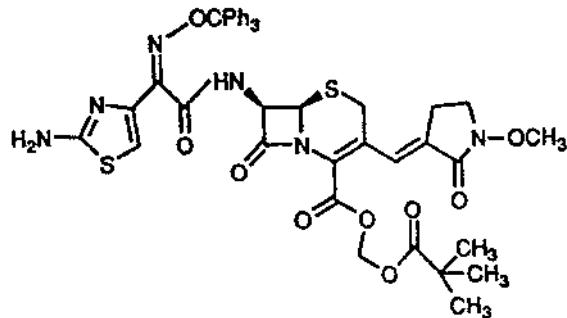


Пример 15.

(2,2-диметил-1-оксопропокси)-метиловый 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 mM), 18-краун-6 эфиру (80 мг, 0.34 mM) и диметилформамиду (3.5 мл), охлажденным в водяной бане со льдом, добавляли бикарбонат натрия (180 мг, 1.3 mM) и перемешивали 20 минут. К смеси добавляли пивалоилоксиметилюид (0.5 г, 2.1 mM), 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 мл: 100 мл). Твердое вещество отфильтровывали и очищали на силикагеле (смесь дихлорметан/метанол в отношении 98:2). Получали 0.39 мг (64 %) указанного в заголовке соединения.

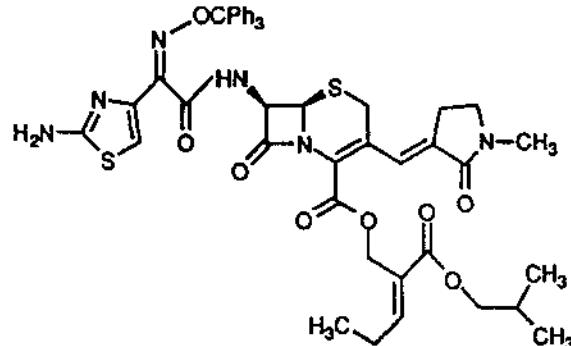
ИК - спектр (KBr): 3435, 1789, 1750, 1690, 698 cm^{-1}



Описанным выше способом получали следующие дополнительные соединения: 2-[(2-метилпропокси)карбонил]-2-пентениловый эфир [6R-[2E, 3(E), 6 α , 7 β (Z)]-7-

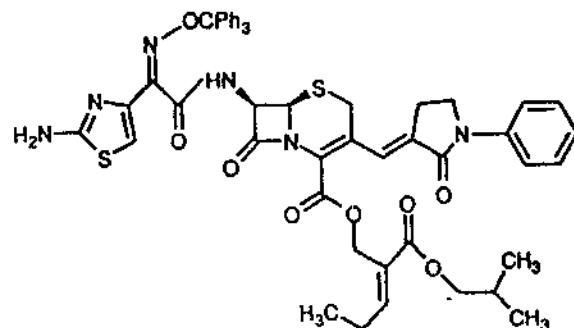
[[(2-амино-4-тиазолил)[(трифенилметокси)-имино]ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК - спектр (KBr): 3441, 1789, 1717, 1685, 701 cm^{-1}



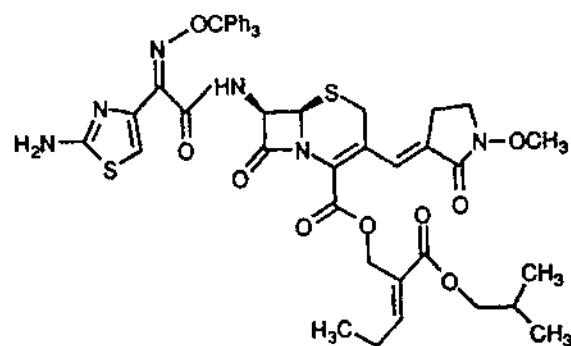
2-[(2-метилпропокси)карбонил]-2-пентениловый эфир [6R-[2(E), 3 (E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил) [(трифенилметокси)-имино]ацетил]амино]-8-оксо-3-[(2-оксо-1-фенил-3-пирролидинилиден)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК - спектр (KBr): 3430, 1789, 1710, 1692, 700 cm^{-1}



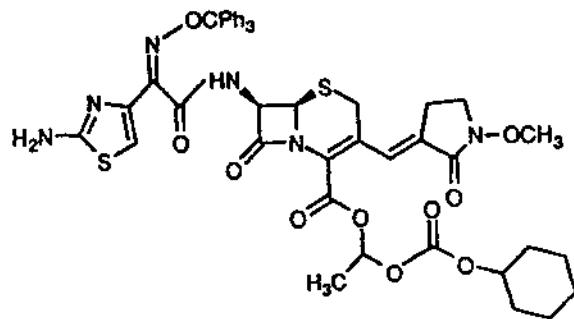
2-[(2-метилпропокси)карбонил]-2-пентиловый эфир [6R-[2(E), 3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(трифенилметокси)-имино]ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК - спектр (KBr): 3440, 1789, 1717, 1685, 700 cm^{-1}

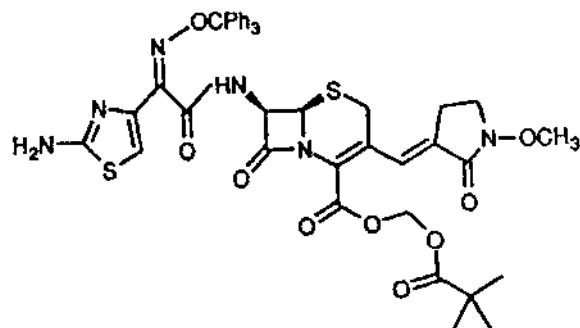


1 - [[(циклогексилокси)карбонил]окси]-этиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил) (трифенилметокси)имино] -ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

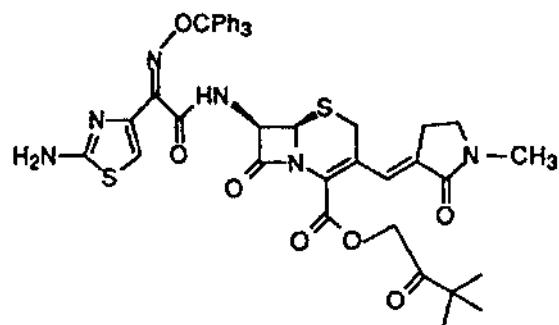
ИК - спектр (KBr): 3440, 1790, 1758, 1700, 700 cm^{-1}



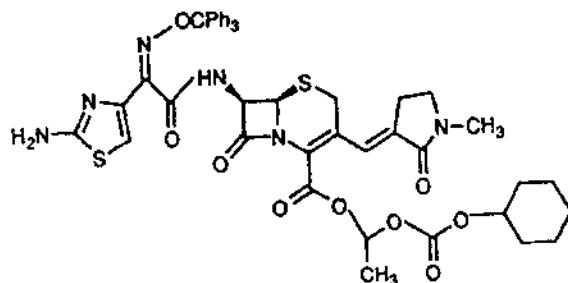
(2,2 -диметил-1 -оксопропокси) - метиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] [(трифенилметокси)имино]-ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты
 ИК - спектр (KBr): 3435, 1789, 1750, 1690, 698 cm^{-1}



3,3-диметил-2-оксобутиловый эфир [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (трифенилметокси) имино]ацетил]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): 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]амино]-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)-метиловый эфир (6R, 7R)-7-[(Z)-(2-аминотиазол-4-ил)-тритилоксиминоацетиламино] - 3 - [(E) -2 -оксо-1 -(2-трифторметил)-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

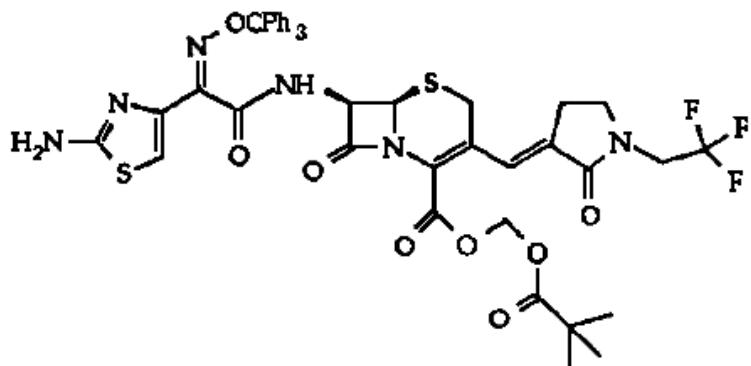
1.893 г (2.4 ммоля) (6R, 7R)-7-[(Z)-(2-аминотиазол-4-ил)-тритилоксимино-ацетиламино]-3-[(E)-2-оксо-1-(2-трифторметил)-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты растворяли в 25 мл диметилформамида и охлаждали до 0 - 5°C. Добавляли 263 мг 1,1,3,3-тетраметилгуанидина в 1 мл диметилформамида с последующим добавлением 598 мг (2.4 ммоля) пивалоилоксиметилйодида в 1.0 мл диметилформамида и смесь перемешивали 2 ч 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 n-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:

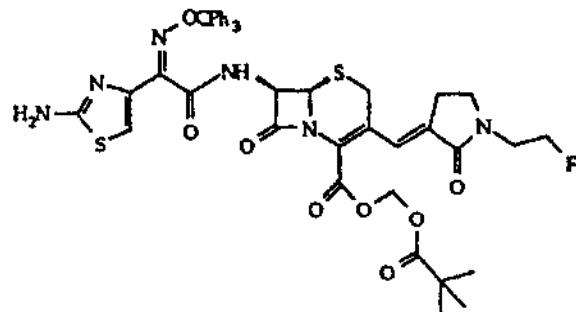
(2,2 -диметил-1-оксопропокси) - метиловый эфир (6R, 7R)-7-[(Z)-(2-аминотиазол-4-ил)-тритилоксиминоацетиламино] -3-[(E)-1-(2-фторэтил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5 -тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

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



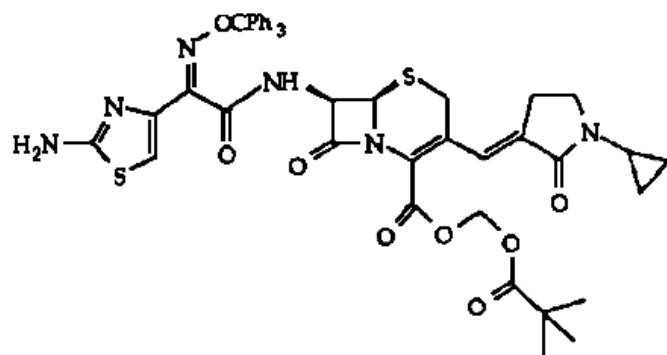
(2,2-диметил-1-оксопропокси)-метиловый эфир (6R, 7R)-7-[(Z)-(2-аминотиазол-4-ил)-тритилоксиминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклогексил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК - спектр (KBr): 1789, 1753, 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

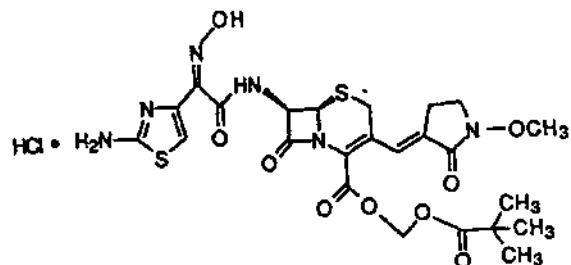


Пример 17.

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) -метиловый 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 хлористоводородную кислоту, перемешивали 30 мин и твердое вещество осаждали добавлением 20 мл этилового эфира. Твердое вещество собирали и получали 0.19 г (86.4 %) указанного в заголовке соединения.

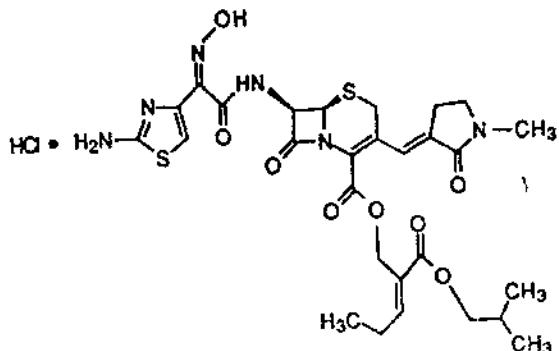
ИК - спектр (KBr): 1785, 1752, 1680, 1630, 1375 cm^{-1}



Описанным выше способом получали следующие дополнительные соединения:

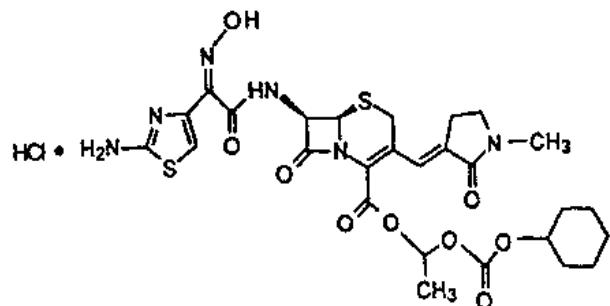
Гидрохлорид 2-[(2-метилпропокси)карбонил]-2-пентениловый эфир [6R-[2(E), 3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)ацетил]-амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК - спектр (KBr): 3261, 1786, 1717, 1683, 1676 cm^{-1}



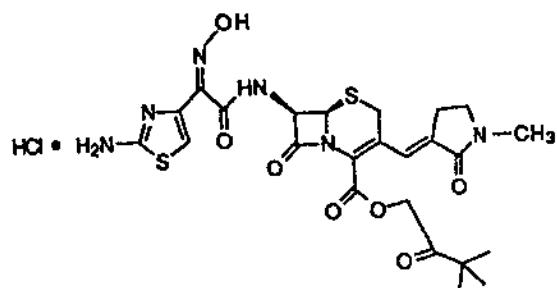
Монохлористо-водородная соль 1-[[[(циклогексилокси)карбонил]окси]-этилового эфира [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино) ацетил]амино]-3-[(1-

метил-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты



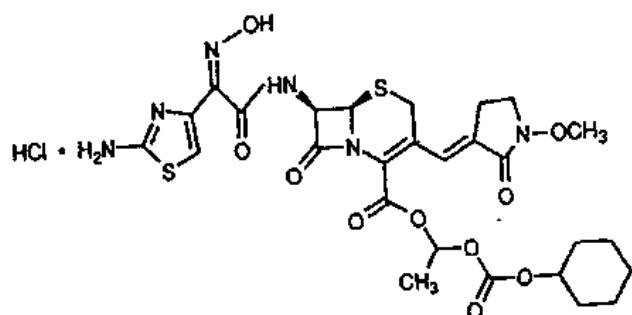
Моногидрохлорид 3,3 -диметил-2-оксобутилового эфира [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метил-2-оксо-3- пирролидинилиден) метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

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 (шир.s, 2H), 9.70 (d, 1H), 12.00 (шир.8, 1H)



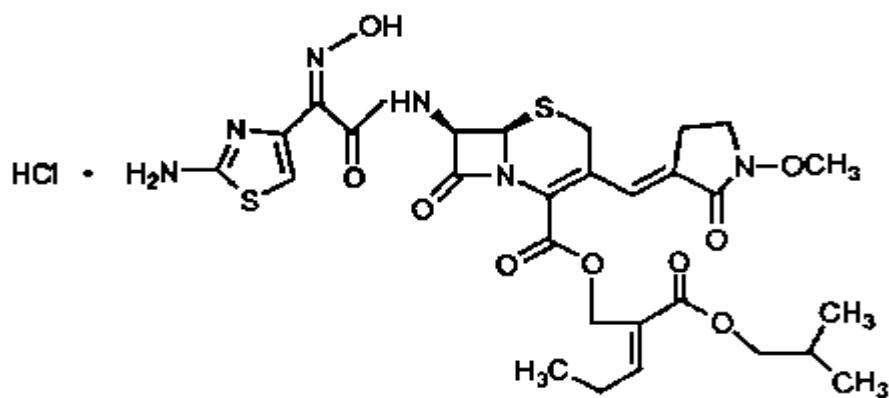
Моногидрохлорид 1-[(циклогексилокси)карбонил]окси-этилового эфира [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил)(оксиимино)ацетил]амино]-3-[(1-метокси-2-оксо-3-пирролидинилиден)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

ИК - спектр (KBr): 2950, 1788, 1758, 1680, 1630 см⁻¹



Моногидрохлорид 2 - [(2 -метилпропокси)карбонил]-2-пентенилового эфира [6R-[2(E), 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

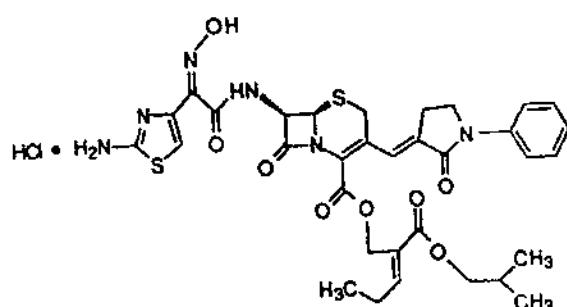
ИК - спектр (KBr): 3400, 2950, 1788, 1702, 1692 см⁻¹



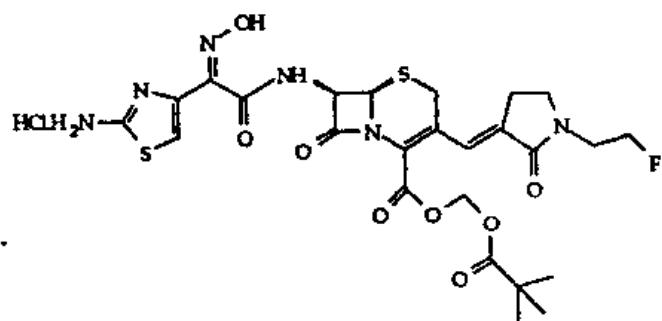
185

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

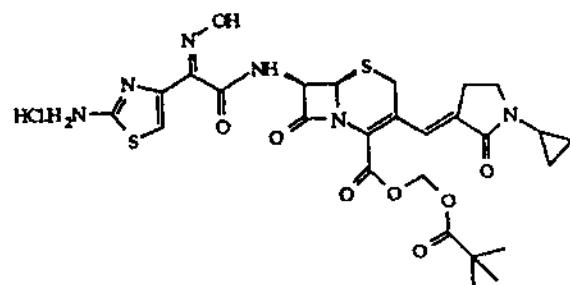
ИК - спектр (KBr): 3300, 3200, 1785, 1712, 1682, 690 cm^{-1}



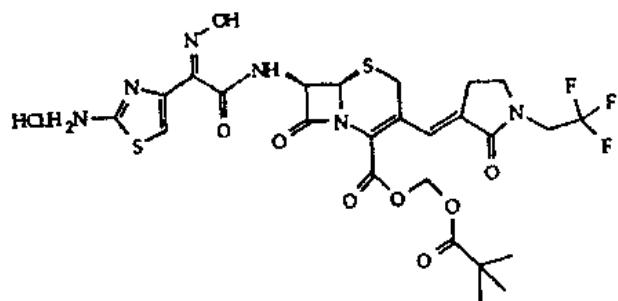
Гидрохлорид (2,2-диметил-1-оксопропокси)-метилового эфира (6R, 7R)-7-((Z)-(2-аминотиазол-4-ил)оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-(2-фторэтил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)



Гидрохлорид (2,2 - диметил-1-оксопропокси) - метилового эфира (6R, 7R)-7-[(Z)-(2-аминотиазол-4-ил)-оксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклогексил-2-оксо-пирролидин-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-(2-трифторэтил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)



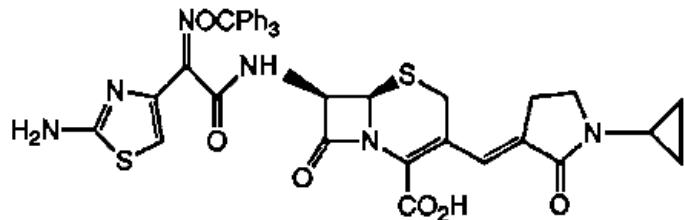
Пример 18.

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[2-амино-4-тиазолил)-[(трифенилметокси) иминоацетил] амино]-3-[[1-циклогексил-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-циклогексил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-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-тритилоксиминоацетат (1.60 г, 2.92 мМ) и перемешивали 15 ч. 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 % выход) указанного в заголовке соединения. Элементный анализ доля C₃₉H₃₄N₆O₆S₂

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

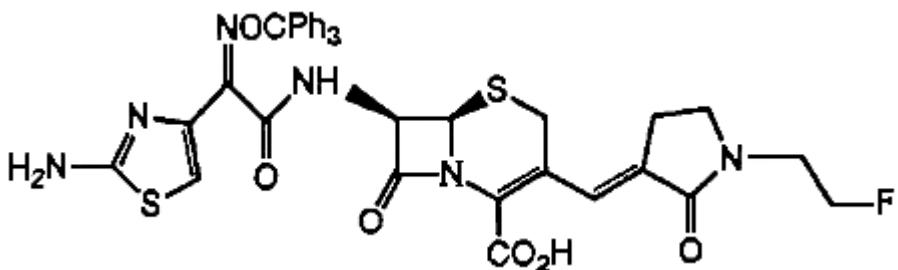


Пример 19.

[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-(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксиминоацетат (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 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 эгилацетатом (150 мл) в течение 30 минут и фильтровали. Выход составил 6.40 г (87.7 %) указанного в заголовке соединения.

Спектр ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) 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)

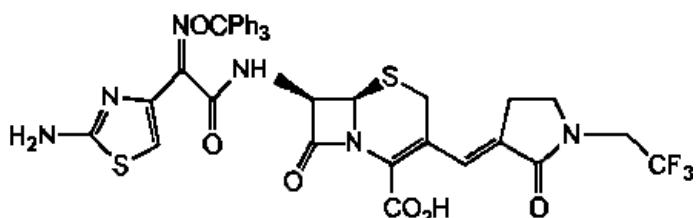


Пример 20.

[6R-[3(E), 6a, 7β(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), 6a, 7β(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, 6.9ММ) при комнатной температуре добавляли сухой диметилформамид (150 мл) и перемешивали. Добавляли бензотриазол-1-ил-(7)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-тритилоксиминоацетат (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 %) продукта, который по результатам анализов подтверждал получение указанного в заголовке соединения.

Спектр ^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ (частей на миллион) 3.10 (шир.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.

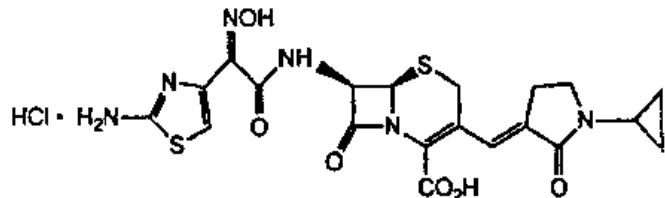
Монохлоргидрат [6R-[3(E), 6a, 7β(Z)]]-7-[[[2-амино-4-тиазолил]-[(оксиимино) ацетил] амино]-3-[[1-циклогексил-2-оксо-3-пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

[6R-[3(E), 6a, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] - [(трифенилметокси) имино]ацетил]амино]-3-[(1-циклогексил-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 роторном 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 второго выхода. Объединенные твердые фазы весили 3.91 г.

К упомянутым выше твердым веществам в метиловом спирте (80 мл) добавляли 1Н хлористоводородную кислоту в изопропаноле (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 дополнительный выход 0.77 г.

тельно 0.53 г твердого вещества. Общий выход составил 3.47 г (85.95 %) и было подтверждено получение указанного в заголовке соединения.

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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 (шир. s, 2H), 9.74 (d, 1H), 12.2 (s, 1H)

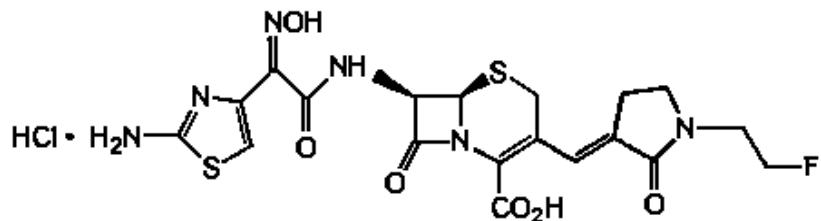


Пример 22.

Моногидрохлорид [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-карбоновой кислоты

[6R-[3(E), 6α, 7β(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 хлористоводородной кислоты в изопропаноле (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 %) подтвержденного анализами указанного в заголовке соединения.

Спектр ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2.95, 3.13 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.57, (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.51 (t, 1H), (1, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.84 (q, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 8.10 (шир.s, 2H), 9.63 (d, 1H), 11.85 (s, 1H)



Пример 23.

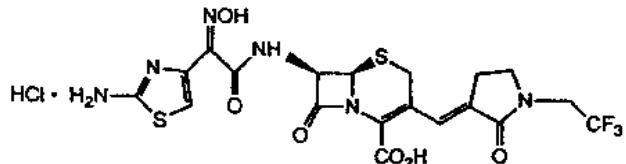
Моногидрохлорид [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[[2-амино-4-тиазолил)-(оксиимино) ацетил]амино]-3-[[1-(2,2,2-трифторэтил) -2 -оксо- 3 -пирролидинилиден]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[(2-амино-4-тиазолил)-[(трифенилметокси) имино]ацетил]амино]-3-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-3-пирролидинилидси)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 роторном 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 хлористоводородную кислоту в изопропаноле (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. Концентрированием маточного раствора получали дополнительно 0.17 г. Объединенные твердые вещества составили 3.35 г (выход 90.3 %) соединения, указанного в названии примера.

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 (br.s, 2H), 9.80 (d, 1H), 12.3 (s, 1H)

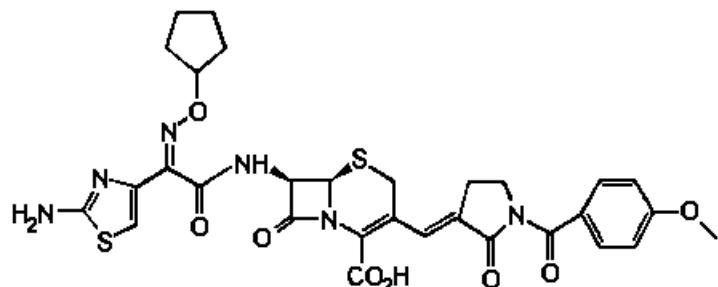


Пример 24.

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксииминоацетиламино]-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 ммоля) Трифторацетата (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) растворяли в 10 мл диметилформамида и добавляли 525 мг (1.3 ммоля) 2-бензотиазолилового тиоэфира (2-аминотиазол-4-ил)-(Z)-2-циклопентилоксиимино-уксусной кислоты и смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. 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 %) бледно-желтого порошка.

ИК - спектр (КВт): 1784, 1727, 1672 см⁻¹

Масс - спектр (ISP): 667.4 (M+H)⁺

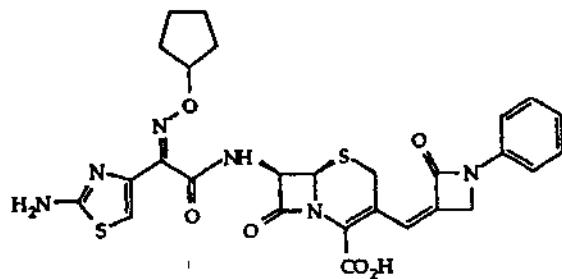


По описанному выше процессу получали следующие дополнительные соединения:

(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

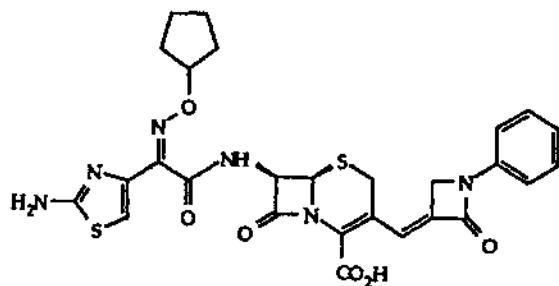
ИК - спектр (КВт): 1765, 1723, 1675, 1527 см⁻¹

Масс - спектр (ISP): 595.3 (M+H)⁺

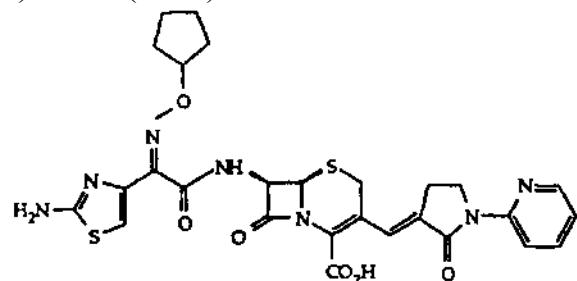


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксиимино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-фенилазетидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

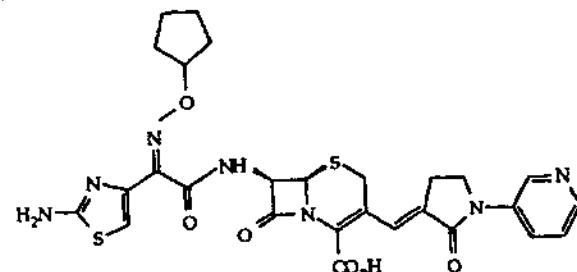
ИК - спектр (КВт): 1781, 1745, 1675 см⁻¹

Масс - спектр (ISP): 595.4 ($M+H$)⁺

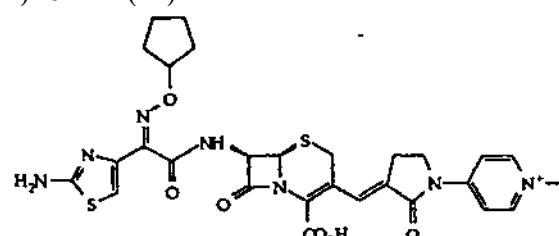
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-цикlopентилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-пиридин-2-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК - спектр (KBr): 3414, 1782, 1689, 1625, 1529, 1468, 1385 cm^{-1} Масс - спектр (ISP): 610.4 ($M+H$)⁺

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотаазол-4-ил)-2-цикlopентилоксииминоацетиламино]-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

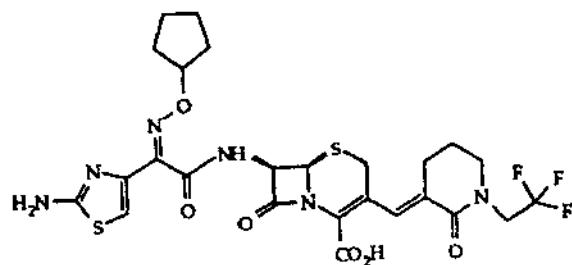
ИК - спектр (KBr): 3420, 1767, 1677, 1618, 1386 cm^{-1} 

(6R, 7R)-4-[(E)-3-[(7-1(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-цикlopентилоксииминоацетиламино]-2-карбокси-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-3-илметилен]-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-аминотиатол-4-ил)-2-цикlopентилоксиимино-ацетиламино]-3-[(E)-1-(2,2,2-трифтогорэтил)-2-оксопиперидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

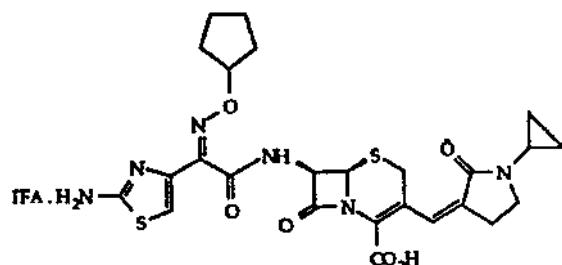
ИК - спектр (KBr): 1781, 1660, 1625 cm^{-1} Масс - спектр (ISP): 627.4 ($M-H$)⁺



Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2- циклопентилоксиимино-ацетиламино]-3-[(Z)-1-циклогексил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:0.31)

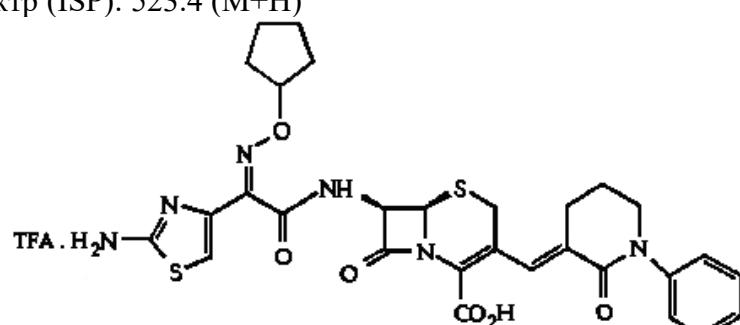
ИК - спектр (KBr): 1780, 1690, 1676 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 573.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



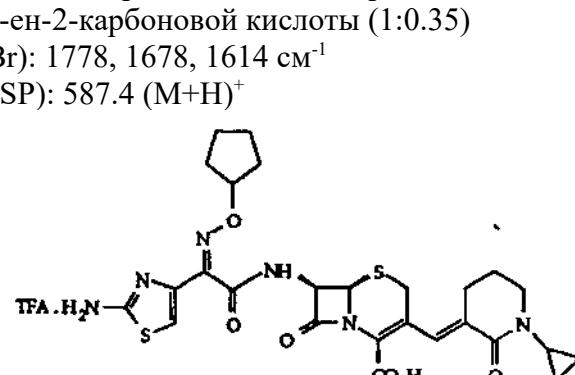
ИК - спектр (KBr): 1783, 1665 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 523.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



ИК - спектр (KBr): 1778, 1678, 1614 cm^{-1}

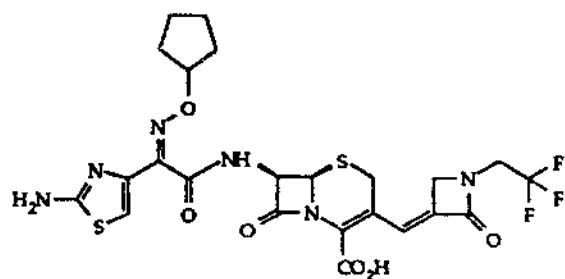
Масс - спектр (ISP): 587.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2- аминотиазол-4-ил)-2-циклогексилоксиимино-ацетиламино]-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}

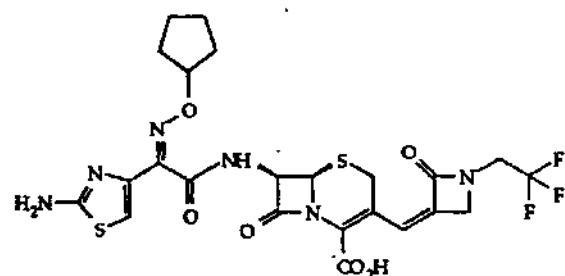
Масс - спектр (ISP): 601.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



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

ИК - спектр (KBr): 1765, 1738, 1676 cm^{-1}

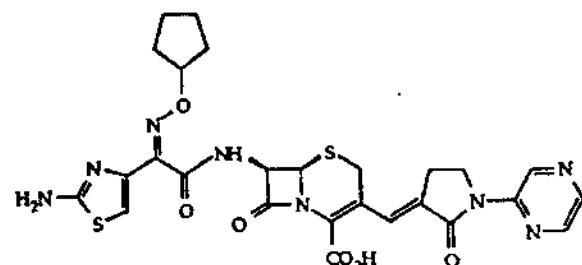
Масс - спектр (ISP): 601.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-цикlopентилоксиимино-ацетиламино]-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}

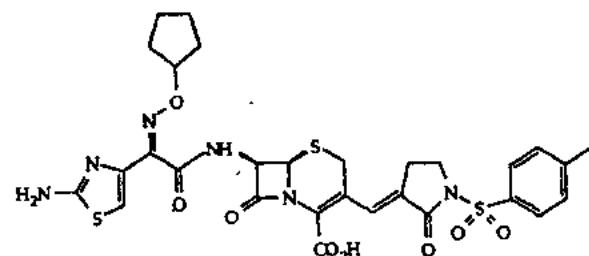
Масс - спектр (ISP): 611.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-цикlopентилоксиимино-ацеталамино]-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}

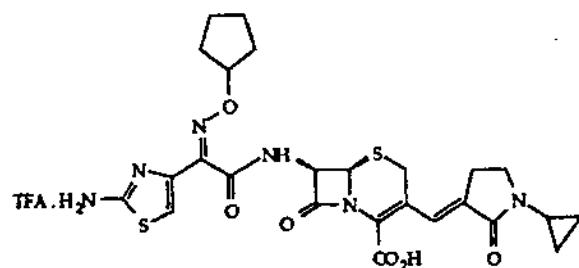
Масс - спектр (ISP): 687.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-цикlopентилоксиимино-ацетиламино]-3-[(E)-1-циклогексил-2-оксо-пирролидин-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}

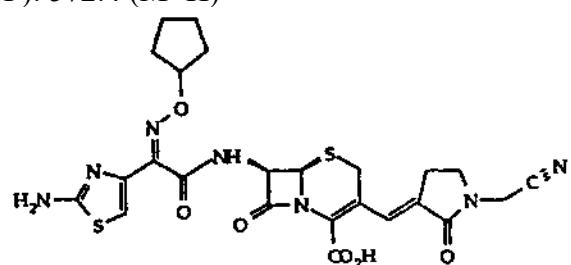
Масс - спектр (ISP): 573.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



(6R, 7R)-7-[(7)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-цикlopентилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-цианометил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК - спектр (KBr): 1781, 1681, 1629 см⁻¹

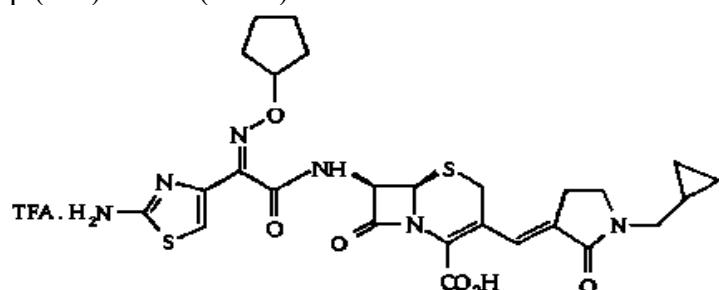
Масс - спектр (ISP): 572.4 (M+H)⁺



Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-цикlopентилоксииминоацетиламино]-3-[(E)-1-циклогексилметал-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): 1782, 1675, 1629 см⁻¹

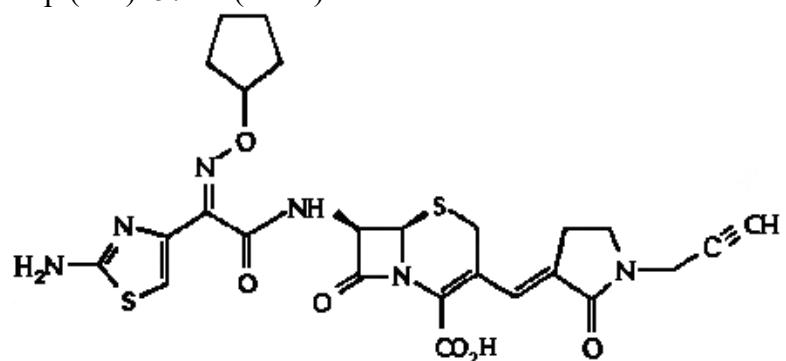
Масс - спектр (ISP): 587.4 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-il)-2-циклооктенилоксииминоацетиламино]-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 см⁻¹

Масс - спектр (ISP): 571.4 (M+H)⁺



Пример 25.

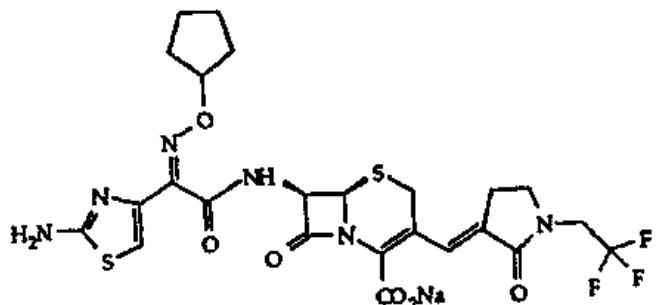
Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-il)-2-цикlopентилоксииминоацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-5-

тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)

600 мг (1.53 ммоля) 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) растворяли в 25 мл диметилформамида и перемешивали 1 час при комнатной температуре перед добавлением 694 мг (1.71 ммоля) 2-бензотиазолилового тиоэфира (2-аминотиазол-4-ил)-(Z)-2-цикlopентилоксиминоуксусной кислоты. Через 4 часа реакционную смесь концентрировали до 10 мл и добавляли 2Н раствор 2-этилкапроната натрия и ацетоне (1.5 мл). Раствор выливали в 50 мл диэтилового эфира, и выделившийся твердый продукт отфильтровывали и сушили. Твердое вещество очищали обращенно – фазовой хроматографией на opti-up геле с градистом смеси вода/ацетонитрил в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Выход: 430 мг (44 %)

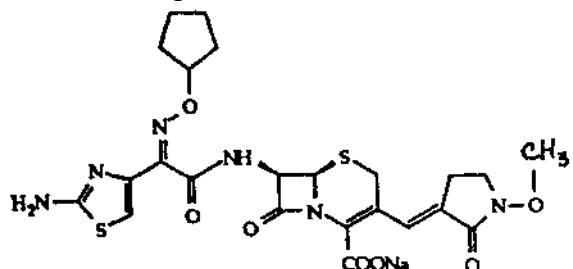
ИК - спектр (KBr): 1766, 1681, 1529 cm^{-1}

Масс - спектр (ISN): 630.3 [(M+NH₃)-Na]⁺



Описанным выше способом получали следующие дополнительные соединения:

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

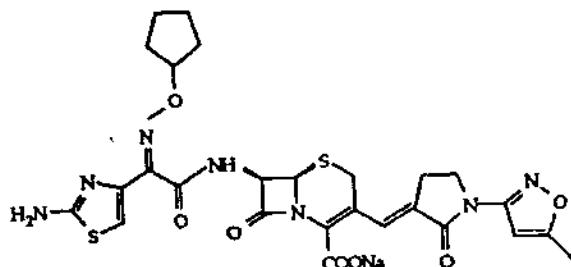


Это соединение идентично предыдущему соединению, описанному в примере 1а.

Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-цикlopентилоксимино-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-карбоновой кислоты (1:1)

ИК - спектр (KBr): 3427, 1705, 1689, 1610, 1505 cm^{-1}

Масс - спектр (ISN): 629.5 (M-Na+NH₃)

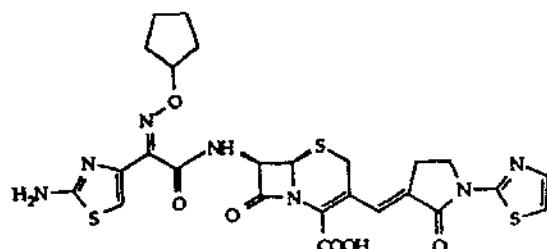


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-цикlopентилоксимино-ацеталамино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-тиазол-2-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]

окт-2-ен-2-карбоновая кислота

ИК - спектр (KBr): 3420, 1767, 1681, 1620, 1504 cm^{-1}

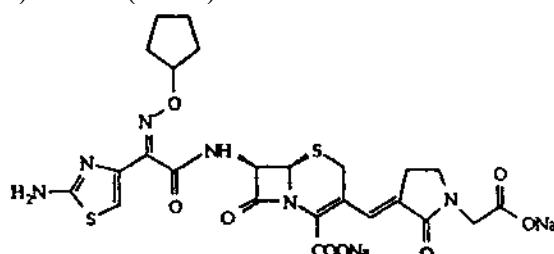
Масс - спектр (ISN): 614.3 ($M\text{-Na}$) $^{\ominus}$; 631.1 ($M\text{-Na+NH}_3$) $^{\ominus}$



Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2- циклопентилоксимино-ацетиламино]-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}

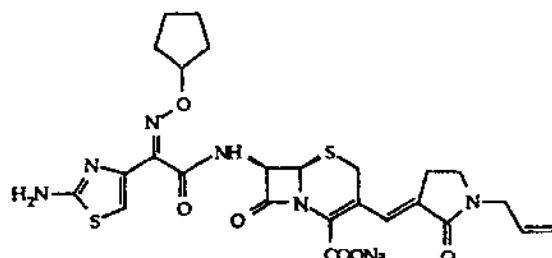
Масс - спектр (ISP): 591.4 ($M\text{+H}$) $^{\oplus}$



Натриевая соль (6R, 7R)-3-[(E)-1-аллил-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2- циклопентилоксиминоацетиламино]-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 ($M\text{+H}$) $^{\oplus}$



Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2- циклопентилоксимино-ацетиламино]-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)

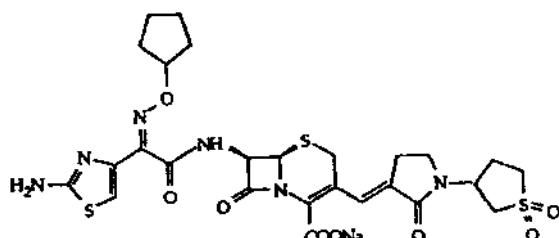
ИК - спектр (KBr): 1767, 1675, 1620, 1528 cm^{-1}

Масс - спектр (ISN): 649.4 ($M\text{-Na}$) $^{\ominus}$; 666 ($M\text{-Na+NH}_3$) $^{\ominus}$

Элементный анализ:

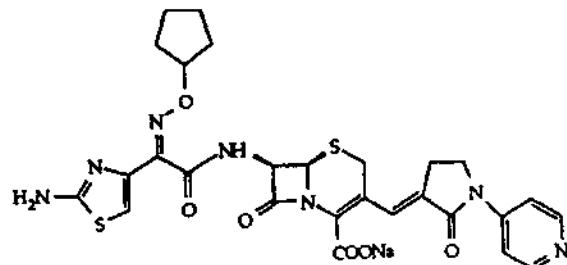
Вычислено C 46.42 H 4.34 N 12.49 S 14.30

Найдено C 46.11 H 5.00 N 12.39 S 14.05



Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2- циклопентилоксимино-

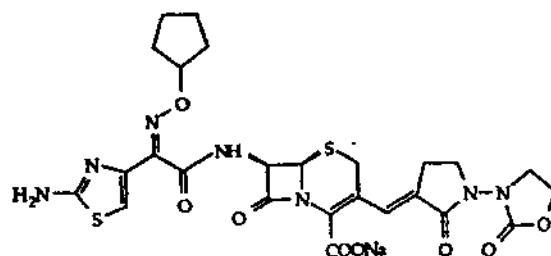
ацетил]амино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-пиридин-4-илпирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1)



Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксимино-ацетиламино]-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}

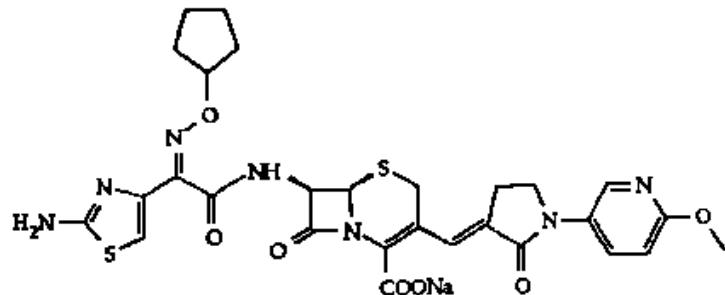
Масс - спектр (ISP): 550.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксимино-ацетиламино]-3-[(E)-1-(6-метоксиридин-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}

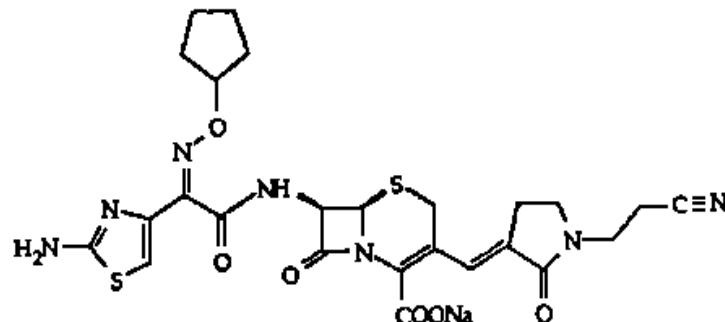
Масс - спектр (ISP): 655.2 ($\text{M}+\text{NH}_3$); 638.3 ($\text{M}-\text{Na}$)⁻



Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксимино-ацетиламино]-3-[(E)-1-(2-цианоэтил)-2-оксопирролидин-3-илиденметил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновый кислоты (1:1)

ИК - спектр (KBr): 2244, 1765, 1672, 1621 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 586.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



Пример 26.

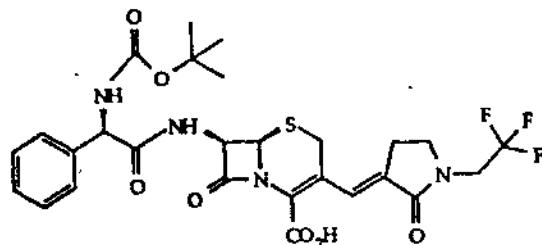
а) (6R, 7R)-7-[(R)-2-трет.-бутоксикарбониламино-2-фенилацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-пирролидин-4-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

1.88 г (7.47 ммоля) N-трет.-бутоксикарбонил-D- α -фенилглицина в 20 мл диоксана охлаждали до 10 - 15°C и обрабатывали 1.2 мл (8.3 ммоля) триэтиламина и 0.79 мл (8.3 ммоля) этилового эфира хлормуравьиной кислоты. Через 5 мин полученный раствор добавляли к раствору 2.35 г (6 ммоля) 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 на 100 мл этилацетата и 50 мл воды, сушили над сульфатом магния и концентрировали до 30 мл. Добавляли 200 мл n-гексана, выделялось твердое вещество, которое отфильтровывали, промывали n - гексаном и сушили. Твердое вещество перемешивали в 35 мл диэтилового эфира в течение 30 мин, снова фильтровали и сушили.

Выход: 2.8 г порошка бежевого цвета (77 %)

ИК - спектр (KBr): 1784, 1694, 1495 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 611.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

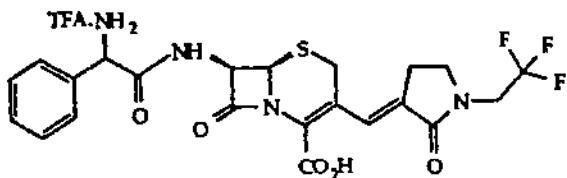


б) Трифторацетат (6R, 7R)-7-[(R)-2-амино-2-фенилацетиламино]-8-оксо-3-[(E)-5-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-пирролидин-4-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты

1.0 г (1.64 ммоля) (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 %)

ИК - спектр (KBr): 1779, 1690, 1521 cm^{-1}

Масс - спектр (ISP): 509.3 ($\text{M}-\text{H}$)⁻



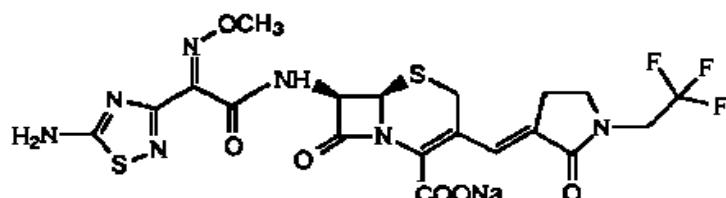
Пример 27.

Натриевая соль (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-метоксиимино-ацетиламино]-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 ммоля) 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 ммоля) 2Н 2- этилкапроната натрия в ацетоне. Затем смесь выливали в 100 мл диэтилового эфира, твердое вещество отфильтровывали, промывали эфиром и сушили. Его очищали обращенно-фазовой хроматографией на opti-up геле, используя воду в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, смешивали и лиофилизировали. Выход: 380 мг (65 %) 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- трифторметил)пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

600 мг (1.53 ммоля) трифторметата (E)-(6R, 7R)-7-амино-8-оксо-3-[1-(2,2,2-трифторметил)-2-оксо-пирролидин-3-илиденметил]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (1:1) суспензировали в 25 мл диметилформамида и перемешивали 1 час при комнатной температуре. Затем добавляли 774 мг (1.84 ммоля) 2-бензотиазолиевого 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.

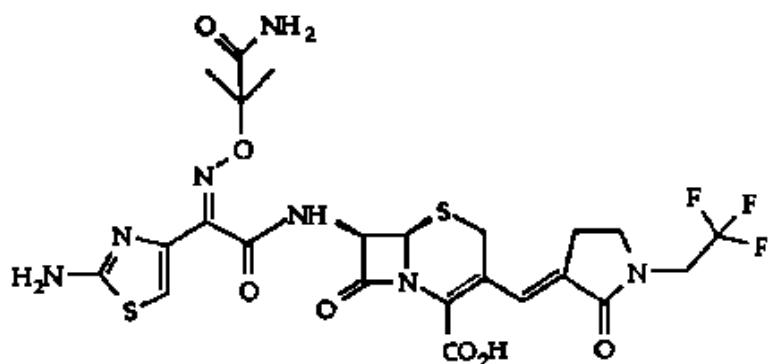
Выход: 610 мг (63 %) порошка бежевого цвета

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 С 43.74 Н 3.83 N 15.52 S 10.15

Найдено С 43.83 Н 3.81 N 15.35 S 10.20

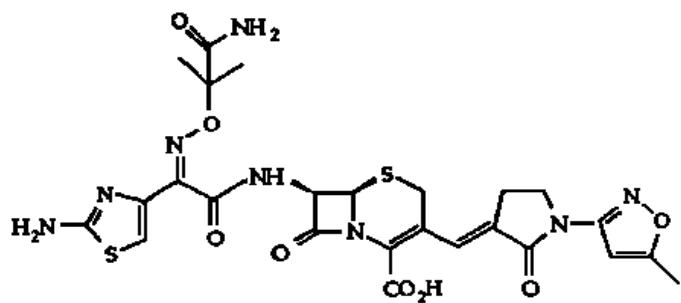


Описанным выше способом получали следующее дополнительное соединение:

(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

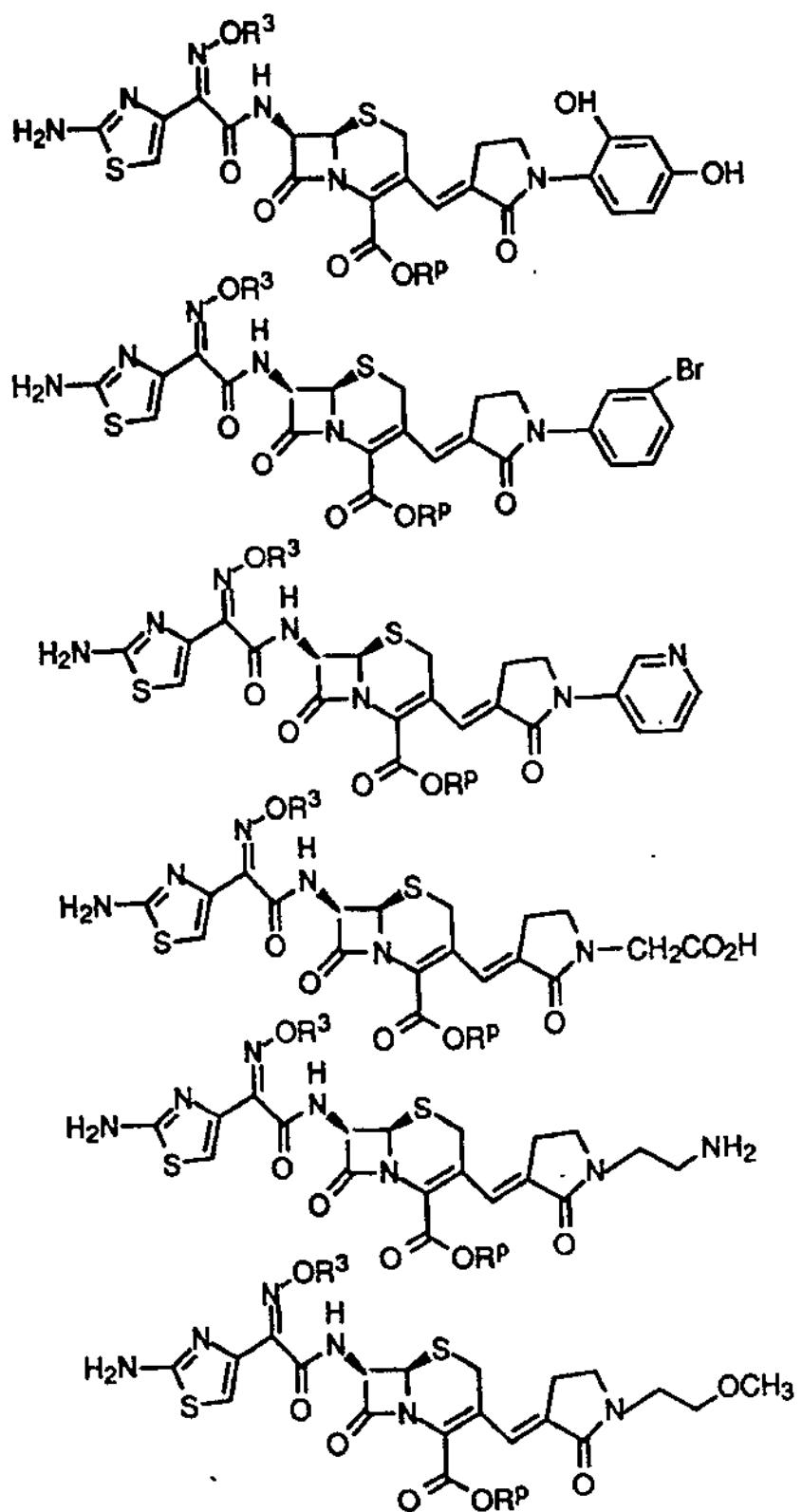
Масс - спектр (ISP): 631.3 (M+H)⁺

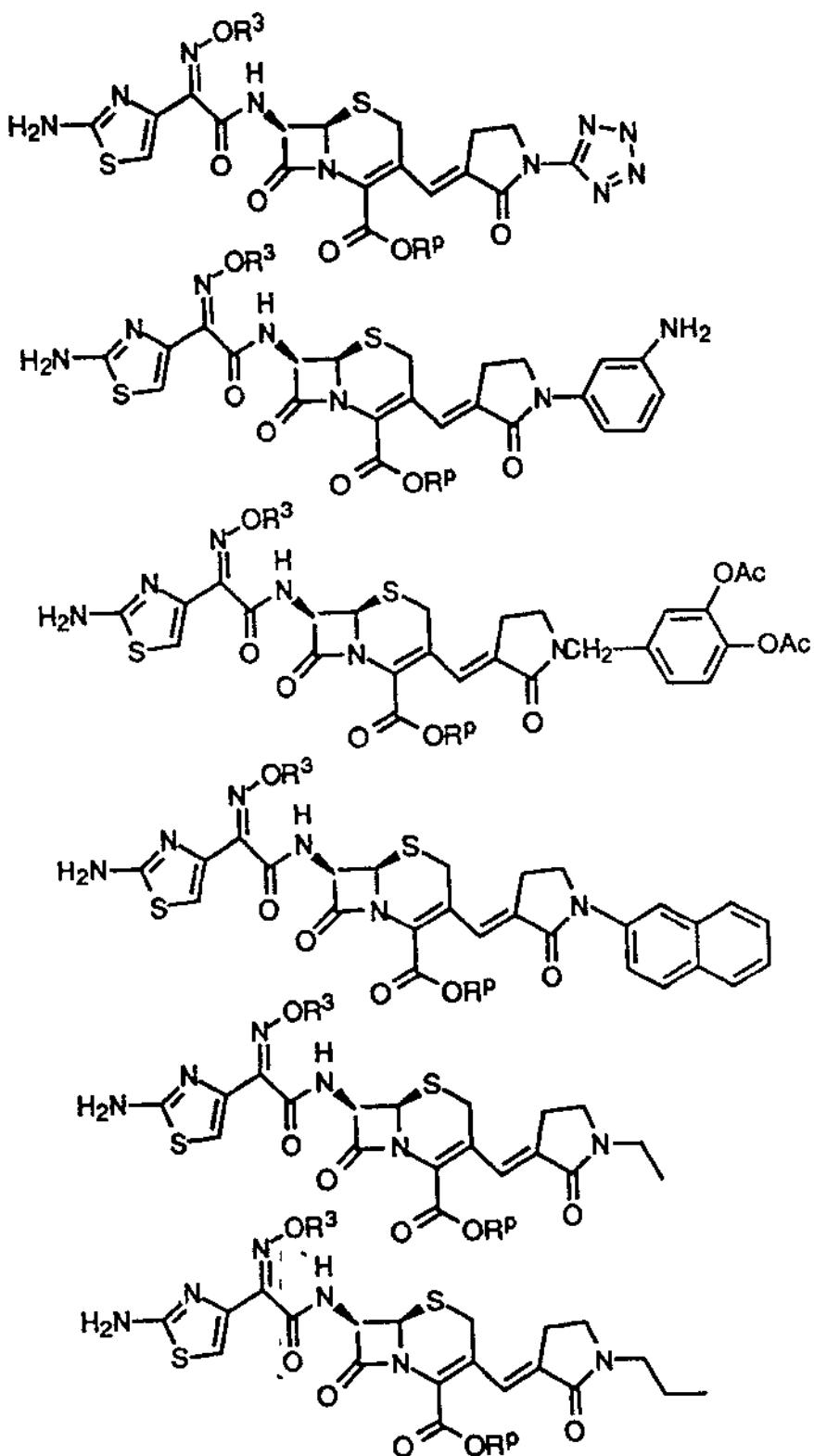
ИК - спектр (KBr): 3431, 1768, 1679, 1610, 1505 cm^{-1}

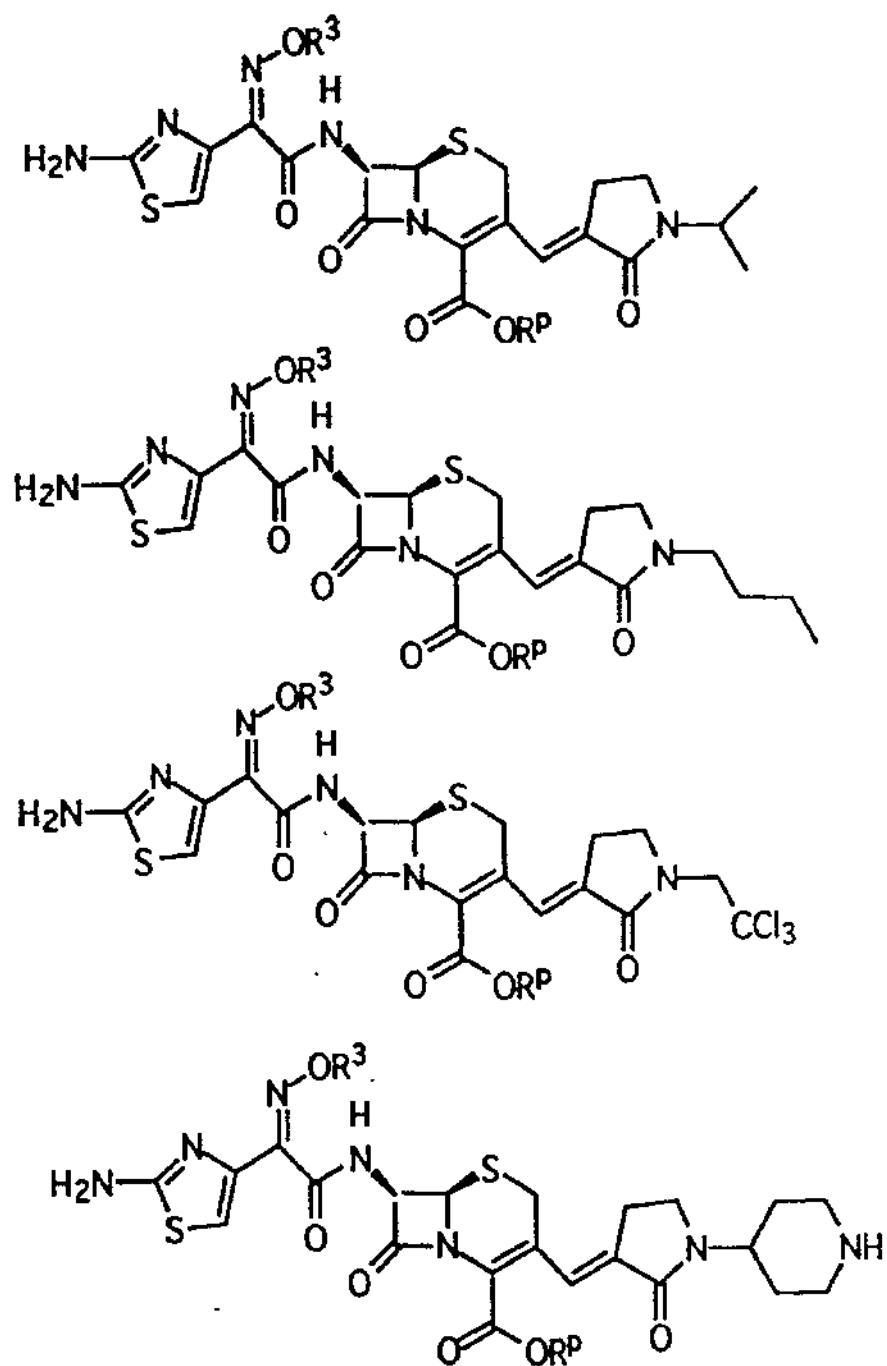


Пример 29.

По описанным в приведенных выше примерах 14, 15, 16 и 17 способам можно получить следующие дополнительные сложные эфиры, в которых R^3 представляет собой водород, метил, низший алкил или карбоксиметил, и R^p является легко гидролизующимся остатком сложного эфира:







Следующий пример иллюстрирует фармацевтические препараты, содержащие производные цефалоспорина, получаемые по настоящему изобретению.

Пример А.

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.

Схема 1

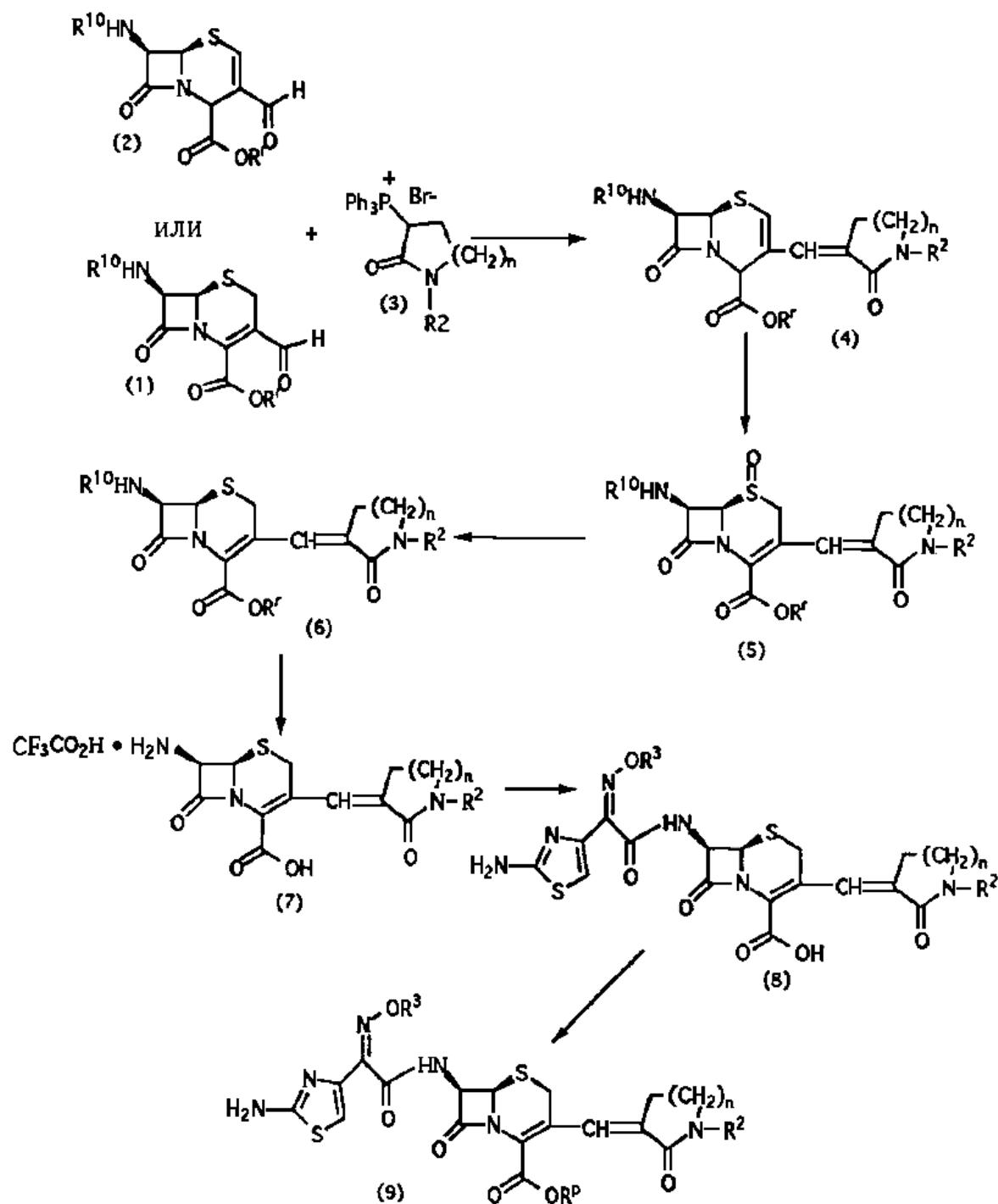


Схема 2

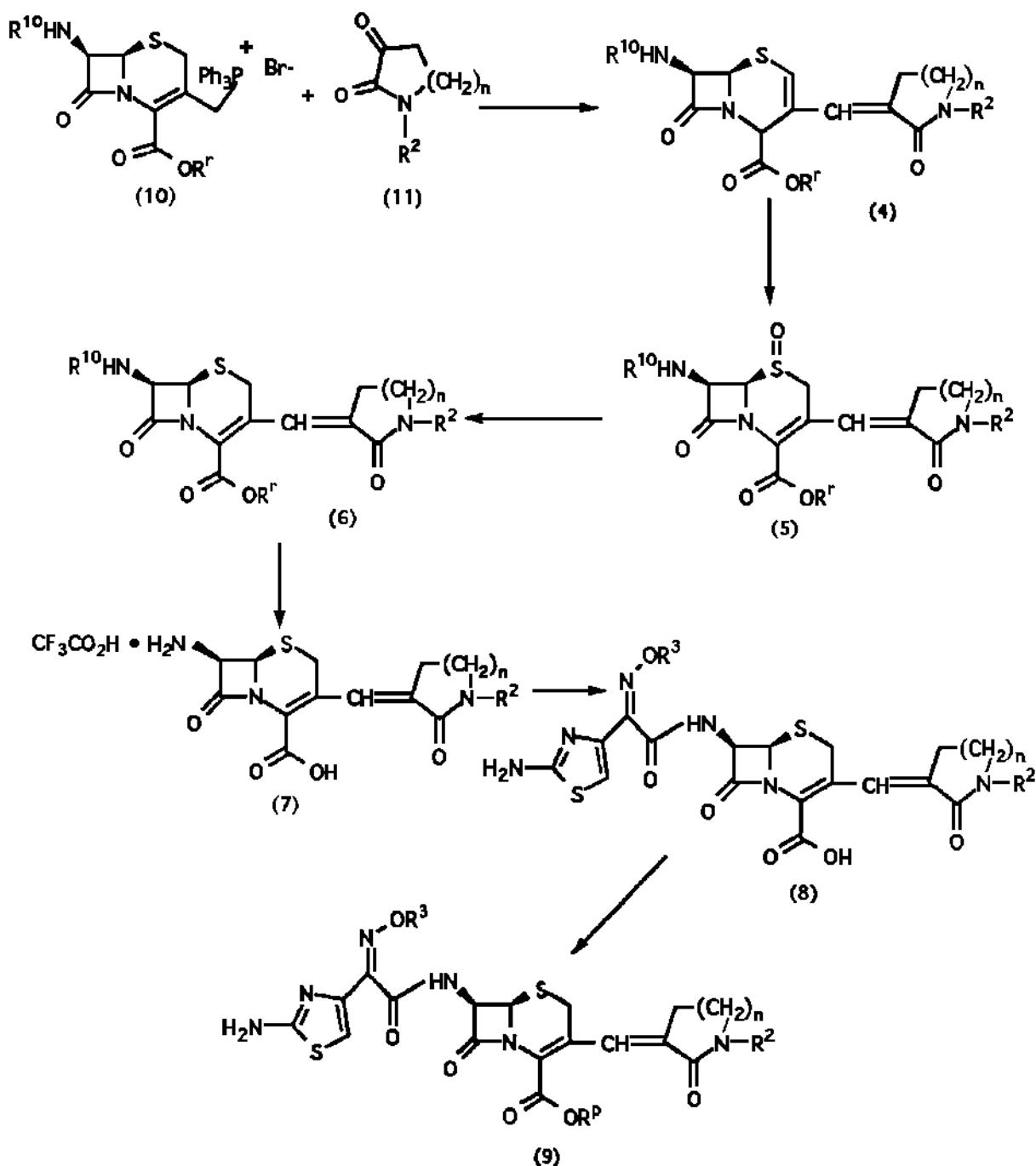


Схема 3

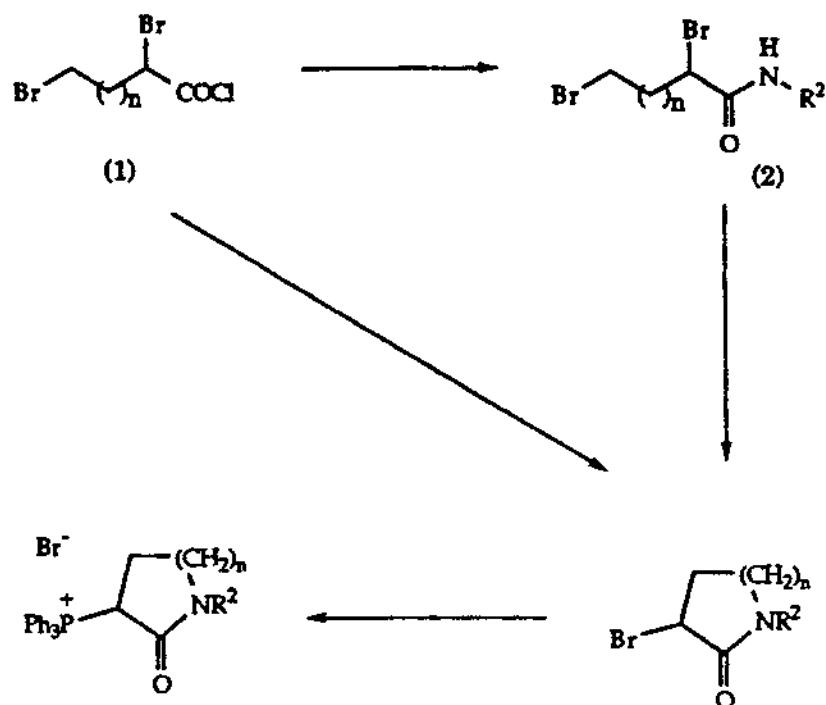


Схема 4

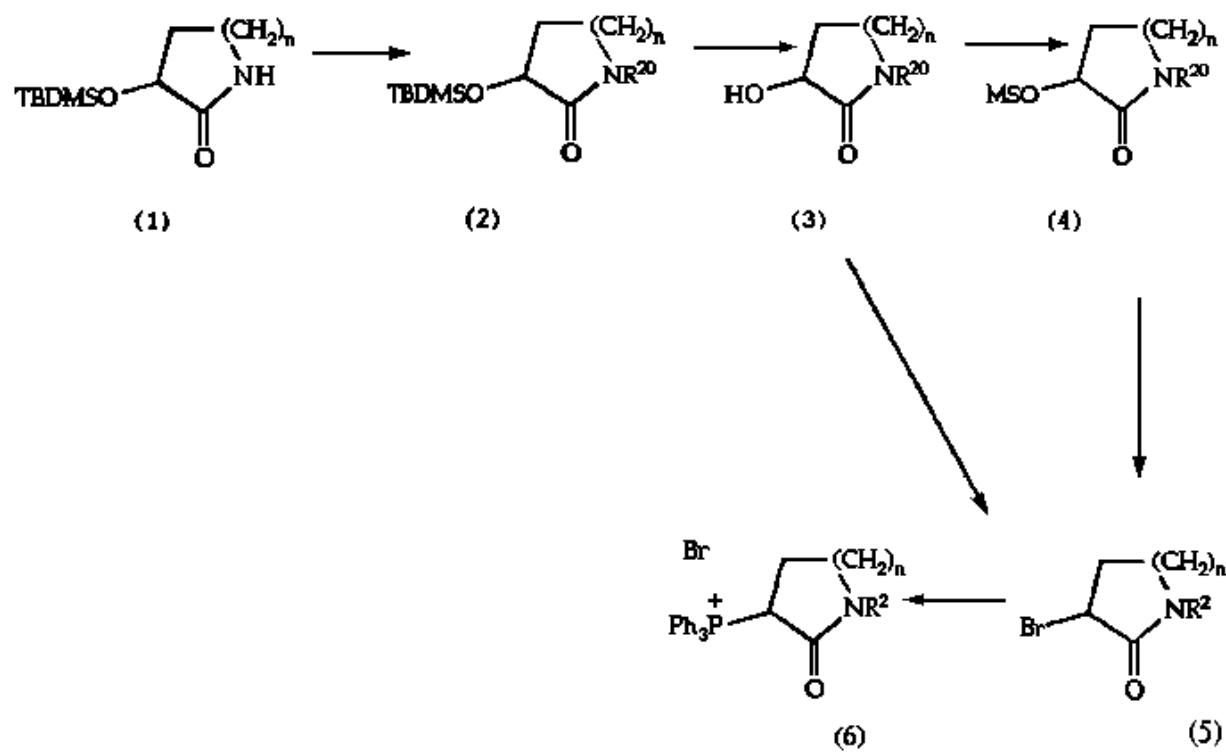


Схема 5

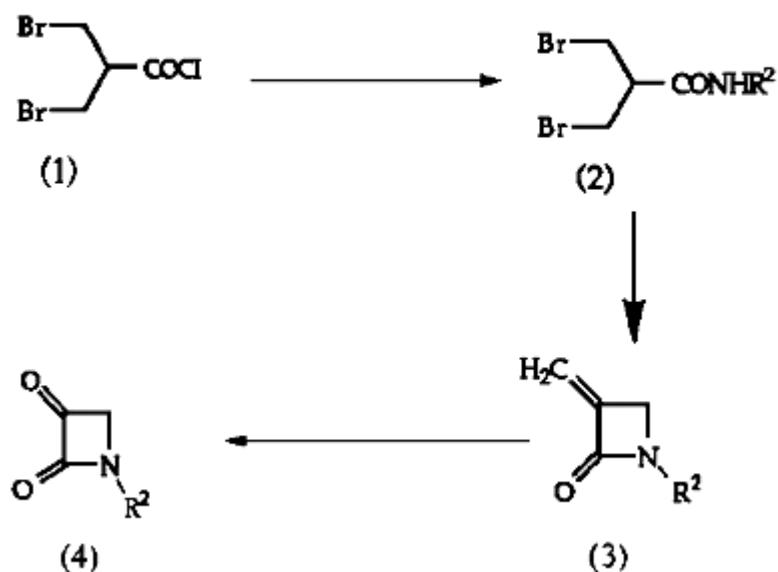


Таблица 1

Значения минимальной ингибирующей концентрации (мл/л)

	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
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

Таблица 2
Противомикробный спектр (МИК, мкг/мл)

	D	E	F	G	H	I	.1	Cefdinir ⁴	Ceftriaxone ⁵
S.aureus 6538	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.5	4
S.aureus 734 MRSA	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. facalis 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.pneumoniac 418 E.-cloacae 908SSi	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	0.12	0.12	1	0.12	≤0.06
E. cloacae 908 R	0.12	0.25	0.12	0.25	0.5	0.5	2	32	0.25
C.freundii 902	8	16	16	32	16	32	8	>32	>32
C.freundii 43	≤0.06	0.12	0.12	≤0.06	0.5	0.25	0.5	16	0.25
P.mirabilis 2117	2	4	4	4	4	8	4	>32	32
Pvulgaris 1028	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	0.12	0.12	≤0.06
M.morganii 6H-137	1	1	2	2	2	2	0.5	1	0.12
S.marcescens 69438	16	0.5	0.5	1	1	1	1	16	0.25
P.aeruginosa 27853 X.-maltophilia 1AC739	>32	8	>32	32	32	>32	>32	>32	16
Acinetobacter sp. 5 1-156	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
B.fragilis ATCC 25285			8					32	16
P.asaccharolyticus 29743			≤0.12					≤0.12	0.25
C.difficile ZH1			8					32	>32

Примечания:

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

Таблица 3
Противомикробный спектр (МИК, мкг/мл)

	K	L	M	N	O	P	Cefdi-nir ⁴	Cef-triax-
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 B15	≤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 ATCC 25285	4						32	16
P.asaccharolyticus 29743	≤0.25						≤0.12	0.25
C.difficile ZH1	16						32	>32

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

Таблица 4

Активность *in vitro* против отобранных видов (мкг/мл)

	среда		D	E	F	G	H	I	J	Cefdinir	Ceftriaxone
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 8-16	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.viricilans 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 16 ≤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.faecium	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.calarrhalis	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-Хитона,⁶MHA: агар Мюллера-Хитона,⁷IsoB: изосенсибилизированная жидкая питательная среда

Таблица 5

Эффективность против системных инфекций у мышей ($\mathcal{E}\Delta_{50}$, мг/кг)

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

Примечания:

¹Cefixime: [6R-[6α, 7β(Z)]]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (карбокси-метокси)имино]ацетил] амино]-3- этинил]-3- этинил-8 оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-карбоновая кислота

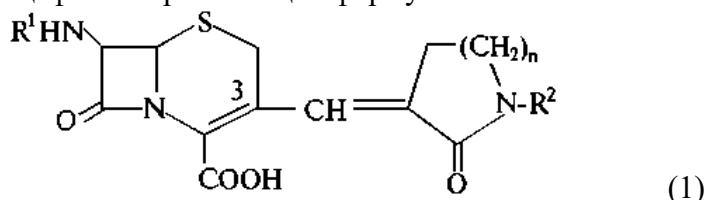
²po - перорально³sc - подкожно.

Таблица 6

	D	E	F	G	H	I	J	Cef-dinir	Ceftriaxone
S.aureus Smith	<1 sc	<1 sc	<1 sc	<1 sc	≤0.5 sc	<1 sc		<1 sc	<2 sc
E.coli 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 sc	0.9 po <0.01 sc

Формула изобретения

1. Производные цефалоспорина общей формулы



в которой R¹ представляет собой ацильную группу, производную от карбоновой кислоты, R² - водород, окси, низший алкил - Q_m, циклоалкил, низший алкокси, низший алкенил, циклоалкенил, низший алкинил, аралкил - Q_m, арилокси, аралококси или гетероциклическое кольцо; либо низший алкил, циклоалкил, низший алкокси, низший алкенил, циклоалкенил, низший алкинил, аралкил, арил, арилокси, аралококси или гетероциклическое кольцо, замещенные, по меньшей мере, одной группой, выбранной из карбокси, амино, нитро, циано, низшего алкила, низшего алкокси, окси, галогена, CONR⁴R⁵-N(R⁵)-COOR⁹, R⁵CO-, R⁵OCO- или R⁵COO-, причем R⁴ представляет собой водород, низший алкил или диклоалкил, R⁵ - водород или низший алкил, R⁹ - низший алкил, низший алкенил, или защитная группа карбоновой кислоты; Q представляет собой -CO- или -SO₂, m - 0 или 1, n - 0, 1 или 2, а также их легкогидролизуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли указанных соединений и гидраты соединений формулы 1 и их сложных эфиров и солей.

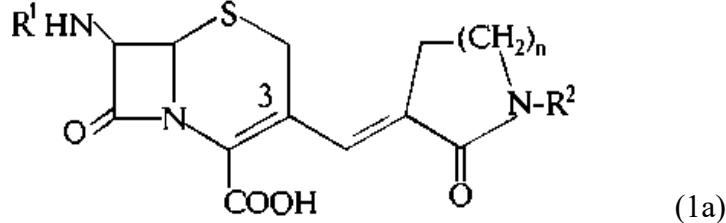
2. Производные цефалоспорина по п. 1, отличающиеся тем, что n равно 0.

3. Производные цефалоспорина по п. 1, отличающиеся тем, что R² представляет собой низший алкил -Q, аралкил - Q или арил - Q, где Q является -CO- или -SO₂-.

4. Производные цефалоспорина по п. 1, отличающиеся тем, что R² представляет собой 2-пропинил, цианометил, цианоэтил или циклопропил метил.

5. Производные цефалоспорина по п. 1, отличающиеся тем, что R² представляет собой 6-метоксиридин-3-ил, 5-метилизоксазол-3-ил, 2-оксооксазолидин-3-ил или 1,1-диоксотетрагидрофенил-3-ил.

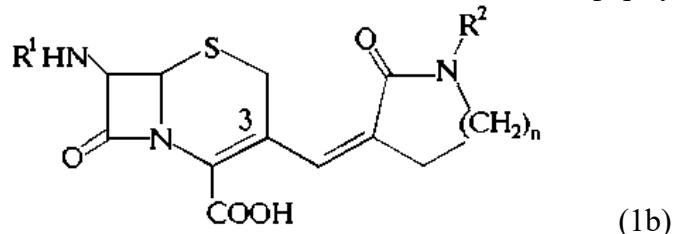
6. Производные цефалоспорина по п. 1, отличающиеся тем, что имеют заместитель в 3-ем положении в Е-форме и представлены структурной формулой



в которой R¹ и n имеют определенные в п.1 значения и R² отличается от низшего алкил - Q, аралкил - Q и арил - Q, если Q представляет собой -CO- или -SO₂-, а также их легкогид-

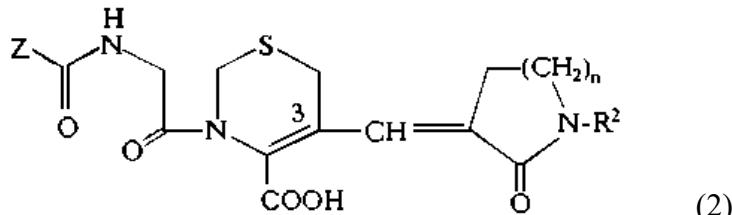
ролизуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли указанных соединений и гидраты производных цефалоспорина формулы 1 и их сложных эфиров и солей.

7. Производные цефалоспорина по п.1, отличающиеся тем, что имеют заместитель в 3-ем положении в Z-форме и представлены структурной формулой



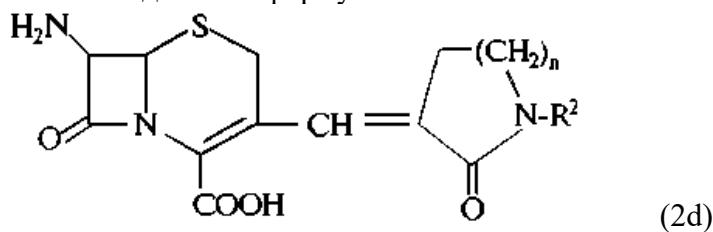
в которой R^1 , R^2 и n имеют значения, определенные в п.1, а также их легкогидролизуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли указанных соединений и гидраты производных цефалоспорина формулы 1 и их сложных эфиров и солей.

8. Производные цефалоспорина по пп. 1 - 7, отличающиеся тем, что имеют формулу



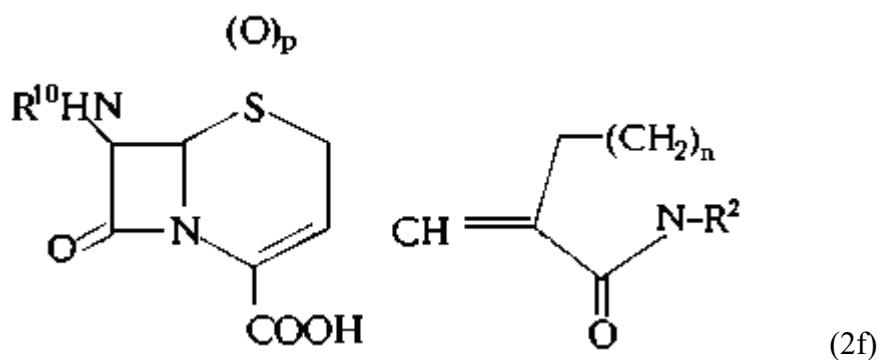
где Z представляет собой $-C(X) = CR^aR^b$ [2a], $-CH(X)NH_2$ [2b] или $-C(X) - NOR^3$ [2c], где R^a представляет собой водород, низший алкил или $CH_2CO_2R^4$, при этом низший алкил не-замещен или замещен, по меньшей мере, одной группой, выбранной из карбокси, амино, нитро, циано, низшего алкила, низшего 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, циклогексилом, 1,4-циклотексадиенил или гетероциклическим кольцом, при этом арил, циклогексил, 1,4-циклогексадиенил или гетероциклическое кольцо незамещены или замещены, по меньшей мере, одной группой, выбранной из карбокси, амино, 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 в пп. 1 или 2, а также легкогидролизуемые сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли указанных соединений и гидраты нро точных цефалоспорина формулы 1 и их сложных эфиров и солей.

9. Промежуточные соединения формулы



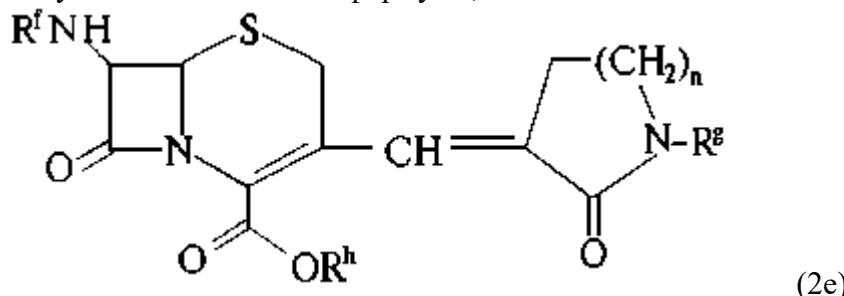
для получения производных цефалоспорина, где R^2 и n имени определенные выше значения или их сложные эфиры, или их соли.

10. Промежуточные соединения формулы



для получения производных цефалоспорина, где R^2 и n имеют определенные выше значения, p равно 0 или 1 и R^{10} представляет собой аминозащитную группу, их сложные эфиры или их соли.

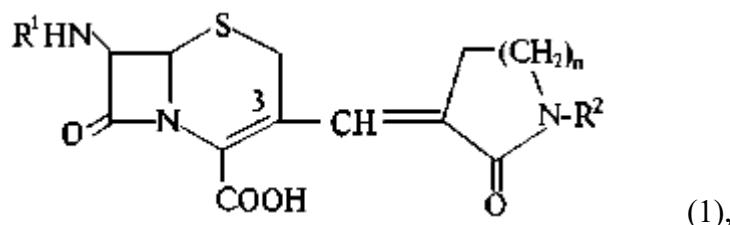
11. Промежуточные соединения формулы,



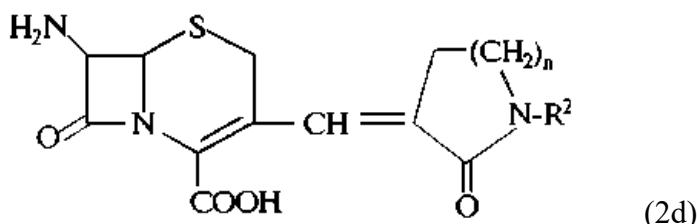
где n имеет определенные выше значения, R^h представляет собой водород или карбокси защитную группу, R^f является R^1 и R^g является R^2 при условии, что выполняется, по меньшей мере, одно из следующих условий: R^h является защитной группой карбоновой кислоты, R^f является остатком, определенным как R^1 , имеющим нитро, защищенную амино, защищенную окси и/или защищенную карбоксильную группу или группы, R^g является остатком, определенным как R^2 , имеющим нитро, защищенную амино, защищенную окси и/или защищенную карбоксильную группу или группы, или их соли.

12. Промежуточные соединения по любому из пп. 9 - 11, отличающиеся тем, что R^2 является любым из радикалов: фенилом, 4-метоксифенилом, 2,2,2-трифторметилом, фторэтилом, циклопропилем, 3-пиридинилом, аллилом, цианометилом, циклопропилметилом, 2-пропинилом и 2-пиразинилом, либо представляет собой водород, циклоалкил или низший алкил, который не замещен или замещен галогеном, низший алкоокси или фенил, который незамещен или замещен, по меньшей мере, одним низшим алкоокси или галогеном.

13. Способ получения производных цефалосиорина формулы 1

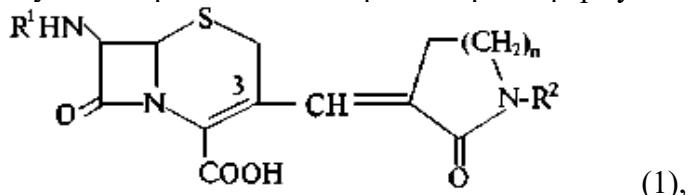


где R^1 , R^2 , m , n имеют указанные выше значения, отличающиеся тем, что соединения формулы

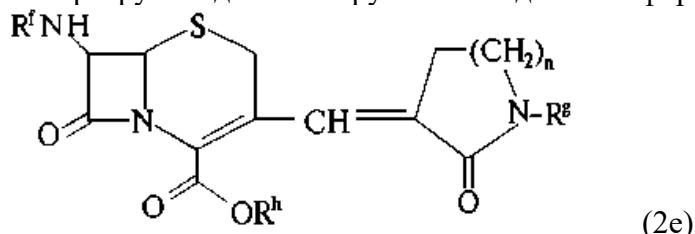


или его сложного эфира обрабатывают солиацилирующими агентами.

14. Способ получения производных цефалоспорина формулы 1

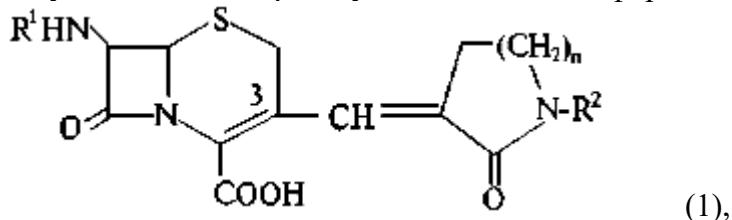


в которой R¹ и/или R² содержат свободные амино-, окси-, или карбокси группы, отличающейся тем, что отщепляют амино-, окси и/или карбокси защищенной группы (групп) или восстанавливают нитрогруппы до аминогруппы в соединении формулы



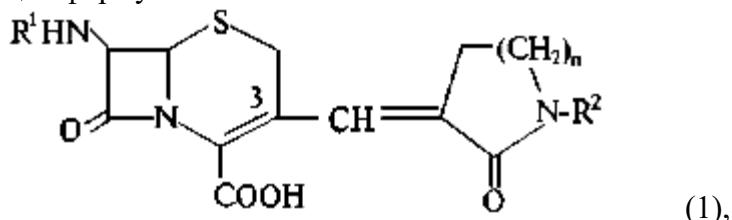
где R^h является водородом или карбоксизащитной группой, R^f является R¹ и R^g является R² при условии, что, по меньшей мере, выполняется одно из следующих условий: R^h является защитной группой карбоновой кислоты, R^f является остатком, определенным как R¹, имеющим нитро-, защищенную амино-, защищенную окси- и/или защищенную карбоксильную группу или группы, R^g является остатком, определенным как R², имеющим нитро-, защищенную амино-, защищенную окси- и/или защищенную карбоксильную группу или группы, или его соли.

15. Способ получения легкогидролизуемого сложного эфира соединения формулы



отличающейся тем, что проводят этерификацию карбоновой кислоты формулы 1.

16. Фармацевтический препарат, содержащий активное начало и общепринятые наполнители, отличающейся тем, что активным началом являются производные цефалоспорина общей формулы 1



где значение R¹, R², Q, m, n соответствуют вышеуказанным.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Никифорова М.Д.
Ногай С.А.